



## АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ (обзор литературы)

Агейкина Н. В.<sup>1</sup>, Дуванский В. А.<sup>2</sup>, Князев М. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБЛПУ «Поликлиника № 2 Минэкономразвития РФ», Москва

<sup>2</sup> Курс эндоскопии, РУДН, Москва.

Агейкина Наталья Владимировна

E-mail: ageykina.natalia@yandex.ru

### ВВЕДЕНИЕ

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 и диспластические аденоматозные изменения. Такие образования занимают 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, 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]. Общим мнением было то, что аденоматозные полипы являются предшественниками колоректального рака, а гиперпластические полипы считались ненеопластической

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 выдвинули гипотезу, что гиперпластические полипы могут являться предшественниками некоторых опухолевых 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 ассоциации 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, который, как предполагалось, мог привести к аденокарциноме толстой кишки [10]. Примерно в то же время Jass и соавт. 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 и соавт. разделили зубчатые

Таблица 1

| КЛАССИФИКАЦИЯ ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ |  |
|--|--|
| ГП   | Микровезикулярный тип (Microvesicular type — MVHP)<br>Тип, богатый бокаловидными клетками (Goblet cell-rich type — GCHP)<br>Тип, бедный муцином (Mucin poor type — MPHP) |
| SSA/P  | Без цитологической дисплазии<br>С цитологической дисплазией  |
| TSA  | Без обычной дисплазии<br>С обычной дисплазией  |

Термины «*сидячие зубчатые аденомы*» и «*сидячие зубчатые полипы*» считаются синонимами.

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<br>CIMP-аденома, KRAS-тип |
|   | TSA без обычной дисплазии                  | Ворсинчатый зубчатый неопластический полип без обычной дисплазии  |
|   | TSA с обычной дисплазией                   | Ворсинчатый зубчатый неопластический полип с обычной дисплазией   |
|   | Гиперпластические полипы                   | Гиперпластический полип, BRAF-тип   |
|   | Микровезикулярный HP                       | Микровезикулярный HP  |
|   |  | Гиперпластический полип, Kras-тип   |
|   | GCHP                                       | GCHP  |
|   |  | Гиперпластический полип, другой   |
|   | Бедный муцином HP                          | Бедный муцином HP   |



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 НР и TSA [12]. Оглядываясь назад, кажется, что SSA ранее были сгруппированы с НР 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. признали в качестве прекурсора диспластических 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 две группы: незубчатые (аденомы) и зубчатые. В последней группе определены три варианта строения зубчатых поражений, имеющих тонкие архитектурные различия, но все они обладают канцерогенным потенциалом: гиперпластический полип (НР), зубчатое образование на широком основании (SSA/P) и традиционная зубчатая аденома (TSA). В дополнение аденокарцинома толстой кишки, возникшая 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 *табл. 1*.

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

НР 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 [19-21]. При эндоскопии в белом свете очень сложно дифференцировать НР от других типов полипов [22].

**Микроскопическая картина.** При морфологическом исследовании НР определяется зубчатость в 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 верхней 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 НР 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 НР (*табл. 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 просвета 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, практически без муцина и с большими круглыми гиперхромными ядрами без псевдостратификации. Они могут быть связаны с гиперплазией 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) [25-27].

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 более 5 мм и 15-20% – свыше 10 мм [31]. Имеют преобладающий латеральный рост, зачастую расположены вдоль гребня гаустральной складки, иногда имитируя увеличенную складку [32]. Их общий макроскопический фенотип – неполипозидный или образования с комбинацией неполипозидных и полипозидных изменений

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, не отличающийся от окружающей, или красный цвет образования. Iwabuchi и соавт., к примеру, выявили, что 60% случаев были «красного» цвета [33-35]. Поверхность поражения гомогенна. Хромозэндоскопия показывает, что они имеют сходный pit pattern с микровезикулярным типом НР и определяется с увеличенным звездчатым рисунком ямок [36]. Результаты других исследований показывают, что pit pattern SSA отличается от такового НР и TSA [35; 37].

**Микроскопическая картина.** SSA представляет собой промежуточный морфологический тип между НР и TSA [12; 13; 21]. Гистопатологический диагноз может быть затруднен, так как SSA имеет большее сходство со строением НР, чем с TSA [12; 38]. SSA отличаются от НР дезорганизацией архитектуры, расширенной пролиферативной зоной и едва различимой клеточной атипией [12; 39]. В отличие от НР зубчатость можно увидеть в основании крипт. Поверхностный эпителий может выглядеть так же, как в НР, особенно с мелкой или слабо взятой биопсии, следовательно, особо важно получение глубоких образцов ткани! Кроме того, в SSA пролиферативная зона является аномальной и часто мигрирует вверх крипты и имеет асимметричный вид. [32].

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

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 с инвертированным 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 более 10 мм 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, тогда образование классифицируется

как SSA с цитологической дисплазией, характеристика которой представлена ниже.

Сидячие зубчатые аденомы с цитологически выявленной дисплазией. Гистологически можно увидеть SSA с участком, который переходит в обычную аденоподобную 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 [41-43].

### 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 образования преимущественно наблюдается в дистальных отделах, а неполиповидный – 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 неполиповидный [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].

**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 наличием клеток с избытком эозинофильной цитоплазмы [24]. TSA состоят из единой популяции аномальных столбчатых клеток с эозинофильной цитоплазмой. Пролиферация 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].

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

TSA характеризуется наличием высокой степени дисплазии или интрамукозной карциномы [11]. Longacre и Fenoglio-Preiser в своем исследовании определили, что 11% от выявленных TSAs содержали очаги интрамукозной карциномы [32]. Гистопатологическое изучение TSA показало, что интраэпителиальная неоплазия высокой степени атипичии чаще 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 *табл. 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 (*табл. 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 (*табл. 4*).

### 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



Таблица 3

| СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ |  |   |   |
|--|--|---|---|
|  | Гиперпластический полип  | Традиционная зубчатая аденома   | Зубчатая аденома/полип на широком основании   |
| Эпителий   | «Усиление созревания»  | Эозинофильный   | Зрелые бокаловидные клетки<br>Можно увидеть эозинофильные изменения                     |
| Изменения в ядрах  | Ничем не примечательны   | Удлиненные ядра<br>Умеренная псевдостратификация<br>Иногда митозы ограничены верхней частью крипт | Небольшие очаги псевдостратификации<br>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 асимметричная |
| Архитектура нижней части крипт   | Узкая, прямая и тубулярная   | Эктопические крипты<br>Узкая, прямая и тубулярная<br>Выступающая ворсинчатая архитектура          | Ветвящиеся крипты<br>Дилатация в основании<br>Вид L или перевернутой T                  |

Таблица 4

| КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ |                                |                              |                    |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------------------|
|   | Вид                            | Средний размер               | Распространенность |
| HP  | Плоские, на широком основании  | Небольшие, часто $\leq 5$ мм | Очень часто        |
| SSA/P   | Плоские, на широком основании  | Более, чем HP <sup>a</sup>   | 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.  
<sup>a</sup> SSA/P могут быть в размере  $< 1$  см, но средний размер SSA/P больше, чем средний размер HP. Большинство зубчатых поражений в размере  $\geq 1$  см и являются SSA/P.  
<sup>b</sup> Показатели распространенности  $\leq 2\%$ .

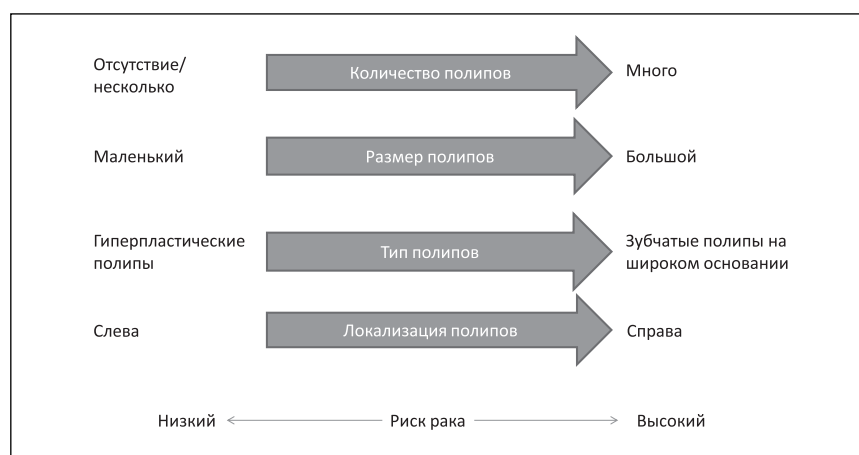


Рисунок. Риск развития рака.



продемонстрировало распространенные дефекты в метилировании ДНК (так называемые CIMP-положительные) и что многие (если не все) из них могут возникнуть в рамках зубчатых полипов [56].

Потенциал озлокачествления зубчатых аденом ниже, чем обычных аденом. В исследовании, проведенном в Корее, Song S. Y. и 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 (FOBТ). 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 с TSA расходятся в пути с самого начала [22].

SSA – принципиальный зубчатый предшественник колоректального рака (опухоль 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/P без цитологической дисплазии [40]. Лу и соавт. 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 приведенном ниже рисунке авторами представлен риск возникновения рака от ряда показателей [40].

Помимо приведенных в схеме основных признаков, на основании которых происходит оценка риска озлокачествления, также 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 диагностик и 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 E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell*. – 1990. – Vol. 61, No. 5. – P. 759-767.
2. Lu F. I., van Niekerk de W., Owen D. et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, No. 7. – P. 927-934.
3. Oono Y., Fu K., Nakamura H. et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54, No. 4. – P. 906-909.
4. Hawkins N., Bariol C., Ward R. The serrated neoplasia pathway // *Pathology*. – 2002. – Vol. 34. – P. 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 // *Arch. Pathol.* – 1970. – Vol. 89. – P. 349-354.
7. Cooper H., Patchefsky A., Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium // *Dis. Colon. Rectum.* – 1979. – Vol. 22. – P. 152-156.
8. Azimuddin K. et al. Hyperplastic polyps: «More than meets the eye»? Report of sixteen cases // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1309-1313.

9. Warner A.S. et al. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89. – P. 123-125.
10. Urbanski S., Marcon N., Kossakowska A. et al. Mixed hyperplastic adenomatous polyps: an underdiagnosed entity // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1984. – Vol. 8. – P. 551-556.
11. Longacre T., Fenoglio-Preiser C. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 524-537.
12. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps // *J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 65-81.
13. Goldstein N.S., Bhanot P., Odish E., Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 119. – P. 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. – Vol. 131. – P. 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. – Vol. 24, No. 4. – P. 233-242.
16. Snover D. C., Ahnen D. J., Burt R. W., Odze R. D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated («hyperplastic») polyposis // WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system/Bozman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N., (eds). – Berlin: Springer-Verlag (4th ed. [in press]).
17. Snover D. C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma // *Human Pathology.* – 2011. – Vol. 42, No. 1. – P. 1-10.
18. Mäkinen M. J. Colorectal serrated adenocarcinoma // *Histopathology.* – 2007. – Vol. 50. – P. 131-150.
19. Weston A. P., Campbell D. R. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 24-28.
20. Mäkinen M. J., George S. M., Jernvall P. et al. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma – prevalence, histological features, and prognosis // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 193. – P. 286-294.
21. Higuchi T., Sugihara K., Jass J. R. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum // *Histopathology.* – 2005. – Vol. 47. – P. 32-40.
22. Sweetser S. et al. Serrated Polyps // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5, No. 5. – P. 627-635.
23. Haws A. L. Pathology of Serrated Colon Adenomas. Chief Editor: Mamoun Younes, 2012. – <http://emedicine.medscape.com/article/1731536-overview>
24. Нукишаев В. И., Памуй А. П., Тумак И. Н., Коляда И. А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака // *Укр. журн. малоинваз. та эндоск. хірургії.* – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 35-55.
25. Yang S., Farraye F. A., Mack C. et al. 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. – Vol. 28. – P. 1452-1459.
26. O'Brien M. J., Yang S., Clebanoff J. L. 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. – Vol. 28. – P. 423-434.
27. Lee E. J., Choi C., Park C. K. et al. Tracing origin of serrated adenomas with BRAF and KRAS mutations // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 447. – P. 597-602.
28. Goldstein N.S. Clinical significance of (sessile) serrated adenomas: another piece of the puzzle // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 329-330.
29. Goldstein N.S. 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. – Vol. 125. – P. 132-145.
30. Carr N. J., Mahajan H., Tan K. L. et al. 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. – Vol. 62. – P. 516-518.
31. Chandra A., Sheikh A., Cerar A. et al. Clinico-pathological aspects of colorectal serrated adenomas // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, No. 17. – P. 2770-2772.
32. Snover D. C., Jass J. R., Fenoglio-Preiser C., Batts K. P. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept // *Am J Clin Pathol.* – 2005. – Vol. 124, No. 3. – P. 380-391.
33. Iwabuchi M., Sasano H., Hiwatahi N. et al. Serrated adenoma: a clinicopathological DNA ploidy, and immunohistochemical study // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1141-1147.
34. Rex D. K., Rahmani E. Y. New endoscopic finding associated with hyperplastic polyps // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50. – P. 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. – Vol. 59. – P. 213-219.
36. Jaramillo E., Tamura S., Mitomi H. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon // *Endoscopy.* – 2005. – Vol. 37. – P. 254-260
37. Morita T., Tamura S., Miyazaki J. et al. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33. – P. 761-765
38. Higuchi T, Jass J. R. My approach to serrated polyps of the colorectum // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 682-686.
39. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D. C. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 65-81.
40. Rex D. K., Ahnen D. J., Baron J. A. et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1315-1329.
41. Groff R. J., Nash R., Ahnen D. J. Significance of serrated polyps of the colon // *Current Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 490-498.
42. Leggett B., Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 2088-2100.
43. Li S. C., Burgart L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131. – P. 440-445.
44. Barriol C., Hawkins N. J., Turner J. J. et al. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 417-423.
45. Higuchi T., Sugihara K., Jass J. R. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum // *Histopathology.* – 2005. – Vol. 47. – P. 32-40.
46. Jaramillo E., Watanabe M., Rubio C., Slezak P. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings // *Endoscopy.* – 1997. – Vol. 29, No. 1. – P. 1-3.
47. Lazarus R., Junttila O. E., Karttunen T. J., Makinen M. J. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 123, No. 3. – P. 349-59.
48. Matsumoto T., Mizuno M., Shimizu M. et al. Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 49. – P. 736-742.
49. Matsumoto T., Mizuno M., Shimizu M. et al. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma // *J. Clin. Pathol.* – 1999. – Vol. 52, No. 7. – P. 513-516.
50. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 6. – P. 3-43.
51. DiSario J. A., Foutch P. G., Mai H. D. et al. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86, No. 8. – P. 941-945.
52. Ladas S. D., Kitsanta P., Triantafyllou K. et al. Cell turnover of serrated adenomas // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 206. – P. 62-67.
53. Horkko T. T., Mäkinen M. J. Colorectal proliferation and apoptosis in serrated versus conventional adenoma – carcinoma pathway: growth, progression and survival // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1241-1248.
54. Farris A. B., Misraji J., Srivastava A. et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – Vol. 32, No. 1. – P. 30-35.
55. Bustamante-Balen M., Bernet L., Cano R. et al. Assessing the reproducibility of the microscopic diagnosis of sessile serrated adenoma of the colon // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2009. – Vol. 101, No. 4. – P. 258-264.
56. Hawkins N. et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancer and its relationship to microsatellite instability // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1376-1387.
57. Wang L. P., Chen J., Ning H. Y. et al. Serrated lesions of colon and their malignant potential // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 39, No. 7. – P. 447-451.