

## Зубчатая аденома толстой кишки: особенности эндоскопической и морфологической диагностики\*

**А.А. Владимирова<sup>1</sup>, Л.Ю. Раевская<sup>1</sup>, Е.Ю. Чашкова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр

<sup>2</sup>Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Сибирского отделения

Восточно-Сибирского научного центра Российской академии медицинских наук, Иркутск, Россия

Существование зубчатой аденомы толстой кишки как непосредственного предшественника колоректального рака нашло отражение в классификации ВОЗ (2000). Тем не менее дифференциальная диагностика зубчатой аденомы и гиперпластических полипов чрезвычайно сложна. Осведомленность эндоскопистов и морфологов об этой патологии позволит улучшить диагностику зубчатых аденом и изменить клинический подход к гиперпластическим полипам.

Канцерогенез в толстой кишке является результатом серии последовательных генетических повреждений клеток эпителия, приводящих к возникновению аденомы, ее прогрессивному развитию и трансформации в рак [1–4]. Распространенность аденом увеличивается с возрастом и, по данным разных авторов, составляет от 25 до 35% среди населения старше 50 лет [2, 5, 6].

В 1984 году S. Urbanski и соавторы описали случай развития аденокарциномы, возникшей из особого типа аденомы – зубчатой аденомы [7]. С этого момента зубчатая аденома привлекает внимание многих исследователей, поскольку эта форма эпителиального новообразования толстой кишки близка к гиперпластическому полипу, но обладает возможностью малигнизации [8–17]. По данным разных авторов, встречаемость дисплазии тяжелой степени или фокусов внутрислизистого рака в зубчатых аденомах колеблется от 4 до 37% [18, 19, 20, 21] (рис. 1). В 2000 году существование зубчатой аденомы находит свое отражение в классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2000) [22].

Частота встречаемости зубчатых аденом, по данным разных авторов, колеблется от 0,6% до 1,8%. Тем не менее истинную частоту встречаемости зубчатых аденом оценить достаточно сложно, что связано с объективными трудностями эндоскопической и гистологической дифференциальной диагностики зубчатой аденомы от гиперпластических полипов (рис. 2). Использование хромоэндоскопии с высокой разрешающей способностью и настороженность эндоскопистов и морфологов могут улучшить распознавание и диагностику этих поражений [1, 19].

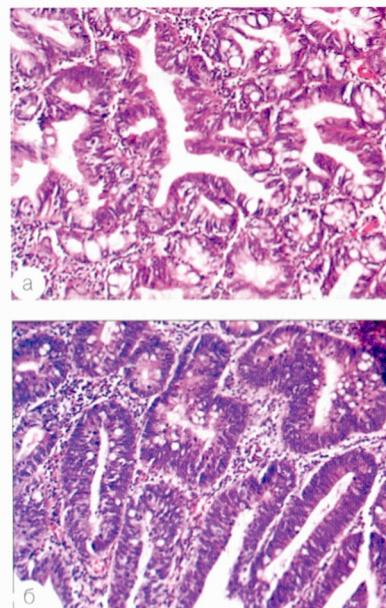


Рис. 1. Морфологическое исследование: а) зубчатая аденома с тяжелой дисплазией эпителия, окраска гематоксилин-эозином, х 200, б) зубчатая аденома с фокусом cr in situ, окраска гематоксилин-эозином, х 200.

Зубчатые аденомы встречаются на всем протяжении толстой кишки, однако подобно гиперпластическим полипам чаще их обнаруживают в дистальных отделах [19, 23, 24]. Тем не менее в правых отделах ободочной кишки обнаруживают до 37% всех зубчатых аденом [23]. В некоторых работах указывают, что зубчатые аденомы более распространены у мужчин, чем у женщин (примерное соотношение 2:1) со средним возрастом на момент установления диагноза 60–65 лет [19].

\* В статье использованы авторские фотоматериалы

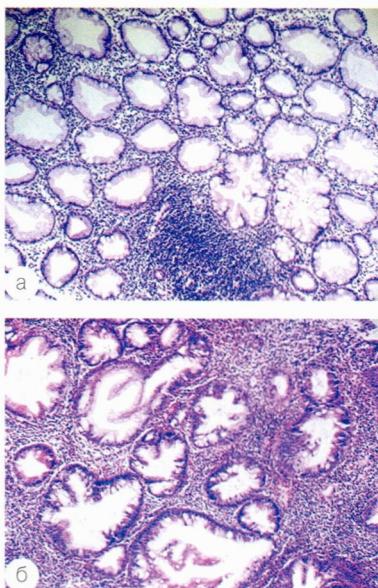


Рис. 2. Морфологическое исследование: а) гиперпластический полип, окраска гематоксилином-эозином, ув. x 100; б) зубчатая аденома, окраска гематоксилином-эозином, ув. x 100

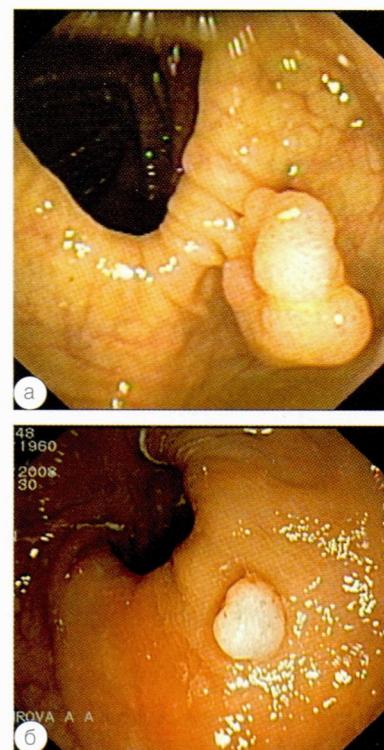


Рис. 3. Разные эндоскопические типы зубчатых аденом: а) на короткой ножке, б) на широком основании

Мы не встретили систематических исследований количества случаев колоректального рака, которые могли возникнуть по пути новообразования из зубчатой аденомы. При исследовании удаленных фрагментов толстой кишки у пациентов с колоректальным раком M.J. Makinen и соавторы пришли к заключению, что в 5,8% случаев рака имеются резидуальные зубчатые аденомы [12]. Такие формы рака располагаются преимущественно в слепой (52%) и прямой кишке (33%), эти статистические данные трудно интерпретировать, но они подчеркивают, что некоторая часть злокачественных опухолей в дистальных отделах кишки развивается из зубчатых аденом [12, 19, 25]. Вероятно, существование зубчатых аденом объясняет большинство случаев спорадического MSI-рака (*microsatellite instability cancer*), который составляет примерно 15% всех случаев рака толстой кишки [26].

Как и традиционные аденомы, зубчатые аденомы могут иметь вид полипа на ножке, на широком основании или образования со стелющимся типом роста [23, 27], 66% представлены маленькими образованиями (от 0,2 до 0,6 см) [1] (рис. 3). В исследовании T. Morita и соавторов полиповидные формы зубчатых аденом чаще встречались в дистальных отделах толстой кишки, и их размеры в 70% случаев составили до 10 мм, в то время как стелющиеся формы зубчатых аденом чаще обнаруживали в проксимальных отделах толстой кишки, их размеры в 70% случаев превысили 10 мм [23]. В исследовании C.S. Huang и соавторов зубчатые аденомы были представлены маленькими полипами со средним размером 3,5 мм для плоских

полипов (от 2 до 10 мм) и 5,9 мм (от 2 до 20 мм) для полипов на широком основании [19]. Зубчатые аденомы менее 5 мм в диаметре эндоскопически невозможно отличить от гиперпластических полипов (рис. 4), в то время как у образований больших размеров отмечается незначительно выраженная дольчатость поверхности, этот признак более характерен для образований со стелющимся типом роста [19, 23, 27].

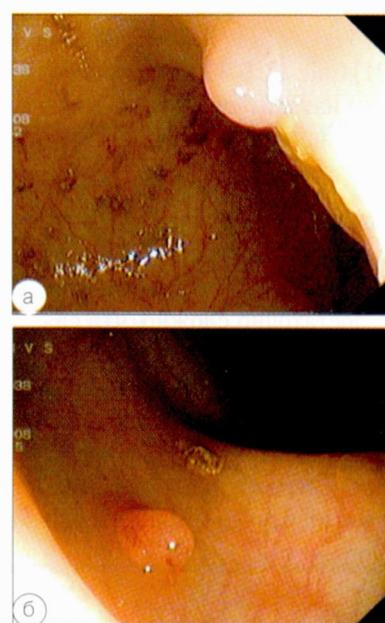


Рис. 4. Эндоскопическая картина: а) гиперпластический полип, аппарат Olympus CF-V70, б) зубчатая аденома, аппарат Olympus CF-V70



Рис. 5. Зубчатая аденома со стелющимся типом роста, эндоскопическая картина, характерная дольчатая поверхность

В некоторых работах описаны особенности точечного рисунка поверхности (pit-pattern) зубчатых аденом [19, 23, 27]. Так, в исследовании T. Matsumoto и соавторов при анализе хромоэндоскопической картины (с увеличением и без увеличения) было показано 3 группы точечного рисунка поверхности (pit-pattern), которые встречались у зубчатых аденом в равной степени: «гиперпластический рисунок» (pit-pattern II), «мозговидный рисунок» (pit-pattern IV) и комбинация этих двух рисунков [19, 28]. Этот комбинированный рисунок был обнаружен исключительно в зубчатых аденомах, но не в гиперпластических полипах или традиционных аденомах, и в 18% случаев был связан с дисплазией эпителия тяжелой степени. В исследовании T. Morita и соавторов отмечается, что II, III<sub>L</sub> и IV типы точечного рисунка зубчатых аденом несколько отличаются от рисунка гиперпластических полипов и традиционных аденом [23] (рис. 6). Авторы выделили подтипы III<sub>SA</sub> и IV<sub>SA</sub> точечного рисунка, характерные для зубчатых аденом.

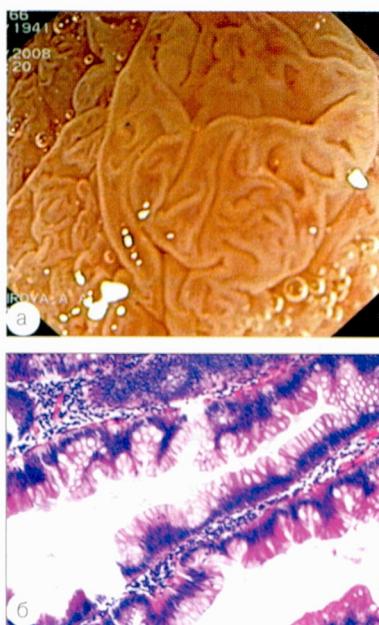


Рис. 6. Зубчатая аденома сигмовидной кишки: а) колоноскопия с увеличением, IV тип точечного рисунка; б) гистологическая картина, окраска гематоксилин-эозином, ув. x 200.

Микроскопически зубчатая аденома соединяет в себе архитектонику гиперпластического полипа и цитологические особенности традиционной аденомы: пилообразную конфигурацию желез с дисплазией эпителия верхних отделов крипт и люминальной поверхности. Кроме того, отмечается цитоплазматическая эозинофилия с экспрессией муцинов желудочного типа, наличие бокаловидных клеток, отсутствие утолщения базальной мембранны под поверхностным эпителием, относительное исчезновение эндокринных клеток, формирование тубулярного и ворсинчатого компонента [7, 9, 15, 17, 18, 22, 25, 28–34]. Пролиферация эпителия в зубчатых аденомах происходит на уровне нижних отделов крипт, в чем проявляется уникальный характер генетического повреждения в этом типе колькректального полипа [19, 22, 35, 36].

Феномен сератизации, характерный для гиперпластического полипа и зубчатой аденомы, связан с ингибицией апоптоза в поверхностном эпителии слизистой оболочки и нарушением его эксфолиации [37, 38]. Он встречается не только в гиперпластических полипах и зубчатых аденомах, но и при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки, синдроме солитарной язвы прямой кишки, в ювенильных полипах, при колькректальном раке [31].

Механизм ингибиции апоптоза может быть как эпигенетическим, например при воспалительных и ишемических повреждениях, так и генетическим, связанным с мутациейprotoонкогенов BRAF или K-ras, что было показано в зубчатой аденоме [31]. Ингибиция апоптоза способствует развитию генетической нестабильности и прогрессирующему накоплению генетических ошибок. Кроме того, для традиционных аденом характерна потеря ингибиции пролиферации. Оба этих механизма интегрируются в канцерогенезе [26, 39].

Гистогенетически зубчатая аденома близка к гиперпластическому полипу и имеет схожий с ним муциновый иммунофенотип, который проявляется в мутации protoонкогенов BRAF и K-ras [19, 30, 40–42], экстенсивном метилировании ДНК [43–45] и желудочной метаплазии с продукцией желудочного муцина MUC5AC [11, 46, 47]. Бокаловидные клетки MUC2 в зубчатых аденомах сохраняются, но происходит редукция интестинального муцина MUC4 по сравнению с неизмененным кишечным эпителием и гиперпластическими полипами [11, 46, 47]. Особый интерес представляют зубчатые аденомы, характеризующиеся высоким уровнем нарушения репликации ДНК или микросателлитной нестабильностью и, соответственно, высоким злокачественным потенциалом.

В 2003 году E. Torlakovic с коллегами выделили традиционную зубчатую аденому и зубчатую аденому на широком основании («sessile serrated adenomas») [48].

Последняя отличается расширением зоны пролиферации и, соответственно, изменениями архитектоники: дилатацией базальных отделов крипта с их ориентацией параллельно мышечной пластинке, иногда – проникновение крипта через мышечную пластинку слизистой оболочки с имитацией инвазивного роста. Микроскопически дифференцировать классический гиперпластический полип и зубчатуюadenому на широком основании не всегда возможно. В пользу повышения злокачественного потенциала гиперпластического полипа говорят его проксимальная локализация, увеличение размеров, множественность, характер роста (широкое основание) и микроскопические особенности в виде увеличения сератизации, дилатации крипта, появления горизонтальной ориентации крипта и гипермукинозного эпителия [31].

Вероятно, что большинство гиперпластических полипов не являются истинными новообразованиями, тем не менее, некоторые из них могут обладать злокачественным потенциалом [31, 47], что должно изменить клинический подход к гиперпластическим полипам [31]. В гиперпластических полипах можно обнаружить фокусы внутриэпителиальной неоплазии, подобной классическим тубулярным, тубулярно-ворсинчатым и ворсинчатым adenомам, с различной степенью дисплазии [47]. Таким образом, гиперпластический полип может стать первым шагом на пути развития колоректального рака в последовательности «аденома-рак» [2–4, 6, 47]. Другой возможный патологический путь от гиперпластического полипа в adenокарциному – через зубчатую adenому [1, 10–14, 17–19, 47, 49, 50].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. / R. Lambert [et al.] // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33, № 12. – P. 1042–1064.
2. Bond J.H. Colon polyps and cancer. / J. H. Bond // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 46–54.
3. Bond J.H. Colon polyps and cancer. / J. H. Bond // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35, № 1. – P. 27–35.
4. Bond J.H. Colon polyps and cancer. / J. H. Bond // Endoscopy. – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 208–212.
5. Appropriateness of colonoscopy: surveillance after polypectomy. / M. Bochud [et al.] // Endoscopy. – 1999. – Vol. 31, № 8. – P. 654–663.
6. Bond J.H. Clinical evidence for the adenoma–carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. / J. H. Bond // Semin. Gastrointest. Dis. – 2000. – Vol. 11. – P. 176–184.
7. Mixed hyperplastic adenomatous polyps - an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. / S.J. Urbanski [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1984. – Vol. 8. – P. 551–556.
8. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? / H. Iino [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 52. – P. 5–9.
9. Jass J.R. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. / J.R. Jass, J. Young, B.A. Leggett // Histopathology. – 2000. – Vol. 37. – P. 295–301.
10. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. / J.R. Jass [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 43–49.
11. Mucin core protein expression in colorectal cancers with high levels of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis. / A.E. Biemer-Hüttmann [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – P. 1909–1916.
12. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma – prevalence, histological features, and prognosis. / M.J. Makinen [et al.] // J. Pathol. – 2001. – Vol. 193. – P. 286–294.
13. Jass J.R. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? / J.R. Jass [et al.] // J. Pathol. – 2001. – Vol. 193. – P. 283–285.
14. Hawkins N.J. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. / N.J. Hawkins, R.L. Ward // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 1307–1313.
15. Jass J.R. Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite unstable colorectal cancer. / J.R. Jass // Am. J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 119. – P. 773–775.
16. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. / D.W. Day [at al.]. – Oxford: Blackwell, 2003. – 704p.
17. East J.E. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. / J.E. East, B.P. Saunders, J.R. Jass // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2008. Vol. 37, № 1. – P. 25–46.
18. Longacre T. A Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct from of colorectal neoplasia / T. A Longacre, C.M. Fenoglio-Preiser // Am. J. Surg. Pathol. – 1990. – Vol. 14. – P. 524–537.
19. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. / C. S. Huang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 2242–2255.
20. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings. / E. Jaramillo [et al.] // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. – P. 1–3.
21. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of colon and rectum / C. Bariol [et al.] // Mod. Pathol. – 2003. – Vol. 16. – P. 417–423.
22. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System / S.R. Hamilton [et al.]. – Lyon: IARC Press, 2001. – 314p. (P.104–105).
23. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon. / T. Morita [et al.] // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33, № 9. – P. 761–765.
24. Rembacken B. J. Serrated adenomas. / B. J. Rembacken, A. Trecca, T. Fujii // Digest liver dis. – 2001. – Vol. 33. – P. 305–312.
25. Emerging concepts in colorectal neoplasia / J.R. Jass [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 862–876.
26. Jass J.R. Serrated adenoma of the colorectum. / J.R. Jass [et al.] // Curr. Diagn. Pathol. – 2002. – Vol. 8. – P. 42–49.
27. Jamarillo E. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon / E. Jamarillo, S. Tamura, H. Mitomi // Endoscopy. – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 254–260.
28. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma / T. Matsumoto [et al.] // J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 52, № 7. – P. 513–516.
29. Torlakovic E. Serrated adenomatous polyposis in humans. / E. Torlakovic, D.C. Snover // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 748–755.

30. Infrequent K-ras codon 12 mutation in serrated adenomas of human colorectum. / Y. Ajioka [et al.] // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 680–684.
31. Higuchi T. My approach to serrated polyps of the colorectum. / T. Higuchi, J.R. Jass // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57, №7. – P. 682–686.
32. Clinico-pathological aspects of colorectal serrated adenomas. / A Chandra [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, №17. – P. 2770-2772.
33. Li S.C. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. / S.C. Li, L. Burgart // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – Vol. 131, №3. – P. 440-445.
34. Harvey N.T. Serrated neoplasia of the colorectum / N.T. Harvey, A Ruszkiewicz // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, №28. – P. 3792-3798.
35. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist. / C. A Rubio [et al.] // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 226-236.
36. Expression of cytokeratins 7 and 20 in serrated adenomas and related diseases. /N. Tatsumi [et al.] // Digestive Diseases and Science. – 2005. – Vol. 50, № 9. – P. 1741-1746.
37. Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: a hypothesis based on ultrastructure and in vitro cell kinetics. / T. Hyashi [et al.] // Gastroenterology – 1974. – Vol. 66. – P. 347–356.
38. Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. Variations in cellular structure relative to the process of epithelial differentiation. / G.I. Kaye [et al.] // Gastroenterology. – 1973. – Vol. 64. – P. 926–945.
39. Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. / D.C. Snover [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 124. – P. 380-391.
40. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. / AO. Chan [et al.] // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 4878–4881.
41. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. / L. Wang [et al.] // Cancer. Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 5209–5212.
42. BRAF mutation and CpG island methylation: an alternative pathway to colorectal cancer. / T. Kambara [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1137-1144
- 
43. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. / A.O. Chan [et al.] // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 160. – P. 529–536.
44. Frequent CpG island methylation in serrated adenomas of the colorectum. / S.J. Park [et al.] // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 162. – P. 815–822.
45. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. / C.V.A Wynter [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 573–580.
46. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum. / A.E. Biemer-Hüttmann [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 1999. – Vol. 47. – P. 1039-1047.
47. Hyperplastic polyps and serrated adenomas: colonoscopic surveillance? / M.L.C. Stellakis [et al.] // Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel. – 2004. – P.112-114.
48. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. / E. Torlakovic [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 65–81.
49. Jass J.R. Serrated adenoma and colorectal cancer. / J.R. Jass // J. Pathol. – 1999. – Vol. 187. – P. 499-502.
50. Young J. The Case for a Genetic Predisposition to Serrated Neoplasia in the Colorectum: Hypothesis and Review of the Literature. / J. Young, J.R. Jass // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, №10. – P. 1778-1784.

## КОНТАКТЫ

Владимирова Александра Алексеевна – к.м.н.,

врач отдела эндоскопии,

664047 г. Иркутск, ул. Байкальская, 109

Иркутский областной клинический  
консультативно-диагностический центр

Тел. 8 (3952) 211-235

e-mail:avlad-dc@rambler.ru

Раевская Лидия Юрьевна – зав. отделением

патоморфологии

664047 г. Иркутск, ул. Байкальская, 109

Иркутский областной клинический  
консультативно-диагностический центр

Тел. 8 (3952) 211-238

e-mail:raevskaya@dc.baikal.ru