Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

Rezaković, Džemal

1991

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

RAZRADA MORFOLOŠKIH KRITERIJA ZA DIJAGNOSTICIRANJE DISPLASTIČNIH PROMJENA U SLUZNICI DEBELOG CRIJEVA

ALEKSANDAR NIKULIN i SVJETLANA RADOVIĆ
Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

UDC 616.35

Apstrakt. Epitelna displazija u sluznici debelog crijeva je potencijalno prekancerozna promjena, čije prisustvo povećava rizik od nastanka karcinoma. Kako do sada nisu pruženi egzaktni kriteriji za dijagnosticiranje i stepenovanje displazije epitela mukoze kolona, istraživači su uvijek podvlačili postojanje subjektivne procjene njenog prisustva i intenziteta. Uvođenjem metode brojčano objektiviziranih kriterija znatno smo olakšali utvrđivanje prisustva epitelne displazije, njeno razlikovanje od upalno-regenerativnih promjena, kao što smo olakšali i procjenu jačine displastičnog procesa.

Ključne riječi: epitalna displazija, upalno-regenerativne promjene.

UVOD

Epitelna displazija u sluznici kolona danas se smatra jednim od najznačajnijih predskazivača karcinoma (6, 8, 10, 11). Skrining za epitelnu displaziju u biopsijama kolona i rektuma je dio prihvaćenog programa praćenja rizične populacije (9, 11). Rizik za nastanak karcinoma raste sa porastom jačine displastične lezije. Nalaz visokog stepena epitelne displazije u bioptičkom uzorku može biti pokazatelj, s jedne strane, individualne sklonosti ka nastanku karcinoma (10, 15), a sa druge strane, može biti indikator i njegovog postojanja u bilo kom drugom segmentu debelog crijeva (10, 15). Isto tako, njeno nepostojanje ne mora značiti i da karcinoma nema (9), kao što karcinom može postojati i bez nastanka epitelne displazije na širem području sluznice.

U dosadašnjim istraživanjima ove premaligne promjene niti jedan autor nije dao objektivizirane kriterije za dijagnosticiranje i ste-

penovanje jačine displazije epitela, nego se uvijek podvlači njena individualna procjena, čime je određivanje postojanja i jačine displazije epitela produkt impresije patologa. Određivanje stepena i prisustva displastične promjene koje se bazira na mikroskopskim kriterijima nije lišeno subjektivnosti, a time i greške u interpretaciji. Najčešće nesuglasice i nedoumice među istraživačima su u definisanju one tačke u spektru promjena koja bi predstavljala minimum promjena kakve bi patolog akceptirao kao epitelnu displaziju, a ne kao upalno-regenerativni proces. Kako su displazije laganog stepena i upalno-regenerativne promjene u sluznici veoma slične, često ih je teško razlučiti. Rađene su studije (14, 15) koje su pokazale da postoje među morfolozima impresivne razlike u verifikovanju neke promjene ili kao epitelne displazije ili kao upalno-regenerativne promjene, odnosno i u određivanju intenziteta displazije epitela.

Sa ciljem da se uvedu više objektivni kriteriji identifikacije i stepenovanja epitelne displazije, odnosno sa primarnom intencijom da se pomogne dijagnosticiranje i gradiranje ove lezije, primjenili smo metodu brojčano objektiviziranih kriterija, koja može doprinijeti zauzimanju objektivnijeg stava u utvrđivanju kako prisustva tako i stepena jačine displastične promjene u sluznici kolona koja je upalno promijenjena. Sličan pristup ovoj problematici imali smo i u morfološkom verifikovanju displazije sluznice želuca (13).

MATERIJAL I METODE

Pri endoskopskom pregledu kolona uzimani su biopsijski uzorci sluznice, najmanje 3 do 4 iz različitih segmenata crijeva na udaljenosti od 8 do 10 cm u slučajevima kada se radilo o upalno promijenjenoj sluznici bilo koje etiologije ili pak pri nalazu tumorskih lezija, kada su uzorci uzimani ne iz same lezije, nego sa mjesta koja se nalaze distalno i proksimalno od nje. Također je prikupljan materijal i iz tekućih obdukcija, kada smo makroskopskim, a zatim i mikroskopskim putem utvrdili da se radi o jednoj od gore navedenih promjena.

Nakon fiksacije biopsijskih uzoraka u 10% formalinu, tkivo je uklapano u parafin, a rezovi debljine 5 mikrona su bojeni standardnom HE i PAS metodom.

Pri mikroskopiranju smo obratili pažnju na 19 promjena i to: veličinu jedara, oblik jedara, nukleo/citoplazmatski odnos, hromaziju jedara, raspored hromatina u jedrima, raspored jedara u žljezdanom epitelu, istaknutost i broj jedaraca u jedrima, izgled ćelijske citoplaz-

Tabela 1. MORFOLOŠKI KRITERIJUMI ZA ODREĐIVANJE DISPLASTIČNIH PROCESA U SLUZNICI KOLONA

POSMATRANE PROMJENE	1	2	3	4
1. VELIČINA ĆELIJA	smanjene	nepromijenjene	uvećane	izrazito uvećane
2. OBLIK JEDARA	nepromijenjen	katkad izdužen	izduženo pleomorfan	iregularno pleomorfan
3. NUKLEO/CITOPLAZMATSKI ODNOS	nepromijenjen	lagano promijenjen u pojedinim ćelijama	promijenjen u većini ćelija	izrazito promijenjen u svim ćelijama
4. HROMAZIJA JEDARA	normohromazija	lagana pojedinačna hiperhromazija	srednje izražena hiperhromazija	jaka hiperhromazija svih jedara
5. RASPORED JEDARA	bazalan raspored	pseudostratifikacija do 1/3 visine ćelija	pseudostratif. do 2/3 visine ćelija	pseudostratifikacija u svim nivoima ćelija
6. RASPORED HROMATINA U JEDRIMA	periferan	uobičajen	homogeniji	izrazito homogen
7. ISTAKNUTOST I BROJ JEDARACA U ĆELIJAMA	lagano prominentno, eozinofilno	ne vidi se	1-2 iregularnog oblika	3 i više izrazito iregularnog oblika
8. CITOPLAZMA	eozinofilna	nepromijenjena	srednje bazofilna	izrazito bazofilna
9. ODRŽANOST ĆELIJSKIH TIPOVA U ŽLIJEZDAMA	očuvani ćelijski tipovi	smanjen broj peharastih ćelija	pojava ne diferenciranih ćelija	sve ćelije su nediferencirane
10. LUČENJE MUKUSA	nepromijenjeno	lagano smanjeno	smanjeno	ne luči se
11. BROJ ĆELIJA U ŽLIJEZDI	nepromijenjen	lagano uvećan	uvećan uz pojavu rešetkastog izgleda dijela žlijezde	izrazito uvećan uz pojavu rešetkastog izgleda čitave žlijezde
12. PROSJEČAN BROJ MITOZA U ŽLIJEZDAMA	nema ih	1-2 u bazalnom dijelu žlijezde	3-5 u višim slojevima žlj.	6 i više u svim slojevima žlj.
13. PUPANJE ŽLIJEZDA	nema pupoljaka	1-2 u vidnom polju	3-5 u vidnom polju	6 i više
14. GRANANJE ŽLIJEZDA	ne javlja se	1-2 žlijezde su zahvaćene	3-5 žlijezda je zahvaćeno	6 i više
15. BROJ ŽLIJEZDA	smanjen	nepromijenjen	lagano uvećan	veoma uvećan
16. »BACK TO BACK FORMACIJE«	nema ih	pokoja (1-2 u vidnom polju)	više ih je (3-5 u vidnom polju)	brojne su (6 i više)
17. VILOZNI IZGLED SLUZNICE	nema ga	lagano naglašen	srednje naglašen	veoma naglašen
18. UPALNI INFILTRAT U LAMINI PROPRIJI	prisutne su rijetke upalne ćelije	povećan broj upalnih ćelija	srednje obilan upalni infiltat	veoma obilan
19. KRIPTA APSCESI	nema ih	pokoji 2-3 u vidnom polju	više ih je (4-6 u vidnom polju)	brojni su (6 i više ih u vidnom polju)

me, održanost ćelijskih tipova u žlijezdama, lučenje mukusa, broj ćelija u žlijezdama, prosječan broj mitoza u žlijezdama, pupanje žlijezda, njihovo grananje, vilozni izgled sluznične površine, broj žlijezda u sluznici, pojavu »back to back formacija«, prisustvo upalnog ćelijskog infiltrata u lamini propriji, te pojavu kripta apscesa (tabela 1).

Navedene kriterije smo odabrali na osnovu poznatih morfoloških promjena koje nastaju u toku upalno-regenerativnih i displastičnih promjena u sluznici debelog crijeva, koje su naveli drugi autori (11, 12, 14, 15), kao i na osnovu onih do kojih smo došli u toku vlastitih istraživanja.

Intenzitet svake od ovih promjena je »bodovan« vrijednostima od 1 do 4. Zbir dobijen sabiranjem pojedinačnih vrijednosti određenih prema jačini promjene dijeljen je ukupnim brojem promjena, tj. sa 19. Dobijena je indeksna vrijednost I.

Na osnovu morfoloških saznanja smo promjene u sluznici podijelili u dvije kategorije:

1. upalno-regenerativne promjene;
2. displastične promjene:
   — lagana displazija;
   — srednje teška displazija;
   — teška displazija.

Uvrštavanje u neku od ovih kategorija slijedilo je nakon detaljne analize svake promjene, pri čemu je raspon kretanja za pojedine kategorije određen računskim putem i na osnovu čije vrijednosti smo promjenu okvalifikovali kao inflamatorno-regenerativni ili kao displastični proces određenog stepena jačine. Prema našim proračunima, vrijednost indeksa I za pojedine kategorije promjena se kreće:

1. upalno-regenerativne promjene	$1{,}3 \leq I \leq 1{,}8$;
2. lagana displazija	$1{,}9 \leq I \leq 2{,}3$;
3. srednje teška displazija	$2{,}4 \leq I \leq 2{,}9$;
4. teška displazija	$3 \leq I \leq 3{,}7$.

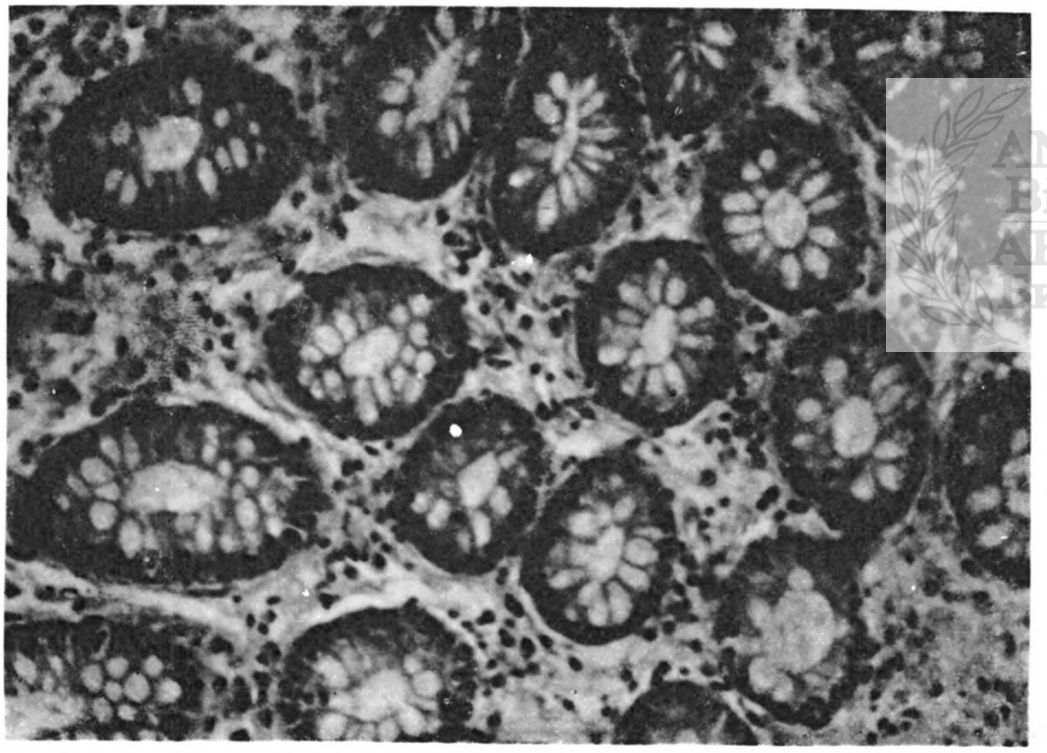
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Pregledani su bioptički uzorci 110 pacijenata. Uzorci sluznice su uzimani iz različitih segmenata debelog crijeva pacijenata kod kojih je utvrđeno postojanje hroničnog ulceroznog kolitisa (9 pacijenata), kolitisa druge etiologije (51 pacijent), karcinoma (41 pacijent) i polipa (9 pacijenata). Kod 39 pacijenata (35,45%) je nađena epitelna displazija. Od ovih 39 pacijenata 25 je imalo laganu displaziju (64,1%), 10 pacijenata je imalo srednje tešku displaziju (25,64%), a kod 4 pa-

cijenta je nađena teška displazija (10,25%). Kod 71 pacijenta su nađene samo upalno-regenerativne promjene, odnosno predisplastične promjene.

Indeksna vrijednost za upalno-regenetrativne promjene se kreće od 1,3 do 1,8 (tabela 2). Imali smo najveći broj slučajeva sa niskom vrijednošću ovoga indeksa, tj. sa 1,3, odnosno nađene promjene su bile veoma niskog stepena intenziteta. Sedam slučajeva je bilo sa indeksnom vrijednošću na gornjoj granici prema laganoj displaziji (I=1,8) i na prvi pogled su se mogli kao takvi i okvalifikovati, ali analizom svih navedenih parametara utvrdilo se da se ipak radi o promjenama predisplastične prirode (Slika 1).

Displastične promjene smo najčešće nalazili u bioptičkim uzorcima sluznice koji su uzimani distalno i proksimalno od mjesta nastanka neoplastične lezije (ne iz njene neposredne blizine, već sa najmanje udaljenosti od 10 cm). Imali smo 23 ovakva slučaja.

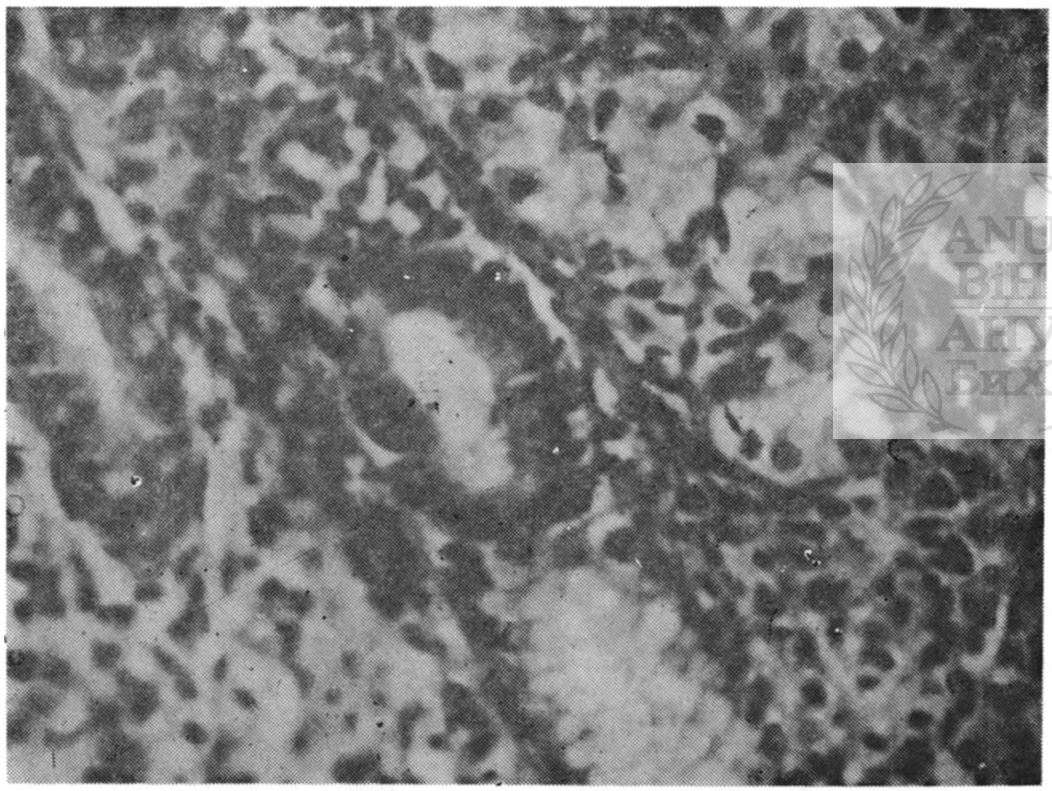


Slika 1. Upalno-regenerativne promjene u sluznici kolona (I=1,4; HE, 250X)

Raspon kretanja indeksa I za laganu displaziju se kreće od 1,9 do 2,3. U najvećem broju slučajeva lagana displazija (8 pacijenata) je imala indeksnu vrijednost 2,1, odnosno bila je srednjeg intenziteta (tabela 3; slika 2).

Tabela 2.

Vrsta oboljenja	Vrijednosti indeksa I za upalno-regenerativne promjene						
	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	
hronični ulcerozni kolitis		1		3	1		5
kolitisi druge etiologije	18	12	5	6	2	3	46
karcinom kolona	4	1	2	6	2	3	18
polipi kolona					1	1	2
ukupno	22	14	7	15	6	7	71

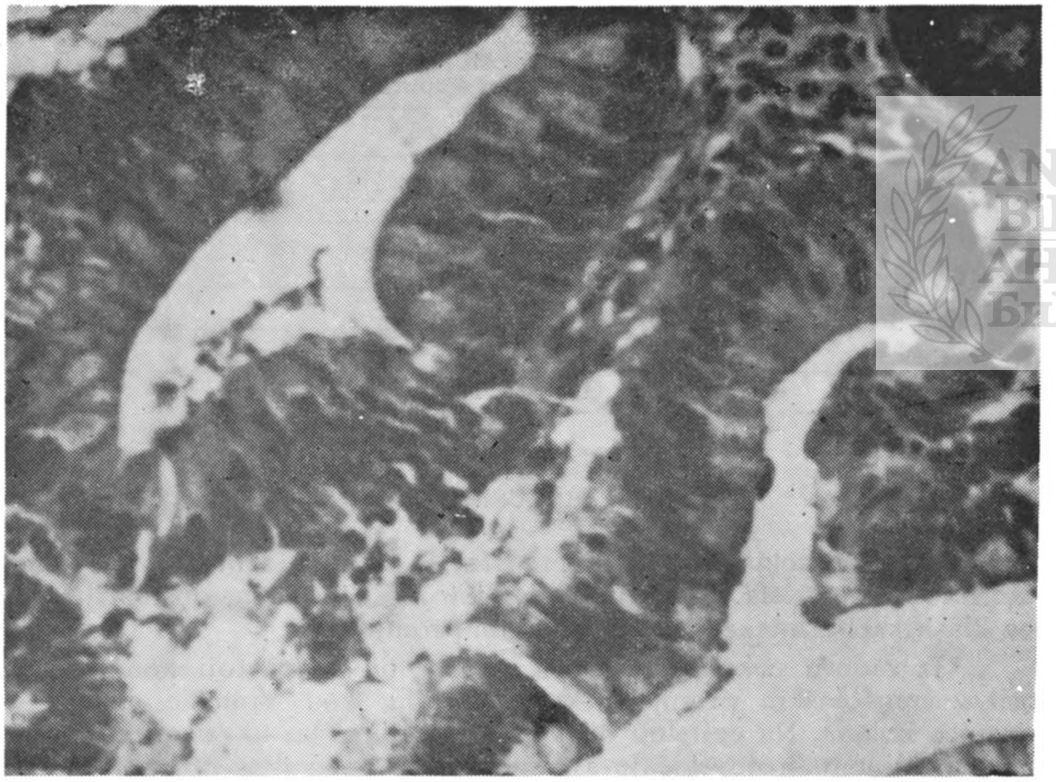


Slika 2. Lagana displazija (I=1,9; HE, 250X).

Srednje teška displazija, sa rasponom indeksne vrijednošti od 2,4 do 2,9, nađena je u 10 slučajeva (tabela 4). Najčešće smo je našli kod pacijenata koji su imali karcinom (7 pacijenata) i uglavnom se radilo o srednjem stepenu jačine displastičnog procesa indeksne vrijednosti 2,5 (slika 3).

Tabela 3.

Vrsta oboljenja	Vrijednosti indeksa I za laku displaziju					ukupno
	1,9	2	2,1	2,2	2,3	
hronični ulcerozni kolitis			2			2
kolitisi druge etiologije	2	1	2			5
karcinom kolona	7	4	3			14
polipi kolona		1	1	1	1	4
ukupno	9	6	8	1	1	25



Slika 3. Srednje teška displazija (I=2,5; HE, 400X).

Displaziju teškog stepena smo našli u 4 slučaja i sva četiri pacijenta su imala makroskopski vidljive promjene u kolonu (2 su imala karcinom, a 2 adenome) (tabela 5).

Tabela 4.

Vrsta oboljenja	Vrijednosti indeksa I za srednje tešku displaziju						ukupno
	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	
hranični ulcerozni kolitis							
kolitisi druge etiologije	1	1				1	3
karcinom kolona		3	1	2	1		7
polipi kolona							
ukupno	1	4	1	2	1	1	10

Tabela 5.

	Vrijednosti indeksa I za tešku displaziju								ukupno
	3	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	
Hronični ulcerozni kolitis									
kolitisi druge etiologije									
karcinom kolona	1			1					2
polipi kolona			1		1				2
ukupno	1		1	1	1				4

ANU BiH АНУ БиХ

DISKUSIJA

Mada epitelna displazija predstavlja dobro identifikovan skup morfoloških entiteta, još uvijek ne postoji jedinstvena, opšteprihvaćena klasifikacija intenziteta displastičnih promjena.

Iz radova nekolicine autora se vidi da ne postoji kompleksan prikaz morfoloških promjena koje nastaju kod epitelne displazije sluznice kolona. Na epitelnu displaziju morfolozi su ukazivali ne samo u nedovoljnom broju slučajeva i sporadično nego i sa različitih aspekata.

Među prvima koji je u morfološku dijagnostiku displazije epitela pokušao da uvede neki određeni sistem bio je Morson (11). Istakao je da najviše važnosti u određivanju jačine promjene imaju celularne promjene, dok one koje narušavaju sluzničnu građu, a koje se obavezno sreću kod displazije srednjeg i teškog stepena, smatrao

je manje važnim u dijagnostičkom postupku. Lennard-Jones (10) je detaljnije opisala morfološke promjene koje se mogu naći u toku razvoja epitelne displazije. Najviše pažnje je poklonila mogućim promjenama u izgledu ćelija, dok poremećaje ćelijske diferencijacije i sluznične građe samo spominje bez detaljnijih analiza. Williams (17) je podijelio epitelnu displaziju u sluznici kolona na tri stepena samo na osnovu analize citoloških i arhitektonskih poremećaja sluznice, dok poremećaje ćelijske diferencijacije i ne spominje. Najznačajniji rad iz ove oblasti prezentirao je Riddell (14, 15). Dao je dosta iscrpan prikaz najvećeg broja morfoloških promjena, koje mogu da nastanu u stanjima inflamacije, reparacije i epitelne displazije u mukozi kolona. Ovim radom je morfologija displazije epitela dobila definitivno mjesto u patologiji, a time se pojavila i imperativna potreba za postavljanjem kriterija kojima bi se ova promjena mogla sa sigurnošću dijagnosticirati i stepenovati. Riddell je promjene podijelio na granične slučajeve (za koje patolog nije siguran da li su prava displazija ili pak predstavljaju inflamatorno-reparirajuće procese) i epitelnu displaziju, koja po njemu može da bude niskog i visokog stepena. Uvođenjem kategorije graničnih slučajeva želio je da istakne da su svjetlosni mikroskop i standardno bojenje ograničenih mogućnosti u pravilnom kvalifikovanju gore navedenih pojava.

Mišljenja smo da jedino analizom svih mogućih promjena koje mogu da se jave u toku upale, regeneracije i displazije epitela, kao i utvrđivanjem njihovog intenziteta, može da se dobije potpuniji uvid u patogenezu ove lezije, kao i da se utvrde realniji kriteriji za procjenu njenog prisustva i jačine.

Učestalost javljanja epitelne displazije u našem materijalu je nešto veća nego što se to vidi u radovima drugih patologa (15, 17). To je zbog toga što su se oni pridržavali Riddellovog modela klasifikacije epitelne displazije i zato što su displaziju epitela proučavali samo u sklopu jednog patološkog procesa (najčešće hroničnog ulceroznog kolitisa). Zbog toga se naši rezultati ne mogu komparirati sa onim objavljenim u svjetskoj literaturi.

Primjena naše metode nam je omogućila da izbjegnemo kategoriju nedovoljno definisanih, odnosno graničnih slučajeva i nadamo se da ćemo ih pravilno okvalifikovati prema porijeklu i težini.

Iako incidenca nastanka karcinoma na displastično promijenjenom epitelu sluznice kolona nije poznata jer nema direktnih opservacija zbog prekida evolutivnog niza teška displazija — karcinom (zbog hirurške intervencije), postojeći podaci u literaturi indiciraju da se radi o patohistološkoj prekurzornoj leziji karcinoma (18). Mišljenja

smo da ju je opravdano posmatrati kao marker, tj. indikator rane dijagnoze karcinoma unutar debelog crijeva. Naši nalazi učestalog nastanika epitelne displazije u sluznici kolona u kojoj se razvio karcinom (kod 14 pacijenata sa karcinomom nađena je lagana displazija, kod 8 pacijenata srednje teška i u 2 slučaja teška displazija) su veoma indikativni i ponukali su nas da vjerujemo u opravdanost mišljenja o značaju njenog prisustva za rano otkrivanje raka kolona.

ZAKLJUČAK

U mikroskopsko-morfološkoj fenomenologiji epitelne displazije postoje brojni manje ili više karakteristični nalazi na osnovu kojih se može uspješno postaviti njena dijagnoza. Ukoliko se u obzir uzmu samo pojedine morfološke promjene, što je uglavnom bila praksa kod najvećeg broja istraživača, nije moguće epitelnu displaziju sa sigurnošću niti dijagnosticirati niti stepenovati. U našoj morfološkoj studiji je posmatrano i po jačini vrednovano 19 promjena, pri čemu je svakoj data podjednaka važnost. Uvođenje metode brojčano objektiviziranih kriterija nam je pomoglo da objektivnije otkrijemo i stepenujemo epitelnu displaziju. Ovom metodologijom smo riješili neke poteškoće koje su isticane da postoje u postupku verifikovanja ove prekarcinomatozne lezije. Sa druge strane, nađeno je učestalo javljanje displazije epitela u sluznici pacijenata kod kojih se razvio karcinom u debelom crijevu. Ovi nalazi ukazuju na povezanost koja postoji između pojave epitelne displazije i karcinoma, čime se potvrđuje mišljenje brojnih autora da ona može biti pokazatelj sklonosti ka nastanku karcinoma ili pak postojanja malignog procesa u sluznici kolona.

THE ELABORATION OF THE MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR DETERMINATION OF THE DYSPLASTIC CHANGES IN MUCOUS MEMBRANE OF THE COLON

Summary

The epithelial dysplasia in mucous membrane of the colon is potentially precancerous change whose presence increases the risk for the inception of carcinoma. Since no exact criteria for diagnosing and stageing of the dysplasia of the colon epithelium membrane were set so far, the investigators always emphasized the subjectivness in the evaluation of dysplastic presence and intensity. Through introduction of the method of numerically objectivized criteria we have considerably facilitated the determination of the epithelial dysplasia, and its diagnostical differentiation between inflamatory-regenerative changes as well as the estimation of the intensity of the dysplastic process.

LITERATURA

(1) Blackstone, M. O., Riddell, R. H., Rogers, G., Levin, B: *Dysplasia — associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-studing ulcerative colitis: an indication for colectomy.* Gastroenterology, 1981; 80:366—74.

(2) Bleiberg, H. i sar.: *Cell kinetic indicators of premalignant stages of colorectal cancer.* Cancer, 1985; 56:123—129.

(3) Blenkinsopp, W. K. i sar.: *Hystopathology reporting in large bowel cancer.* J. Clin Pathol, 1981; 34:509—513.

(4) Brostrom, O., Lofberg, R., Ost, A., Reichart, H.: *Cancer surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: a clinical endoscopical and histological study.* Gut, 1986; 27, 1408—1413.

(5) Brown, L. J. R., Smeeton, N. C., Dixon, M. F.: *Assessment of dysplasia in colorectal adenoma: an observer variation and morphometric study.* J. Clin Pathol, 1985; 38:174—179.

(6) Butt, A. H. i sar.: *Macroscopis lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis.* Dig Dis Sci, 1983; 28:18—26.

(7) Cooke, T. i sar.: *Detection of early neoplastic changes in experimentally induced colorectal cancer using scanning electron microscopy and cell kinetic studies.* Gut, 1984; 25:748—755.

(8) Cooke, T. i sar.: *Carcinoma and epithelial dysplasia complicating ulcerative colitis.* Gastroenterology, 1985; 68:1127—1136.

(9) Giars, R., Hermans, J., Riuter, D.: *Variations in histological evaluation of non-neoplastic colonic mucosal abnormalities: assessment and clinical significance.* Histopathology, 1985; 9:535—541.

(10) Lennard-Jones, J. E. i sar.: *Cancer in colitis: assessment of the individual risk by clinical and histological criteria.* Gastroenterology, 1977; 73: 1280—1289.

(11) Morson, B. C., Pang, L.: *Rectal byopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis.* Gut, 1967; 8:423—434.

(12) Morson, B. C.: *Precancer and cancer in inflamatory bowel disease.* Pathology 1985; 17:173—180.

(13) Nikulin, A., Pašić, F., Radović, S., Hadžijahić, H.: *Metod numeričke procjene prisustva i stupnja displastičnih promjena želudačne sluznice.* Liječnički vijesnik, 1987; 109:68—72.

(14) Riddell, R.: *The precanceromatous phase of ulcerative colitis.* U: Morson, B. C.: *Pathology of the gastrointestinal tract, Berlin,* Heilderberg, New York: Springer Verlag, 1976; 179.

(15) Riddell, R. i sar.: *Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications.* Hum Pathol, 1983; 14: 931—986.

(16) Vatn, M. H., Elgjo, K., Bergan, A.: *Distribution of dysplasia in ulcerative colitis.* Scand J Gastroenterol, 1984; 19:893—895.

(17) Williams, G. T.: *Dysplasia in the large intestine.* Path Res Pract, 1985; 180:656—664.

(18) Yardley, J., Keren, D.: *»Precancer« lesions in ulcerative colitis.* Cancer, 1974; 34:835—844.