

Альтернативный путь развития колоректального рака. Эндоскопические и морфологические особенности зубчатых поражений

Н.В. Агейкина¹, В.А. Дуванский², М.В. Князев¹, П.Г. Мальков³,
Н.В. Данилова³, О.А. Харлова³

¹ ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития РФ», Москва,

² Курс эндоскопии, РУДН, Москва,

³ ГБОУ ДПО РМАПО, Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

ПРЕДИСЛОВИЕ

Основной гипотезой возникновения колоректального рака считается результат формирования и затем последовательных изменений ткани аденом, в основе которых лежат генетические нарушения. Уже сейчас ясно, что на этот путь приходится, примерно, лишь 60% раков толстой кишки [1]. Более тщательный анализ морфологических и генетических характеристик гиперпластических образований позволил предположить, что среди них существуют структуры, содержащие, наряду с гиперпластическими, диспластическими аденоматозными изменениями. Такие образования занимают от 7–9%. Риск развития рака из них составляет 7,5–15% [2]. В исследованиях при наблюдении за ними развивалась инвазивная аденокарцинома в течение 8 месяцев [3]. Эти образования имели специфическое гистологическое строение – зубчатость крипт, учитывая эту особенность, им дали название «зубчатые аденомы». В настоящее время они считаются одними из непосредственных предшественников колоректального рака, и особенно в правых отделах толстой кишки. Вопросами этиопатогенеза, гистоморфологическим и эндоскопическим характеристикам зубчатых образований посвящен данный обзор.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

До конца 1990-х колоректальные полипы, как правило, делились на два основных подтипа: гиперпластические и аденоматозные полипы [4]. Общее мнение было то, что аденоматозные полипы являются предшественниками колоректального рака, а гиперпластические полипы считались с не неопластической гиперпролиферацией клеток с небольшим онкологическим значением [5].

Исторические моменты изменения этой парадигмы представляют интерес для данного обзора.

Первоначально Н. Goldman и соавт в 1970 году была выдвинута гипотеза, что гиперпластические полипы могут являться предшественниками некоторых опу-

холевых аденом [6]. На протяжении последующих десятилетий повторялись предположения о связи гиперпластических полипов и колоректального рака [7]. К ним относятся отдельные сообщения о наличии фокал-карцином в гигантских и больших гиперпластических полипах (размер превышающий >1 см) [8, 9] и ассоциация высокого риска колоректального рака у лиц с множественными гиперпластическими полипами. Несмотря на это, преобладающим мнением оставалось, что гиперпластические полипы (HP-hyperplastic polyp) – безобидные гиперпролиферативные образования, пока новые подробные гистологические исследования не начали свидетельствовать об обратном.

В 1984 году Urbanski описал полип со смешанной морфологией, имеющий признаки гиперпластического полипа и аденоматозного полипа и, как предполагалось, мог привести к аденокарциноме толстой кишки [10]. Примерно в то же время, Jass и коллеги называют аналогичные поражения «атипичным метапластическим полипом». В 1990 году Longacre и Fenoglio-Preiser для таких поражений впервые применили термин «зубчатая аденома», подчеркивая тем самым зубчатую архитектуру и особенно их неопластическую природу [11]. В 2003 году Torlakovic с соавт. разделил зубчатые полипы на две группы: традиционная зубчатая аденома (TSA – traditional sessile adenoma) для образований, которые описывал Т. Longacre и др., и новую категорию полипов, которая называется зубчатыми аденомами на широком основании (SSA – sessile serrated adenoma) для поражений, которые были зубчатыми по гистологии, но не имели равномерной цитологической дисплазии, эти образования обладают морфологическими характеристиками, лежащими между классическим HP и TSA. [12]. Оглядываясь назад, кажется, что SSA ранее были сгруппированы с HP большинством патологоанатомов. SSA может иметь небольшие участки цитологической атипии, но если это были SSA с различными очагами дисплазии, однозначно их называли смешанными полипами

(MPs). SSA считалось недиспластическим образованием, но в 2003 году Goldstein и соавт была признана в качестве прекурсордиспластических зубчатых аденом и аденокарциномы [13]. Это важно, поскольку SSA являются наиболее распространенными среди зубчатых аденом [14].

Биологические и патологические особенности этих полипов только начинают быть охарактеризованы, и история прогрессирования заболевания не полностью определена. Генетические основы перехода зубчатых образований в рак происходит по зубчатому пути. Понимание этого пути дает представление о клинической значимости зубчатых поражений и обеспечивает доказательства, необходимые для лечения и наблюдения пациентов с этими поражениями.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ SSL

Все неоплазии / образования толстой кишки делятся на 2 группы: незубчатые (аденомы) и зубчатые. В последней группе определены три варианта строения зубчатых поражений, имеющие тонкие архитектурные различия, но все они обладают канцерогенным потенциалом: гиперпластический полип (HP), зубчатое образование на

широком основании (SSA/P) и традиционная зубчатая аденома (TSA). В дополнении, аденокарцинома толстой кишки, возникающая из зубчатых поражений (SSL) и имеющая зубчатые изменения в структуре, называется зубчатой аденокарциномой [15].

Классификации зубчатых полипов ВОЗ была принята в 2010 году [16] и представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация зубчатых образований толстой кишки

ГП	Микровезикулярный тип (Microvesicular type – MVHP) Тип, богатый бокаловидными клетками (Goblet cell-rich type – GCHP) Тип, бедный муцином (Mucin poor type – MPH)
SSA/P	Без цитологической дисплазии С цитологической дисплазией
TSA	Без обычной дисплазии С обычной дисплазией

Термин «сидячие зубчатые аденомы» и «сидячие зубчатые полипы» считаются синонимом

Авторами в 2010 году [17] предложена классификация, отражающая историческое и современное формирование и разделение данной патологии (табл. 2). Предлага-

Таблица 2. Предлагаемая классификация колоректальных полипов

Традиционная терминология (до 2003 года)	Обновленная терминология (после 2003 года)	Предлагаемая терминология с учетом молекулярных изменений
Аденома	Обычная аденома	APC-опосредованная неопластические полипы (неоплазии)
Тубулярная аденома	Тубулярная аденома	Незубчатый неопластический полип без ворсинчатого компонента
Тубуло-ворсинчатая аденома	Тубуло-ворсинчатая аденома	Незубчатый неопластический полип с ворсинчатым компонентом
Виллезная аденома	Виллезная аденома	
Зубчатая аденома		
Гиперпластический полип	Зубчатые аденомы	CIMP-аденома, BRAF-тип
	SSA/P без цитологической дисплазии	Зубчатый неопластический полип на широком основании без цитологической дисплазии
	SSA/P с цитологической дисплазией	Зубчатый неопластический полип на широком основании с цитологической дисплазией
	TSA безобычной дисплазии	CIMP-аденома, KRAS-тип
	TSA сообычной дисплазией	Ворсинчатый зубчатый неопластический полип без обычной дисплазии
	Гиперпластические полипы	Ворсинчатый зубчатый неопластический полип с обычной дисплазией
	Микровезикулярный HP	Гиперпластический полип, BRAF-тип
		Микровезикулярный HP
	GCHP	Гиперпластический полип, Kras-тип
		GCHP
		Гиперпластический полип, другой
	Бедный муцином HP	Бедный муцином HP

гаемая терминология и классификация образований основана на генетических и цитологических различиях, приводящих к оригинальному патогенетическому пути развития каждого вида образований, подходу, диагностике и лечению.

Гиперпластические полипы (HP—hyperplastic polyp)

HP составляют 80–90% от всех зубчатых полипов [18] и до настоящего времени считаются безобидными образованиями, зачастую обнаруживаются в левой половине ТК и прямой кишке (75–80%) [14], не более 5 мм, по данным авторов до 10 мм, симметричные и равномерные [19, 20, 21]. При эндоскопии в белом свете очень сложно дифференцировать HP от других типов полипов [22]. На снимке представлены случаи гиперпластических полипов из нашей практики (рис. 1).

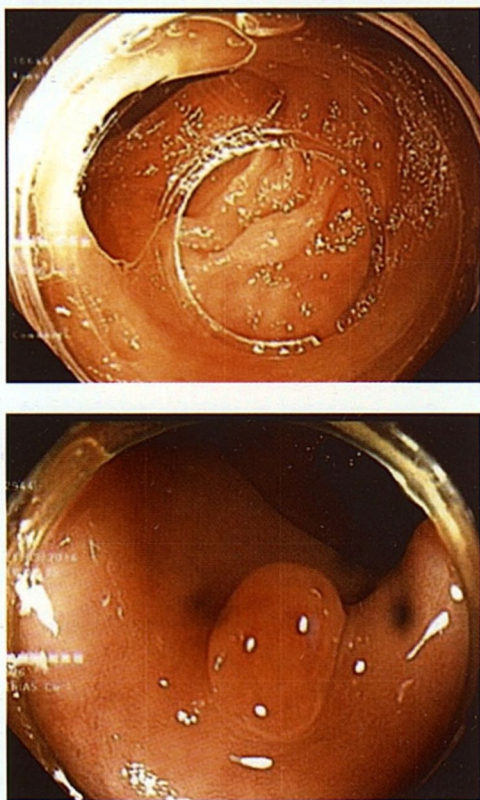


Рис. 1. Гиперпластические полипы. Эпителиальные образования розового цвета, с гладкой поверхностью, четкими ровными краями, размером до 5–6 мм, pit pattern 2 типа.

Микроскопическая картина. При морфологическом исследовании HP определяется зубчатость верхней части крипт до верхней трети крипт в большинстве случаев, зубчатый или звездчатый формы просвет. Важно отметить, что нижняя часть крипты остается узкой, прямой, трубчатой (тубулярной), без горизонтального или нерегулярного ветвления, без появления дилатации. Пролиферативная зона занимает базальную треть нижней части крипты и зона является симметричной, в глубине крипт часто визуализируется расширение пролиферативной зоны [23]. Биологическая принадлежность обнаруженных ГП в другом исследовании, в которых определялось расширение пролиферативной зоны или небольшая архитектурная дезорганизация, но не отвечающие критериям SSA, авторами не выяснена [21]. В верх-

ней части крипт стратификации не наблюдается, то есть, нет ни структурных, ни клеточных признаков неоплазии. Минимальная цитологическая атипия присутствует, ядерной атипии нет, за исключением некоторых везикулярных ядер. Оценка архитектуры является наиболее важной, поскольку атипию можно увидеть в воспаленных полипах с регенераторными изменениями. Большие HP встречаются редко, их строение отличается усиленной зубчатостью и дилатацией просвета крипт. В них нормальная пролиферация. Значительный риск злокачественного развития в гиперпластическом полипе повышен при наличии синхронных аденом или SSA [24].

Гистологически выделяют три подтипа HP (таблица 2) [12]:

- микровезикулярный (microvesicular serrated polyps (MVSPs)
- богатый бокаловидными клетками (goblet cell-rich serrated polyps (GCSPs)
- бедный муцином (редко), mucin-poor serrated polyps (MPSPs), степень зубчатости просветам может варьировать между этими подтипами. Для практических целей отличать эти типы полипов друг от друга не имеет клинического и прогностического значения для пациентов, однако эти подклассификации были использованы в научных исследованиях. Кроме того, понимание этих морфологических подтипов может помочь в диагностике гиперпластических полипов.

Микровезикулярные гиперпластические полипы (MVSPs) являются наиболее распространенным типом и коррелирует с традиционно известными ГП, находящимися в дистальной части толстой кишки. Они характеризуются пониженным содержанием бокаловидных клеток, или ненормальными (vesicularlike) бокаловидными клетками, которые содержат малые капли муцина в цитоплазме. Можно увидеть ядерную атипию и стратификацию. Эти полипы возникают в основном в левой части толстой кишки, часто множественные [12].

Гиперпластические полипы, богатые бокаловидными клетками (GCSPs), с наличием в меньшей степени зубчатости и почти эксклюзивное наличие большого количества бокаловидных клеток без мелких пузырьков в цитоплазме. Видна минимальная ядерная атипия или стратификация. GCSPs также наиболее распространены в левой части толстой кишки и, как правило, менее 0,5 см [12].

Гиперпластические полипы, бедные муцином (MPSPs), редки, характеризуются равномерной и выраженной зубчатостью, и практически без муцина, и с большими круглыми гиперхромными ядрами без псевдостратификации. Они могут быть связаны с ги-

перплазией истинных нейроэндокринных клеток. Эти особенности привели к предположениям, что эти полипы в действительности с реактивными изменениями [12].

Считается, что микровезикулярный тип может быть предшественником SSA, а богатый бокаловидными клетками — традиционных зубчатых аденом (TSA) [25, 26, 27].

На следующем снимке представлено морфологическое строение гиперпластических полипов, выявленных во время наших эндоскопических исследований (рис. 2).

Проксимальные НР отличаются от дистальных морфологией, и в настоящее время признается, что большие и проксимальные НР могут быть представлены SSA, которые обладают потенциалом к малигнизации [28, 29].

Зубчатые аденомы/полипы на широком основании (SSA | P-sessile serrated adenoma/polyp)

Термины «зубчатые аденомы на широком основании» и «зубчатые полипы на широком основании» являются синонимами. Частота встречаемости SSA достигает 4-9% от всех колоректальных полипов и 22% от всех зубчатых полипов [14, 30].

Рост определяется в большей степени в проксимальном отделе ТК (75% проксимальнее селезеночного изгиба по данным одного исследования) [14], но также бывают распределены по всей ТК и прямой кишке [12, 13, 21]. Размер SSA больше, чем НР: в большинстве случаев > 5 mm и 15–20% > 10 mm [31]. Имеют преобладающий латеральный рост, зачастую расположены вдоль гребня гаустральной складки, иногда имитируя увеличенную складку [32]. Их общий макроскопический фенотип — неполиповидный или образования с комбинацией неполиповидных и полиповидных изме-

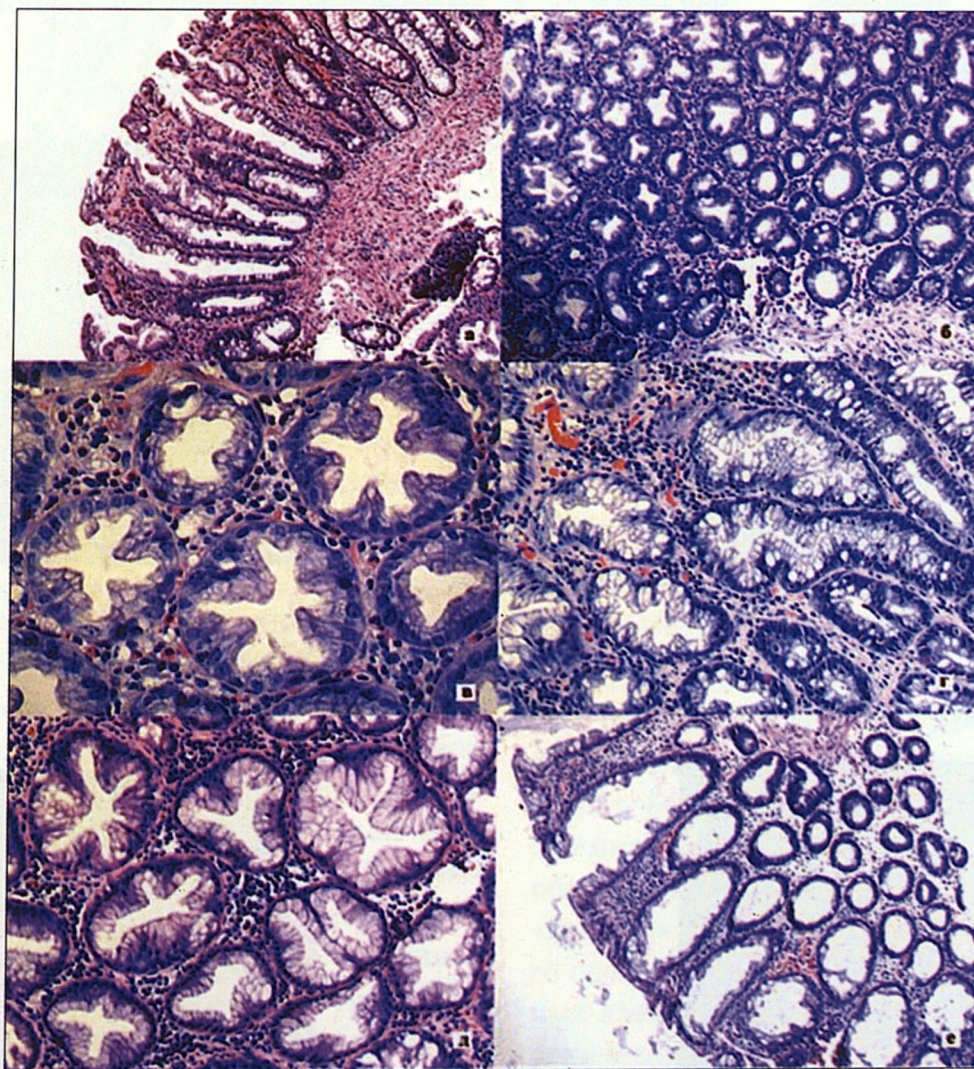


Рис. 2. Гиперпластический полип (НР): а — гиперпластический полип, микровезикулярный тип. Зубчатость в верхней половине крипт, базальные отделы ровные, тубулярного строения. Окраска гематоксилином и эозином.х100; б — гиперпластический полип, микровезикулярный тип, поперечный срез. Просвет верхней половины крипт звездчатой формы, базальные отделы ровные, тубулярного строения. Окраска гематоксилином и эозином.х100; в — гиперпластический полип, микровезикулярный тип, поперечный срез. Формирование зубчатости за счет апикальной части цитоплазмы, содержащей микровезикулы муцина. Окраска гематоксилином и эозином.х400; г — гиперпластический полип богатый бокаловидными клетками. Эпителий крипты представлен бокаловидными клетками, зубчатость менее выражена, чем в микровезикулярном типе. Окраска гематоксилином и эозином.х200; д — гиперпластический полип богатый бокаловидными клетками, поперечный срез. Просвет желез звездчатой формы, эпителий представлен бокаловидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.х200; е — гиперпластический полип бедный муцином. Зубчатость хорошо выражена, муцин отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином.х100.

нений на широком основании, напоминающие LST, с нерегулярными границами, поэтому их классифицируют как подтип IIa или IIa+Is. Могут быть покрыты слизью. После того, как поверхность их отмыта, можно увидеть цвет слизистой, неотличающийся от окружающей, или красный цвет образования. Iwabuchi и соавт, к примеру, выявили, что 60% случаев были «красного» цвета [33, 34, 35]. Поверхность поражения гомогенна. Хромоэндоскопия показывает, что они имеют сходный pitpattern с микровезикулярным типом HP и определяется с увеличенным звездчатым рисунком ямок [36]. Результаты других исследований показывают, что pitpattern SSA отличается от такового HP и TSA [35, 37].

На ниже представленных снимках зубчатые аденомы на широком основании, выявленные во время наших эндоскопических исследований (рис. 3, 4, 5, 6).

Микроскопическая картина. SSA представляет собой промежуточный морфологический тип между HP и TSA [12, 13, 21]. Гистопатологический диагноз может быть затруднен, т.к. SSA имеет большее сходство

со строением HP, чем с TSA [12, 38]. SSA отличаются от HP дезорганизацией архитектуры, расширенной пролиферативной зоной и едва различимой клеточной атипией [12, 39]. В отличие от HP, зубчатость можно увидеть в основании крипт. Поверхностный эпителий может выглядеть так же, как в HP, особенно с мелкой или слабо взятой биопсии, следовательно, особая важность получения глубоких образцов ткани! Кроме того, в SSA пролиферативная зона является аномальной и часто мигрирует вверх крипты и имеет асимметричный вид [32]. На рисунке 7 представлены морфологическое строение зубчатых аденом на широком основании.

Диагностическими признаками SSA являются ветвящиеся крипты, крипты, которые расширены у основания, и основания крипт параллельны мышечной пластинке слизистой, создавая отличительную L-образную форму, или перевернутую T-образную крипту [23]. Часто определяется чрезмерная продукция муцина и заполнение им крипты, таким образом, с наличием так называемой «муцинозной шапки».

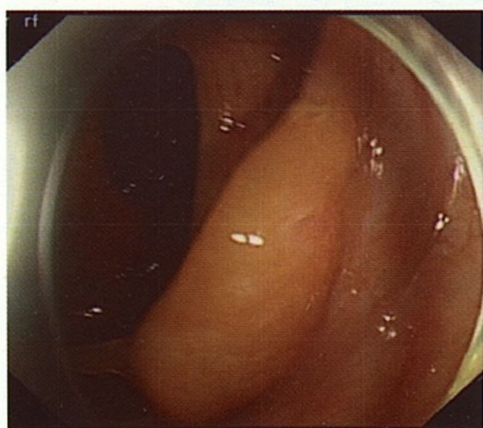


Рис. 3. Плоско-возвышенное образование типа 0-IIa, с «муцинозной шапкой»

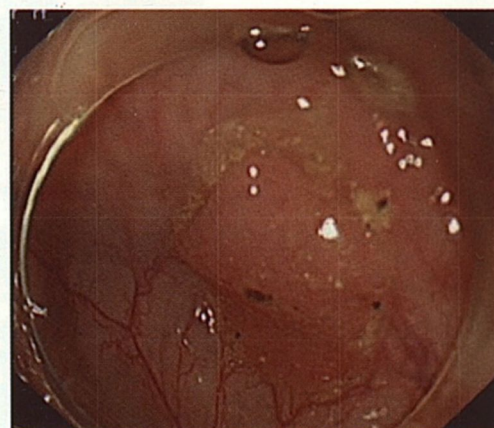


Рис. 5. Плоско-возвышенное образование типа 0-IIa, с фестончатыми краями, мелкозернистой поверхностью, с чертами «муцинозной шапки».

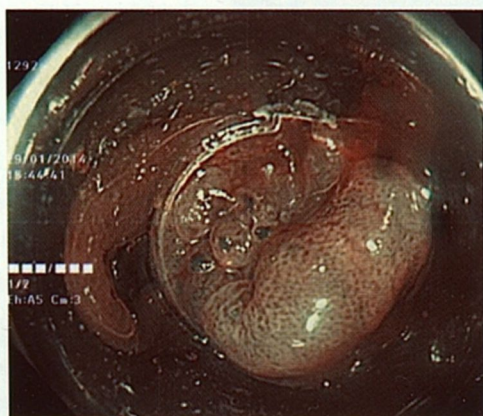


Рис. 4. Режим осмотра в узком спектре света (NBI). Плоско-возвышенное образование типа 0-IIa, с четкими ровными краями, мелкозернистой поверхностью, pitpattern 2 типа. Учитывая гистологическое строение гиперпластического полипа и размер более 10мм, образование целесообразно рассматривать как зубчатую аденому на широком основании

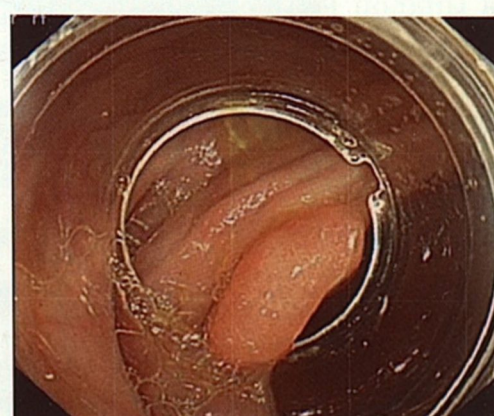


Рис. 6. Плоско-возвышенное образование типа 0-IIa без «муцинозной шапки»

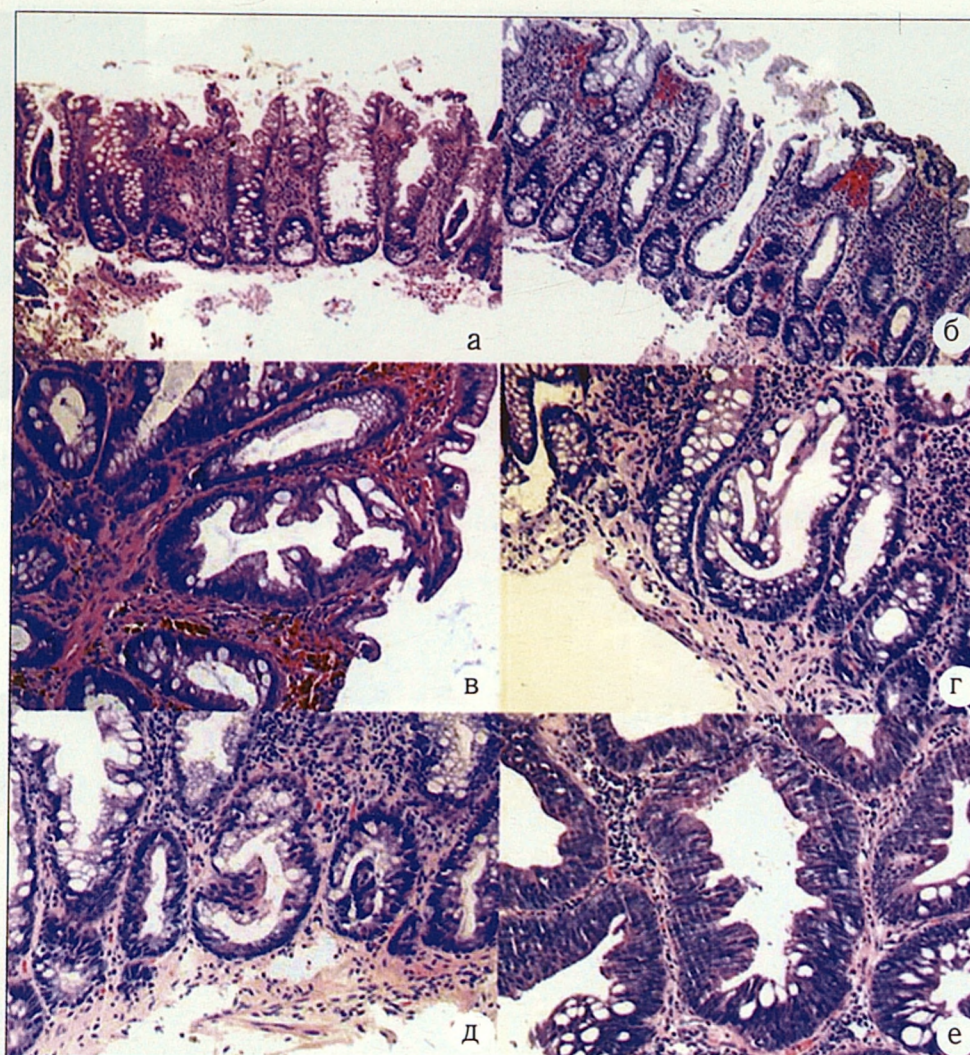


Рис. 7. Зубчатая аденома/полип на широком основании (SSA/P). а – общий план. Расширение и ветвление базальных отделов желез. Окраска гематоксилином и эозином. x100; б – расширение базального отдела железы в виде колбы. Окраска гематоксилином и эозином. x100; в, г, д – расширение базальных отделов желез в виде якоря и перевернутой буквы L. Окраска гематоксилином и эозином x200; е – железа с зубчатым просветом и дисплазией легкой степени. Окраска гематоксилином и эозином x200

Авторы отмечают, что диагностика SSA не требует обязательного цитологического подтверждения, но подтверждение «архитектурной дисплазии» обязательно [32].

Хотя окончательные минимальные критерии для диагностики SSA до сих пор не определены, единым однозначным признаком является архитектурное искажение крипт, расширение и/или горизонтальное разветвление крипт, что является достаточным для диагностики данной патологии, особенно если есть связь синвертированным созреванием. Эти изменения рекомендуют считать достаточным для диагностики SSA/P. Клиницисты, учитывая различные взгляды в дифференциации НР от SSA/P, зубчатые поражения проксимальной части ТК >10мм в размере, определяющиеся как НР, могут считать как SSA/P [40].

Важным гистологическим критерием в диагностике SSA является отсутствие обычной цитологической дисплазии [12, 13]. Если дисплазия присутствует, тог-

да образование классифицируется как SSA с цитологической дисплазией, характеристика которой представлена ниже.

Зубчатые аденомы на широком основании с цитологически выявленной дисплазией

Гистологически можно увидеть SSA с участком, который переходит в обычную аденомоподобную область. SSA с наличием обычной цитологической дисплазии имеют больший риск ракового перерождения, чем без цитологических изменений. Любую SSA с любой обычной цитологической дисплазией следует считать «зрелым» полипом, клиническая значимость которого соответствует высокой степени дисплазии в обычных аденомах [40]. Существуют по крайней мере теоретические доказательства того, что у таких очагов скорость озлокачествления быстрее, чем у обычных аденом [41, 42, 43]. На рисунках 8, 9, 10 представлены эндофотографии наших наблюдений.

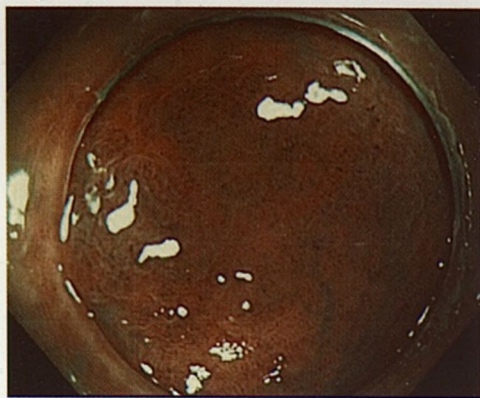


Рис. 8. Плоско-возвышенное образование типа o-IIa в поперечном отделе толстой кишки



Рис. 9. Плоско стелющееся образование типа LST-ng с дисплазией восходящего отдела толстой кишки с лифтингом образования с инъекцией в подслизистый слой раствора с добавлением метиленового синего



Рис. 10. Плоско стелющееся образование типа LST-ng с дисплазией в куполе слепой кишки

Традиционная зубчатая аденома (TSA)

Именно эти поражения были впервые описаны Longacre and Fenoglio-Preiser как зубчатая аденома. Частота встречаемости TSA, по данным различных исследований составляет от 1%–3,5% [14, 30, 44, 45] до 7% [11, 46] от всех колоректальных полипов. В то же время, в одном финском исследовании TSA составляли 15,9% от всех зубчатых полипов [47]

Около 54% TSA обнаруживаются в левой половине ТК [11, 37, 46]. Полиповидный тип образований преимущественно наблюдаются в дистальных отделах, а непалиповидный в проксимальных отделах толстой кишки. Полиповидные TSA чаще выявляют у мужчин, они реже прогрессируют в рак [11, 46]. Эти поражения часто достигают размера 10 мм [37]. Зачастую, их эндоскопический вид сходен с обычными аденомами толстой кишки [41]. Архитектурно, традиционные зубчатые аденомы имеют несколько ворсинчатую конфигурацию [32], рост обычно на ножке или на широком основании, в отличие от SSA, с различной «мозговидной» внешностью, при этом при маленьких размерах этот тип практически не отличим эндоскопически и от HP [35, 46, 48, 49]. По данным других авторов, макроскопический вид TSA полиповидный или непалиповидный [37], соответствующий подтипам Ip, Is и IIa по парижской классификации [50]. Ямочный рисунок варьирует от II типа в маленьких зубчатых аденомах до типов III и IV в больших аденомах и типов Vi или VN в карциномах [35]. На снимках представлен случай традиционной зубчатой аденомы из нашей практики (рис. 11, 12).

Микроскопическая картина. TSA морфологически представляют собой комбинацию зубчатых образований (зубчатость в верхнем сегменте) и аденом (в нижнем сегменте) с большой пролиферативной способностью, стратификацией ядер в 2–3 ряда, и нали-

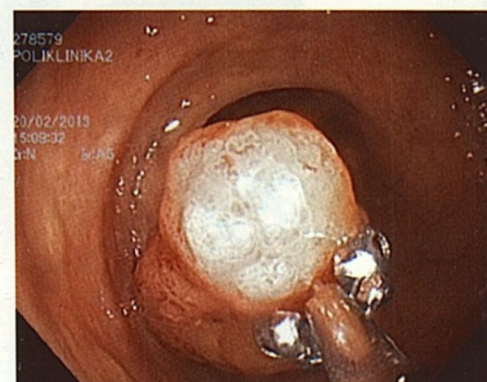


Рис. 11. Традиционная зубчатая аденома с дисплазией умеренной степени в режиме белого света

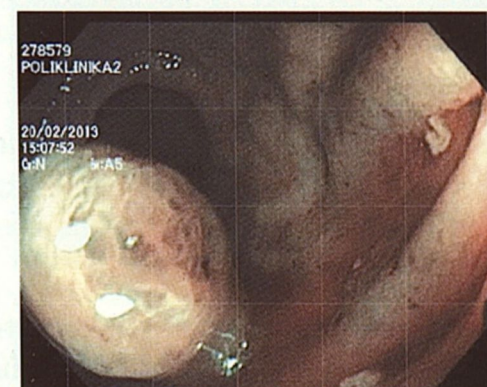


Рис. 12. Тот же случай, традиционная зубчатая аденома с дисплазией умеренной степени в режиме узкого спектра света (NBI)

чием клеток с избытком эозинофильной цитоплазмы [24]. TSA состоят из единой популяции аномальных столбчатых клеток с эозинофильной цитоплазмой. Проллиферация клеток в основном в основании крипт, и иногда митозы наблюдаются в верхней части крипты. В целом, существует определенный переход от базальной пролиферативной зоны к более поверхностной зоне созревания клеток [23]. Кроме того, можно увидеть «эктопические крипты». Эти крипты выглядят более короткими и не контактируют с мышечной пластинкой слизистой, в отличие от нормальных крипт толстой кишки [51]. Наши наблюдения представлены на рисунке 13.

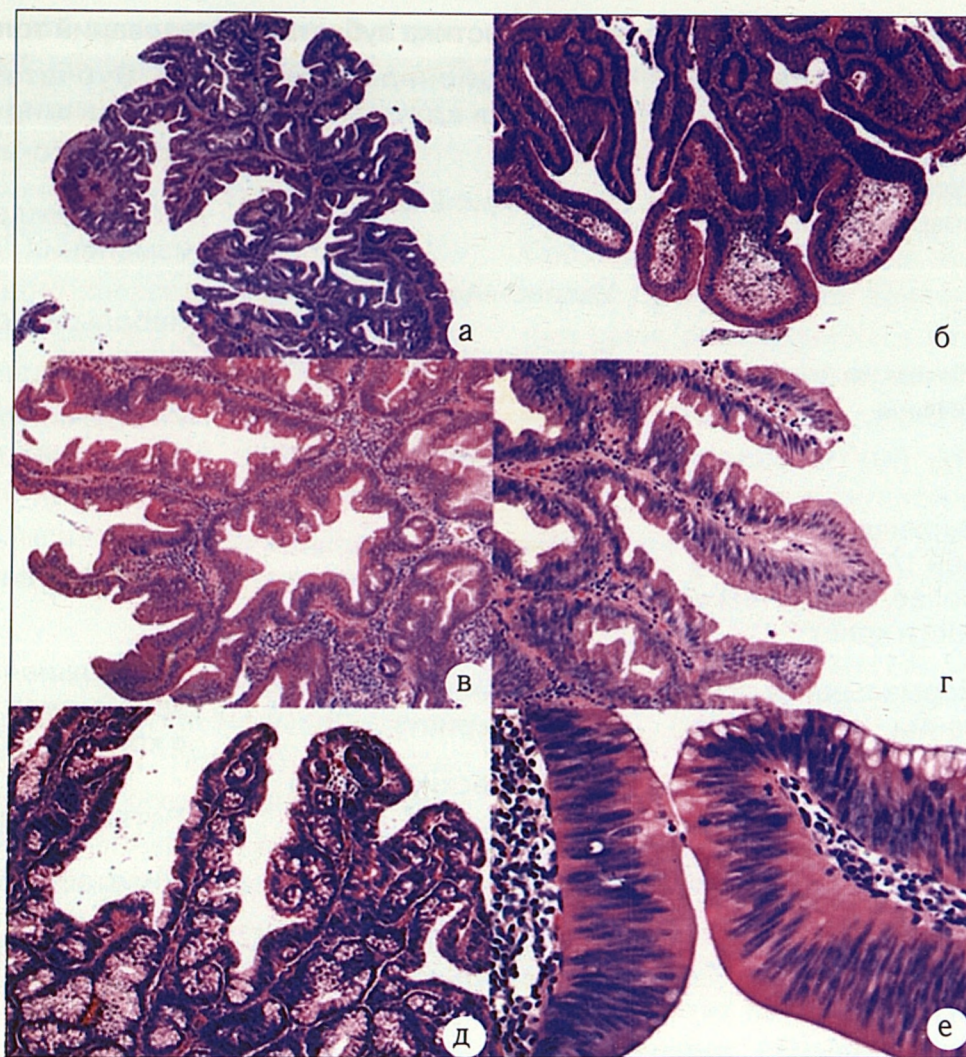


Рис. 13. а – общий план. Хорошо видны многочисленные эктопические крипты, придающие полипу зубчатый вид. Окраска гематоксилином и эозином.х50; б – утолщенные булабовидные расширения на концах ворсин ("bulboustips"). Окраска гематоксилином и эозином.х50; в – эозинофильные изменения и сформированные эктопические крипты. Окраска гематоксилином и эозином.х100; г – ворсина с эозинофильными изменениями и формирующимися эктопическими криптами. Окраска гематоксилином и эозином.х200; д – эктопические крипты выстланы бокаловидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.х100; е – эозинофильные изменения: высокие столбчатые клетки с эозинофильной цитоплазмой и вытянутым ядром, расположенным в центре. Окраска гематоксилином и эозином х400

В TSA дисплазия, как правило, очевидна. Высокая пролиферативная активность с тенденцией развития в неоплазию высокой степени [47, 52, 53].

TSA характеризуется наличием высокой степени дисплазии и интрамукозной карциномы [11]. Longacre и Fenoglio-Preisew в своем исследовании определили, что 11% от выявленных TSAs содержали очаги интрамукозной карциномы [32]. Гистопатологическое изучение TSA показало, что интраэпителиальная неоплазия высокой степени типичнее встречается в неполиповидных поражениях (25,2%) чем в полиповидных (9,2%) [35].

Типичные TSA часто прогрессируют в зубчатые карциномы с картиной муцинозного или трабекулярного роста. Рост таких зубчатых карцином более агрессивен по сравнению с карциномами, развившимися из SSA или классических аденом [24].

Другие авторы отмечают, что TSA имеют более высокие темпы роста, чем аденоматозные полипы и что последующая скорость развития рака аналогична аденоматозным полипам [31, 47].

В представленной таблице 3 авторы определяют морфологические критерии различных типов зубчатых поражений и возможность их дифференциальной диагностики [23].

При четко определенных морфологических различиях можно было бы предположить, что дифференциальный диагноз между различными типами зубчатых полипов должен быть прост (таблица 3). К сожалению, исследования показывают необходимость менее радикального подхода, в особенности в различиях между гиперпластическими полипами и SSA [54; 55].

Другие авторы отображают клинические различия зубчатых поражений (таблица 4).

Таблица 3. Сравнительная гистологическая характеристика зубчатых образований толстой кишки

	Гиперпластический полип	Традиционная зубчатая аденома	Зубчатая аденома/полип на широком основании
Эпителий	«Усиление созревания»	Эозинофильный	Зрелые бокаловидные клетки Можно увидеть эозинофильные изменения
Изменения в ядрах	Ничем не примечательны	Удлиненные ядра Умеренная псевдостратификация Иногда митозы ограничены верхней частью крипт	Небольшие очаги псевдостратификации Иногда митозы ограничены верхней частью крипт
Зубчатость	Верхняя 1/3 до верхней 1/2 крипт или более, но не в нижней части крипт	Верхняя 1/3 до верхней 1/2 крипт; нет расширения крипт	Верхняя или нижняя части крипт
Пролиферативная зона	Нормальная (в основании 1/3 до 1/2 крипт)	Нормальная (в основании 1/3 до 1/2 крипт)	Аномальная = пролиферативная зона может мигрировать вверх в крипте, часто ассиметричная.
Архитектура нижней части крипт	Узкая, прямая и тубулярная	Эктопические крипты Узкая, прямая и тубулярная Выступающая ворсинчатая архитектура	Ветвящиеся крипты Дилатация в основании Вид «L» или перевернутой «Т»

Таблица 4. Клиническое значение различных типов зубчатых поражений

	Вид	Средний размер	Распространенность
HP	Плоские, на широком основании	Небольшие, часто ≤ 5 мм	Очень часто
SSA/P	Плоские, на широком основании	Более, чем HPa	Часто
TSA	На широком основании, на ножке	Более, чем HP	Редко

HP, гиперпластический полип; SSA/P, зубчатая аденома/полип на широком основании; TSA традиционная зубчатая аденома.

a SSA/P могут быть в размере <1 см, но средний размер SSA/P больше, чем средний размер HP.

Большинство зубчатых поражений в размере ≥ 1 см являются SSA/P.

b показатели распространенности $\leq 2\%$.

Клиническое значение зубчатых образований

Знание истинной частоты HP, TSA и SSA важно, потому что это позволит оценить истинную скорость злокачественного преобразования этих поражений. В одном исследовании, резидуальные зубчатые полипы наблюдались рядом с 5,8% колоректальных раков [20]. Это, вероятно, недооценка истинной заболеваемости колоректального рака, возникающего из зубчатых полипов, так как большинство опухолей перерастают и разрушают предшествующее поражение. Некоторые исследования показывают, что около 20% колоректального рака продемонстрировало распространенные дефекты в метилировании ДНК (так называемые CIMP-положительные), и что многие (если

не все) из этих могут возникнуть в рамках зубчатых полипов [56].

Потенциал озлокачествления зубчатых аденом ниже, чем обычных аденом. В исследовании, проведенном в Kooee Song S.Y. с соавт. (2007), изучили 124 пациентов с зубчатыми аденомами в сравнении с 419 больными с обычными аденомами. Распространенность неоплазии высокой степени или раков была ниже (3,2%) в зубчатых аденомах в сравнении с обычными аденомами (9,3%).

У большинства пациентов зубчатые образования толстой кишки протекают бессимптомно. При размере полипа более 1 см в диаметре или при малигнизации

симптомы могут включать прожилки крови в стуле, кровотечение из прямой кишки, или положительный результат анализа кала на скрытую кровь (FOBT). Как только развивается рак, дополнительные симптомы могут включать изменения в работе кишечника и значительную потерю веса [23].

Традиционные НР обычно представляют собой безобидные поражения, если диагноз поставлен правильно [12]. Вопрос о том, являются ли НР потенциальными предшественниками колоректального рака через путь преобразования в SSA или TSA и после в зубчатую аденокарциному, в настоящий момент является предметом научных изысканий. Авторы предполагают, что возможно НР и SSA/TSA расходятся в пути с самого начала [22].

SSA принципиальный зубчатый предшественник колоректального рака (опухоли с генетическим профилем CIMP). Этот путь в большей степени прослеживается в проксимальной части толстой кишки. Зубчатые полипы с цитологической дисплазией считаются более агрессивными поражениями и рассматриваются как поражения с более высоким риском прогрессии в рак, по сравнению с SSA/Р без цитологической дисплазии [40]. Лу и др. сообщили, что при наблюдении у 15% пациентов SSA прогрессировали в колоректальную аденокарциному или полип с дисплазией высокой степени [2]. В одном докладе отмечалась прогрессия SSA в инвазивную аденокарциному за 8 месяцев [3].

Хотя большинство SSA не перерождаются в рак, некоторые из них, особенно большие, с локализацией в проксимальных отделах толстой кишки, могут быстро трансформироваться в зубчатую карциному [29].

TSA обладает очевидным злокачественным потенциалом, но ее связь с высокой степенью дисплазии интраэпителиальной неоплазии и инвазивной аденокарциномой ниже, чем в обычных аденомах [57].

В приведенной ниже схеме авторами представлен риск возникновения рака от ряда показателей [40].

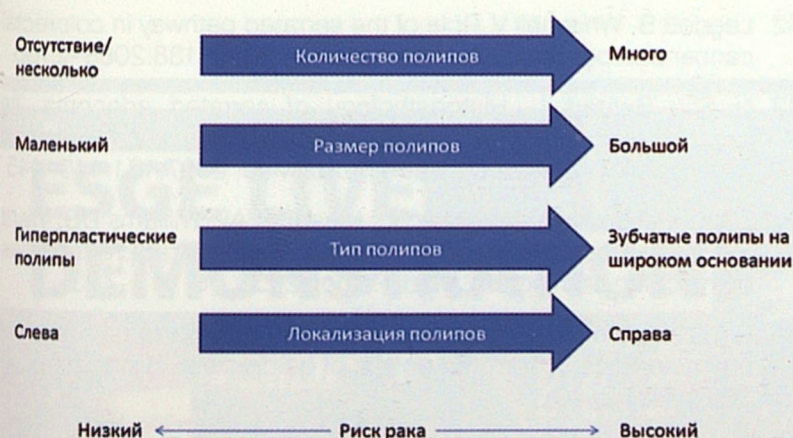


Схема. Риск развития рака

Помимо приведенных в схеме основных признаков, на основании которых происходит оценка риска озлокачествления, так же, авторами оригинальной статьи отмечено, что проксимальный зубчатый рак связан с лучшим прогнозом, чем дистальный [18; 20].

Соотношение зубчатых и незубчатых раков можно определить довольно точно, так как колоректальные раки, развивающиеся из зубчатых образований, вдобавок к специфическим генетическим маркерам имеют четкие гистологические особенности, которые включают персистентный зубчатый характер роста, скопления муцина, эозинофилию цитоплазмы и отсутствие некрозов. Зубчатые аденокарциномы составляют около 7,5% из всех колоректальных раков и 17,5% из раков, расположенных в наиболее проксимальных отделах толстой кишки [18]. От 15% до 20% всех карцином правых отделов ободочной кишки возникает из зубчатых образований, по данным других авторов, в дистальных отделах их доля гораздо меньше [24].

С учетом того, что зубчатые поражения несут в себе высокий риск злокачественного перерождения, наилучшей профилактикой развития зубчатого колоректального рака является своевременное выявление и удаление этих поражений. Но в настоящее время не решен вопрос общепринятой классификации этих образований, нет четких критериев их эндоскопической и морфологической диагностики не определены признаки, позволяющие с достоверной точностью прогнозировать возможность и скорость их малигнизации. Для оптимального решения данных вопросов эндоскописты и патологоанатомы должны совместно работать над этой проблемой для лучшего понимания и адекватной последующей тактики лечения пациентов с зубчатыми поражениями толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-67
2. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J SurgPathol*. 2010;34(7):927-34
3. Oono Y, Fu K, Nakamura H, Iriguchi Y, et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4):906-9
4. Hawkins N, Bariol C, Ward R. The serrated neoplasia pathway. *Pathology*. 2002;34:548-555
5. Riddell R, Petras R, Williams G, et al. Tumors of the intestines. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 2003
6. Goldman H, Ming S, Hickcock D. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *ArchPathol*. 1970;89:349-354
7. Cooper H, Patchefsky A, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum*. 1979;22:152-156.

8. Azimuddin K, et al. Hyperplastic polyps: "More than meets the eye"? Report of sixteen cases. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1309-13
9. Warner AS, et al. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994;89:123-5
10. Urbanski S, Marcon N, Kossakowska A, et al. Mixed hyperplastic adenomatous polyps: an underdiagnosed entity. *Am J SurgPathol.* 1984;8:551-556
11. Longacre T, Fenoglio-Preiser C. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J SurgPathol.* 1990;14:524-537
12. Torlakovic E, Skovlund E, Snover D, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *JSurgPathol.* 2003;27:65-81
13. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *AmJClinPathol.* 2003;119:778-796
14. Spring K J, Zhao Z Z, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*, 2006;131:1400-1407
15. Jass J, Smith M. Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer - a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology.* 1992;24(4):233-42
16. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ("hyperplastic") polyposis. In: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, editors. *WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system.* Berlin: Springer-Verlag (4th ed. [in press])
17. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology*, 2011; 42(1):1-10
18. M kinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*, 2007;50:131-150
19. Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 24-28
20. M kinen MJ, George SM, Jernvall P, Ma kela J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma—prevalence, histological features, and prognosis. *J. Pathol.* 2001; 193:286-294
21. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47; 32-40
22. Sweetser S., et al. Serrated Polyps Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;5(5):627-635
23. Haws AL Pathology of Serrated Colon Adenomas. Chief Editor: Mamoun Younes, 2012 <http://emedicine.medscape.com/article/1731536-overview>
24. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумаки И.Н., Коляда И.А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. Украинский журнал малоинвазивной та эндоскопической хирургии 2012;16 (1):35-55
25. Yang S, Farraye FA, Mack C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF and KRAS mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28; 1452-1459
26. O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL et al. Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28; 423-434
27. Lee EJ, Choi C, Park CK et al. Tracing origin of serrated adenomas with BRAF and KRAS mutations. *VirchowsArch.* 2005; 447:597-602
28. Goldstein NS. Clinical significance of (sessile) serrated adenomas: another piece of the puzzle. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123; 329-330
29. Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125; 132-145
30. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J. Clin. Pathol.* 2009;62: 516-518
31. Chandra A, Sheikh A, Cerar A, et al. Clinico-pathological aspects of colorectal serrated adenomas. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2770-2772
32. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *AmJClinPathol.* 2005;124(3):380-91
33. Iwabuchi M, Sasano H, Hiwataishi N, et al. Serrated adenoma: a clinicopathological DNA ploidy, and immunohistochemical study. *Anticancer Res.* 2000;20:1141-1147
34. Rex DK, Rahmani EY. New endoscopic finding associated with hyperplastic polyps. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50; 704-706
35. Oka S, Tanaka S, Hiyama T et al. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59; 213-219
36. Jaramillo E, Tamura S, Mitomi H. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon. *Endoscopy.* 2005;37:254-260
37. Morita T, Tamura S, Miyazaki J, Higashidani Y, Onishi S. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon. *Endoscopy* 2001; 33; 761-765
38. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57; 682-686
39. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27; 65-81
40. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *The American Journal of Gastroenterology.* 2012; 107:1315-1329
41. Groff RJ, Nash R, Ahnen DJ. Significance of serrated polyps of the colon. *Current Gastroenterol.* 2008; 10:490-498
42. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138:2088-2100
43. Li SC, Burgart L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007;131:440-445
44. Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ, Meagher AP, Williams DB, Ward RL. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod. Pathol.* 2003; 16; 417-423
45. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47; 32-40
46. Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, Slezak P. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings. *Endoscopy.* 1997;29(1):1-3

47. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Makinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *AmJ Clin Pathol.* Mar 2005;123(3):349-59
48. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M, Fujishima M. Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 49: 736-742
49. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol.* 1999;52(7):513-6
50. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions (2003) *Gastrointest. Endosc.* 58;6:3-43
51. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, Pardy K, Manne RK. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. *AmJ Gastroenterol.* 1991;86(8):941-5
52. Ladas SD, Kitsanta P, Triantafyllou K, Tzathas C, Spiliadi C, Raptis SA. Cell turnover of serrated adenomas. *J. Pathol.* 2005;206: 62-67
53. Ho rkko TT, M kinen MJ. Colorectal proliferation and apoptosis in serrated versus conventional adenoma-carcinoma pathway: growth, progression and survival. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 1241-1248
54. Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(1):30-5
55. Bustamante-Balen M, Bernet L, Cano R, Morell L, Lopez A. Assessing the reproducibility of the microscopic diagnosis of sessile serrated adenoma of the colon. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(4):258-64
56. Hawkins N, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancer and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122:1376-87
57. Wang LP, Chen J, Ning HY, Zhang XZ, Cheng J, Li L, Wang B, Dai XJ, Zhu HY, Miao JH, Wang L.. Serrated lesions of colon and their malignant potential. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2010;39(7):447-51

КОНТАКТЫ

Агейкина Наталья Владимировна — к.м.н., врач-эндоскопист ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России»
Москва. Тел.: (499)7830384,
e-mail: ageykina.natalia@yandex.ru

Дуванский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопии, эндоскопической лазерной хирургии, РУДН г. Москва,
e-mail: iva4583@yandex.ru

Князев Михаил Викторович, к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России»
г. Москва. Тел.: (499)7830384, e-mail: knyazev.mikhail@mail.ru

Мальков Павел Георгиевич — профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО, руководитель курса патологической анатомии кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, доктор мед.наук, доцент

Данилова Наталья Владимировна — ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО, ассистент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, кандидат мед.наук

Харлова Ольга Андреевна — интерн кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО

Alternative way of colorectal cancer development. Endoscopic and morphological features of serrated lesions

N.V. Ageykina¹, V.A. Duvanskiy², M.V. Knyazev¹, P.G. Malkov³, N.V. Danilova³, O.V. Harlova³

¹ Polyclinic №2, Moscow,

² РУДН курс эндоскопии,

³ Medical Academy of Postgraduate Education, Faculty of Fundamental Medicine of Moscow State University

ESGE LIVE DEMONSTRATION



12-13 сентября 2014 года, Прага, Чехия