



АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Агейкина Н.В.^{*}, Дуванский В.А.^{**}, Князев М.В.^{*}, профессор Мальков П.Г.^{***}, Данилова Н.В.^{***}, Харлова О.А.^{***}.

^{*}ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития РФ», Москва,

^{**}РУДН, Москва,

^{***}ГБОУ ДПО РМАПО

THE ALTERNATIVE WAY OF COLORECTAL CANCER DEVELOPING. THE HISTOGENETIC AND MOLECULAR FEATURES OF SERRATED LESIONS (REVIEW, CONTINUED)

Ageykina N.V.^{*}, Duvansky V.A.^{**}, Knyazev M.V.^{*}, Malkov P.G.^{***}, Danilova N.V.^{***}, Harlova O.A.^{***}.

^{*}Clinic №2 Ministry of Economic Development of the Russian Federation, Moscow,

^{**}People's Friendship University, Moscow,

^{***}Russian Medical Academy of Postgraduate Education

**Агейкина
Наталья Владимировна**
Ageykina Natalia V.
E-mail:
ageykina.natalia@
yandex.ru

Агейкина Наталья Владимировна, к.м.н., врач-эндоскопист ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России» г. Москва.

Дуванский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель курса эндоскопии РУДН г. Москва,

Князев Михаил Викторович, к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением ФБЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России» г. Москва.

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.

Ageykina Natalia V., PhD, Endoscopy, Polyclinic #2, Ministry of the Economic Development of the Russian Federation, Moscow

Duvansky Vladimir A. Professor Dr med. habil., Head of Endoscopy Department, People's Friendship University, Moscow

Knyazev Mikhail V., PhD, Chair of Endoscopy Department, Polyclinic #2, Ministry of the Economic Development of the Russian Federation, Moscow

Malkov Pavel G., Professor Dr med. habil., Chair of Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Associate Professor, Head of the Anatomical Pathology Department, Chair of Physiology and Pathology, Faculty for Basic Medical Science, Lomonosov Moscow State University

Danilova Natalya V., PhD, Assistant Professor, Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Assistant Professor, Chair of Physiology and Pathology, Faculty for Basic Medical Science, Lomonosov Moscow State University

Kharlova Olga A., Internship Doctor, Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Резюме

В возникновении колоректального рака прослеживается два пути: из обычных аденом, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) и по «зубчатому пути», который отличается уникальным генетическим профилем и морфологическими характеристиками уже на начальных этапах развития образований. Такие образования занимают от 7-9%. Риск развития рака из них составляет 7,5-15%. Предшественниками эпителиальных образований являются очаги абберантных крипт.

Около 20% колоректального рака продемонстрировали распространенные дефекты в метилировании ДНК (так называемый CIMP-положительный профиль), мутации в онкогенах BRAF (KRAS), микросателлитную нестабильность, и многие из них могут возникнуть в рамках зубчатых образований и определяют их морфологическое строение.

Зубчатый полипозный синдром так же имеет специфические генетические изменения, связанные с биаallelной мутацией гена MUTYH. Риск развития колоректального рака при этом синдроме очень высок и может составлять более 50%, возможно наличие синхронных или метасинхронных раковых опухолей. Они, как правило, сопровождаются MSI-H и представлены зубчатой морфологией.

Понимание эпигенетического пути и молекулярных особенностей зубчатых поражений дает представление об их клинической значимости и обеспечивает доказательства, необходимые для лечения и наблюдения пациентов с этим заболеванием. Этим вопросам посвящен данный обзор литературных данных.

Ключевые слова: зубчатый путь, абберантные очаги крипт-ACF, BRAF-мутация, зубчатый полипозный синдром.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):4–12

Summary

The occurrence of colorectal cancer can be traced in two ways: from conventional adenomas with the APC-gene mutation (model Fearon-Vogelstein) and the «serrated way», that has a unique genetic profile and morphological characteristics at the early stages. These neoplasms are determined from 7 to 9%. The risk of developing cancer of them is 7.5-15%. Precursors of epithelial neoplasia are aberrant crypts foci.

About 20% of colorectal cancer demonstrated the common defects in DNA methylation (CIMP-positive profile), mutations BRAF (KRAS) — oncogenes, microsatellite instability (MSI). The serrated lesions may have these mutations.

Serrated polyposis syndrome has specific genetic changes associated with biallelic mutation MUTYH also. Risk of colorectal cancer is very high in this syndrome and is more than 50%. Often the synchronous or metachronous cancers presence. They are usually accompanied by MSI-H and represented serrated morphology too.

Understanding epigenetic ways and molecular features of serrated lesions gives an knowledge of their clinical significance and provides the evidence for the treatment and monitoring of patients with this disease. This review is devoted to these issues.

Keywords: serrated pathway, aberrant crypt foci-ACF, BRAF-mutation, serrated polyposis syndrome.

Экспериментальная и Клиническая Gastroenterologiya 2014; 107 (7):4–12

В возникновении колоректального рака прослеживается два пути: из обычных аденом, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) [1; 2], и по «зубчатому пути», который отличается уникальным генетическим профилем и морфологическими характеристиками уже на начальных этапах развития образований. Некоторые исследования показывают, что около 20% колоректального рака продемонстрировало распространенные

дефекты в метилировании ДНК (так называемый CIMP-положительный профиль), и что многие (если не все) из них могут возникнуть в рамках зубчатых образований [3]. Понимание эпигенетического пути и молекулярных особенностей зубчатых поражений дает представление об их клинической значимости и обеспечивает доказательства, необходимые для лечения и наблюдения пациентов с этим заболеванием.

Классификация зубчатых образований

Зубчатые образования толстой кишки делятся по трем типам строения, имеющим тонкие архитектурные различия, но все они обладают канцерогенным потенциалом (таблица 1) [4].

В 2010 году авторами была предложена обобщающая классификация зубчатых образований с учетом их генетического профиля (таблица 2) [5].

Таблица 1.

Классификация зубчатых образований толстой кишки.

Примечание:

HP — hyperplastic polyp (гиперпластический полип); SSA/P — sessile serrated adenoma/polyp (зубчатая аденома на широком основании); TSA — traditional serrated adenoma (традиционная зубчатая аденома).

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

HP	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

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 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
	Богатый бокаловидными клетками HP	Богатый бокаловидными клетками HP
		Гиперпластический полип, другой
	Бедный муцином HP	Бедный муцином HP

Предшественники зубчатых поражений и пути их патогенетического развития. Молекулярные данные

Предшественниками всех неоплазий толстой кишки являются очаги aberrant crypt foci — ACF) — небольшие кластеры (2 и более крипты) увеличенных крипт с дилатированным устьем, приподнятых над окружающей слизистой. Согласно упрощенной классификации ВОЗ они бывают диспластическими (ACF-D) и гиперпластическими (ACF-H) (метапластическими/гетеропластическими) — схема 1.

Диспластические ACF — предшественники неопластического каскада развития незубчатых образований, а гиперпластические (метапластические) — предшественники развития зубчатых образований [7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14].

При метапластических (син. гиперпластических/гетеропластических) ACF пролиферация происходит в нижней части крипт. Количество ACF увеличивается в направлении от проксимальных отделов

толстой кишки к дистальным и их плотность наиболее высока в сигмовидной и прямой кишке. Другой важной характеристикой является количество крипт в ACF (“crypt multiplicity”), в противовес плотности ACF оно снижается в дистальном направлении толстой кишки. Хромоэндоскопия (0,2 % раствор индигокармина или 0,01 % раствор метиленового синего) с увеличением позволяет выявить и сосчитать ACF. Обычно считают их на протяжении 10 либо 20 см прямой кишки. Количество ACF увеличивается с возрастом, что коррелирует с частотой рака, однако они нестабильны — по прошествии времени часть их перестает идентифицироваться, но появляются новые. Отмечено, что при наличии аденом количество ACF в прямой кишке больше, чем при отрицательных результатах колоноскопии, а при карциномах — еще больше [10; 15]. Подобная связь выявлена и в отношении



Схема 1.

Прогрессия от АСФ до карциномы в последовательности аденома-карцинома и по зубчатому пути. Прогрессия неопластических зубчатых поражений до зубчатой карциномы может происходить непосредственно напрямую через зубчатую аденому или смешанные полипы [6].

количества крипт в АСФ [9]. В одном исследовании с применением эндоскопа Olympus CF240Z *in vivo* при большом увеличении при окраске индиго-кармином слизистой прямой кишки, АСФ определялись как две или более крипт с дилатированными или щелевидными отверстиями, приподнятыми над окружающей слизистой. По результатам исследования авторы сделали вывод, что АСФ являются биомаркерами дисплазии толстой кишки [16]. Для зубчатых АСФ характерны удлиненные крипты с неравномерно расширенным, зубчатым (пилообразным) просветом в верхнем сегменте и нормальной пролиферацией клеток в базальном — без

зубчатости просвета. В дальнейшем по характеру роста метапластические ГП могут быть полиповидными образованиями (на широком основании, либо на ножке) или неполиповидными (слегка приподнятыми, плоскими или вдавленными) [17; 18].

Таким образом, в целом, АСФ считаются наиболее ранним монокрипталным предшественником кишечных неоплазий, и их подсчет в прямой кишке может быть полезным при наблюдении за группой риска, особенно на фоне воспалительных заболеваний кишечника. Генетические различия между зубчатыми и незубчатыми неоплазиями обнаруживаются уже на этапе АСФ.

Генетический профиль

Классическая концепция возникновения колоректального рака основана на возникновении его из обычных аденом через путь-супрессор, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) [1]. Уже сейчас ясно, что на него приходится примерно 60 % рака толстой кишки. Большинство остальных 40 % соответствует позднему описанному зубчатому пути, ведущему к карциноме с метилаторным фенотипом CpG island (CpG island methylated phenotype — CIMP) — около 35 %, остальные возникающие 5 % по мутирующему пути Lynch-синдрома [2].

Зубчатый путь происходит от уникального молекулярного профиля. Три центральных молекулярных компонента этого профиля отличают его от классической последовательности аденома-рак и включают в себя микросателлитную нестабильность (MSI), CpG island — метилаторный фенотип (CIMP — CpG island methylator phenotype) и мутации в онкогенах BRAF (KRAS).

- Микросателлитная нестабильность (MSI — microsatellite instability) — молекулярно-генетический феномен отражает дефект репарации неспаренных оснований ДНК. Этот патогенетический путь характеризуется тем, что мутации в геноме клетки накапливаются со значительно большей скоростью, чем в нормальном

состоянии. Эта неспособность к репарации неспаренных оснований ДНК может быть легко определена по длине микросателлитов ДНК. Микросателлитные повторы ДНК — полиморфные последовательности ДНК, длиной в 1–5 пар оснований, которые могут повторяться 15–30 раз и распределены по всему геному. Длина таких повторов при раке толстой кишки различается между опухолевыми клетками и нормальными клетками толстой кишки у одного и того же пациента [19]. В диагностике MSI методом ПЦР выделено 3 варианта: MSI-H — высокий уровень — 30 % используемых маркеров нестабильны; MSI-L — низкий уровень — нестабильны 10–30 % маркеров; MSS — микросателлитная стабильность [20].

Исследователями отмечено, что пациенты с опухолями с высоким уровнем MSI имеют отличающиеся их фенотипические характеристики: проксимальная локализация первичной опухоли, низкая дифференцировка, муцинозный гистологический тип, выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, большая частота диплоидий и редкость потери гетерозиготности длинного плеча 18-й хромосомы [21]. Хотя данный фенотип подтвержден не во всех исследованиях [22; 23]. Кроме этого, опухоли с высоким уровнем MSI и опухоли с MSS имеют

различный прогноз течения болезни и, возможно, обладают различной чувствительностью к химиотерапии [24].

- CpG island — метиляторный фенотип (CIMP — CpG island methylator phenotip) — фенотип, характеризующийся избыточным метилированием так называемых CpG островков. Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК. Цитозины, предшествующие гуанину, демонстрируют повышенную чувствительность к метилированию. Регуляторные (промоторные) области генов характеризуются накоплением большого количества CpG пар. Если последние подвергаются метилированию, то происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. CIMP+ фенотип может ассоциироваться с MSI+ фенотипом, так как нестабильность баланса метилирования зачастую приводит к инактивации гена hMLH1 [25; 26; 27]. Высокая степень гиперметиляции aberrантного протомера вызывает «молчание» множества генов, в т.ч. генов репарации ДНК (6-0-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). [28]. CIMP определяют как высокий, низкий и отсутствие.

Исследования свидетельствуют о наличии не менее 2 молекулярных пути развития колоректального рака из зубчатого полипа, начинающиеся оба с CIMP [29]:

- ▷ Первый путь (последовательность зубчатый полип-рак) включает в себя опухоли, возникающие из SSA преимущественно правой половины толстой кишки, которые затем прогрессируют в зубчатые аденомы на широком основании с цитологической дисплазией и, наконец, в рак.

Этот рак результат BRAF-мутации (которой не бывает при прогрессии незубчатых образований и соответствует 20 %-35 % всех колоректальных карцином), и высокого уровня CIMP (CIMP-H). Это приводит к инактивации генов MMR (mismatch repair system — система репарации неспаренных оснований ДНК — ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований,

образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК) с «молчанием» гена MLH1, что, в свою очередь, приводит к низкому и высокому уровням микросателлитной нестабильности (MSI-H, MSI-L). Эти наблюдения говорят о том, что SSA являются наиболее вероятным предшественником высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) спорадического колоректального рака и может составлять до одной трети всех колоректальных раков. Интересно, что некоторые гиперпластические полипы также показывают BRAF-мутации и CIMP-H и могут быть частью этой последовательности [2; 30]. Поражения, несущие BRAF-мутацию, развивающуюся в поражении зубчатого типа, в основном, либо микровезикулярные гиперпластические полипы (MVHP), или зубчатые аденомы на широком основании (SSA) [31; 32; 33]. Описанный первый путь представлен в схеме № 2.

- ▷ Второй путь, встречающийся реже, предполагает опухоли, возникающие из TSA, что приводит к низкому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-L) или микросателлитно стабильным (MSS) зубчатым колоректальным аденокарциномам. Они также могут быть CIMP-H, но более часто содержат KRAS мутации, а не BRAF мутации [2].

В представленной схеме отражены генетические профили различных типов аденокарцином толстой кишки (схема № 3) [6].

В результате проведенных исследований было выявлено генетическое различие между проксимальными и дистальными опухолями на основе подтвержденных геномных профилей: большинство проксимальных зубчатых аденом, развивались после BRAF мутации, CIN-отрицательны, с высокими уровнями MSI и CIMP. Большинство дистальных опухолей развивается после мутации KRAS — CIN-положительны, с низкими уровнями MSI и CIMP [34].

Выяснено, что мутация гена BRAF препятствует нормальному апоптозу эпителиальных клеток толстой кишки и способствует задержке миграции клеток от основания крипт к ее поверхности [31; 32;

Схема № 2. Эпигенетический путь развития зубчатого колоректального рака [30].

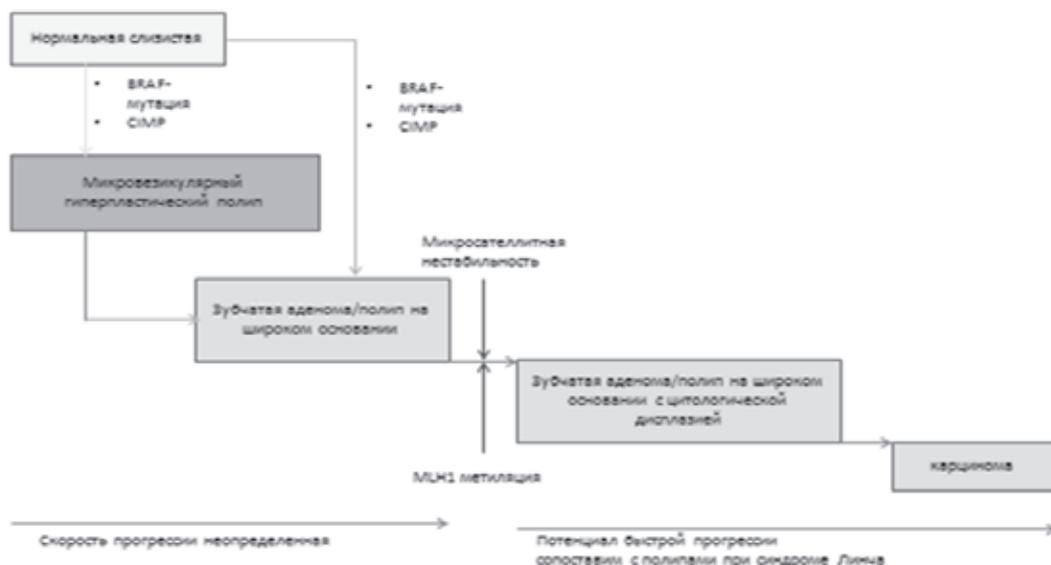




Схема № 3.
Генетический профиль зубчатой и незубчатой аденокарцином толстой кишки.

33; 35; 36] Характерный зубчатый контур крипт в гиперпластических полипах и зубчатых аденомах, таким образом, может быть объяснен необходимостью размещения увеличенного числа сохранившихся клеток в результате ингибирования апоптоза [35].

Интересно заметить, что имеется определенное сродство зубчатых и незубчатых предшественников опухоли. Считается, что прекурсором

спорадической карциномы с высоким уровнем MSI является как незубчатая аденома, развившаяся вследствие соматической мутации в гене MLH1, так и зубчатое образование вследствие мутации BRAF [34]. Хотя проспективных клинических исследований не имеется, однако с точки зрения генетики опухоли фенотип CIMP+MSI сопровождается быстрым прогрессированием карциномы.

Иммуногистохимическое исследование в диагностике зубчатых образований

Цитокератин 20 (CK20) –это основной белок зрелых энтероцитов и бокаловидных клеток; типичный антигенный паттерн для рака толстой кишки [37; 38].

CK20-окрашивание в одном исследовании показало различное распределение в различных типах зубчатых полипов (таблица 3) [39]. В то время, как CK20- маркеры сосредоточены в поверхностном эпителии и верхней части крипт гиперпластических полипов, похожая картина наблюдается в нормальной толстой кишке, CK20 окрашивание в TSA ограничен поверхностным эпителием. В SSA окрашивание с нерегулярной интенсивностью и распределением, и это можно увидеть в расширенном основании крипт.

Антиген Ki-67 — негистонный белок, который определяется в ядрах и ядрышках делящихся клеток и позволяет определить количество пролиферирующих клеток, выявляется во всех стадиях клеточного цикла, кроме G0 и начальных стадиях G1 [40].

Лечение

Новые рекомендации предлагают различную тактику лечения зубчатых образований в зависимости от структуры, размера и локализации.

Все зубчатые поражения проксимальнее сигмовидной кишки и все зубчатые поражения прямой и сигмовидной кишок более 5 мм должны быть полностью удалены во время колоноскопии [30].

В приведенной таблице представлено сравнение двух маркеров пролиферации среди зубчатых образований (таблица 3).

Есть некоторая дискуссия в использовании иммуногистохимических маркеров в оценке зубчатых аденом толстой кишки. SSA часто фокально теряют экспрессию hMLH1 (рис.1¹) [31; 41].

Тем не менее, практичность маркера hMLH1 низкая, учитывая очаговую потерю окраски и объем образца [31; 41].

Аналогично, несмотря на то, что маркеры пролиферации (Ki-67) демонстрируют некоторые различия между типами полипов и, возможно, подчеркивают аномальную пролиферации в SSA, Ki-67- окрашивание вряд ли будет очень полезно, по мнению исследователей [29]. Поэтому диагноз, скорее всего, по мнению авторов, останется в царстве рутинной гистопатологического исследования.

¹ На цветной вклейке в журнал.

прогрессии в карциному, уточнено удаление SSA именно правых отделов ободочной кишки, а не просто биопсия [33].

Авторы в своей работе привели обобщенную тактику лечения, в первую очередь, с учетом риска малигнизации зубчатых поражений (таблица 4) [6].

Обобщая данные, представленные в таблице 4, удалению подвергаются все зубчатые образования, за исключением только одного типа — гиперпластических полипов размером менее 10 мм. Интервал наблюдения после лечения, для уверенности в радикальности эндоскопической резекции,

в зависимости от размера образования и другими ассоциированными поражениями, может быть сокращен на период менее 3 лет [30].

Другие авторы [42; 53] считают целесообразным удаление всех зубчатых полипов, и гиперпластических полипов в том числе, поскольку наличие хотя бы двух дилатированных и искаженных крипт у основания говорит о том, что это SSA. Только гистологическое исследование всего образования дает наилучшее представление о типе полипа, на основании чего определяется оптимальный интервал динамического наблюдения.

Зубчатый полипозный синдром (SPS — serrated polyposis syndrome)

Зубчатый полипозный синдром имеет много названий, в том числе «гиперпластический полипозный синдром», «наследственный смешанный полипозный синдром», «гиперпластически-аденоматозный полипоз», «метапластический полипоз», а в последнее время термин «зубчатый аденоматозный полипоз». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила критерии зубчатого полипозного синдрома [43]:

- По крайней мере, 5 «зубчатых полипов» проксимальнее сигмовидной кишки, 2 из которых более 1 см в диаметре, или
- Любое количество зубчатых полипов находящиеся проксимальнее сигмовидной кишки у пациента, который имеет родственника первой степени родства с синдромом зубчатого полипоза, или
- Более 20 зубчатых полипов любого размера, распределенных по всей толстой кишке.

Критериями для постановки диагноза гиперпластического полипоза в другом исследовании считается обнаружение в толстой кишке, выше сигмовидной кишки, ≥ 30 гиперпластических полипов (НР), или при наличии свыше 5 больших НР (больше чем два из которых >10 мм) или выявлении НР у близких родственников (1 степень родства) больных с гиперпластическим полипозом. Повышенный риск рака у таких пациентов связан с синхронным наличием аденом либо SSA. Кроме того, синдром семейного рака при гиперпластическом полипозе связан с биаллельной мутацией гена MUTYH [44].

Представление о множественных НР, как формы гиперпластического полипоза, четко ассоциировано с развитием колоректальной аденокарциномы [45;46;47]. Пациенты данной группы могут иметь полипы различной гистологической структуры, в том числе НР, SSA, TSA, или классические тубулярные или ворсинчатые аденомы. Риск развития колоректального рака очень высок и может

составлять более 50 %, возможно наличие нескольких синхронных или метасинхронных раковых опухолей [48]. Они, как правило, сопровождаются MSI-H [45; 49] и представлены зубчатой морфологией [50]. Это подтверждается исследованиями, в которых у ряда пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI+) колоректальных карцином наблюдалось увеличение встречаемости НР и зубчатых аденом [51; 52]. В большом исследовании, включающим более чем 90 MSI+ колоректальных раков, рост НР был выявлен рядом с местом роста колоректального рака [41].

Пациенты с зубчатым полипозом должны находиться под обязательным эндоскопическим наблюдением или должны подвергаться хирургической резекции, если количество, размер или локализация зубчатых полипов исключает эндоскопическое удаление или диагностирован рак [30].

Скрининг методом колоноскопии должен быть рекомендован для родственников первой степени затронутых лиц, начиная с возраста 40 лет, или на 10 лет раньше от момента постановки диагноза в семье. Периодичность проведения колоноскопии составляет раз в 5 лет или чаще при обнаружении полипов [30]. Другими исследователями тщательное наблюдение при колоноскопии рекомендуется каждые 1–2 года. [53].

Модель развития колоректальной аденокарциномы по зубчатому пути содержит много нерешенных вопросов, биологические и патологические особенности только начинают быть охарактеризованы. Знание же истинной частоты развития колоректальной аденокарциномы из зубчатых поражений и основа гистогенетических и молекулярных данных и их соответствия с макроскопической картиной позволит выявить изменения слизистой оболочки толстой кишки на доклинической, ранней стадии, определить оптимальную тактику лечения и, тем самым, снизить частоту встречаемости рака толстой кишки.

Литература

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67
2. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113–30
3. Hawkins N, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancer and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122:1376–87
4. 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])
5. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology*, 2011; 42 (1):1–10
6. Lambert R., Kudo S., Vieth M. et al. (2009). Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009; 70 (6):1182–99
7. Suehiro Y., Hinoda Y. () Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci.*, 2008;99:1071–76
8. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y et al. Aberrant crypt foci in human colons: distribution and histomorphologic characteristics. *Hum. Pathol.* 1998;29: 469–475
9. Bouzourene H, Chaubert P, Seelentag W, Bosman FT, Saraga E. Aberrant crypt foci in patients with neoplastic and nonneoplastic colonic disease. *Hum. Pathol.* 1999; 30:66–71
10. Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9:2642–49
11. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123; 862–76
12. Beach R, Chan AO, Wu TT et al. BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. *Am. J. Pathol.* 2005;166:1069–75
13. Chan AO, Broaddus RR, Houlihan PS, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in aberrant crypt foci of the colorectum. *Am. J. Pathol.* 2002;160:1823–30
14. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger A. Aberrant crypt foci: a review. *Toxicol. Pathol.* 1999; 27:632–42
15. Rudolph RE., Dominitz JA., Lampe JW. et al. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14:605–608
16. Hurlstone DP, Cross SS. Role of aberrant crypt foci detected using high-magnification-chromoscopic colonoscopy in human colorectal carcinogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20:173–181
17. Sobin L. H. Inverted hyperplastic polyps of the colon. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985;9:265–272
18. Tamura S., Ueta H., Miyamoto T. et al. (2004) Depressed-type hyperplastic lesion in the colon. *Endoscopy.* 36:1131
19. Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816–9
20. Umar A., Boland C. R., Terdinam J. P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261–8
21. Tejpar S. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007;21:1071–87
22. Benatti P., Gafà R., Barana D. et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*, 2005;11:8332–40
23. Raut C., Pawlik T., Rodriguez-Bigas M. A. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004;568:275–82
24. Warusavitarne J., Schnitzler M. The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2007;22 (7):739–48
25. Bellacosa A Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson’s theory and implications for cancer prevention. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003;38:382–88
26. Haydon A. M., Jass J.R Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol.* 2002;3:83–88
27. Kondo Y., Issa J. P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:29–39
28. Никушаев В. И., Патиуй А. П., Тумак И. Н., Коляда И. А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* 2012;16 (1):35–55
29. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343–64
30. 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;107:1315–29
31. Torlakovic E, Skovland E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:65–81
32. Jass JR, et al. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002;123:862–76
33. Kambara T, et al. BRAF mutation and CpG island methylation: an alternative pathway to colorectal cancer. *Gut* 2004;53:1137–44
34. Kim Y. H., Kakar S., Cun L. et al. Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. *Int. J. Cancer.* 2008;123:2587–93
35. Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002;26:249–56
36. Hayashi T, Yatani R, Apostol J, Stemmermann GN. Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: a hypothesis based on ultrastructure and in vitro cell kinetics. *Gastroenterology* 1974; 66:347–56
37. Leong Anthony S-Y; Cooper Kumarason; Leong F Joel W-M (). *Manual of Diagnostic Cytology* (2 ed.). Greenwich Medical Media, Ltd. pp. 2003;171–72
38. Бабиченко И. И., Ковязин В. А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. Учебное пособие; Москва, 2008
39. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32 (1):21–9
40. Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin. Cancer Biol.* 1990;1 (3):199–206

41. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(6):778–96
42. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, et al. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:380–91
43. Burt R, Jass JR. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System: World Health Organization Classification of Tumours. Vol 2.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2000:135–6
44. Boparai K. S., Dekker E., van Eeden S. et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135: 2014–18
45. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, Van De Water NS, Pokos V, Jass JR. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J. Pathol.* 1996; 179; 20–25
46. Renaut AJ, et al. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2002;4:213–5
47. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748–55
48. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47 (12):2101–4
49. Yao T, Nishiyama K, Oya M, Kouzuki T, Kajiwara M, Tsuneyoshi M. Multiple «serrated adenocarcinomas» of the colon with a cell lineage common to metaplastic polyp and serrated adenoma: case report of a new subtype of colonic adenocarcinoma with gastric differentiation. *J. Pathol.* 2000;190:444–49.
50. Jass JR, Iino H, Ruzkiewicz A et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000; 47; 43–49
51. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307–13
52. Makinen MJ, et al. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma — prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286–94
53. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37 (1):25–46

К статье

Альтернативный путь развития колоректального рака. гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений (*стр. 4–12*).

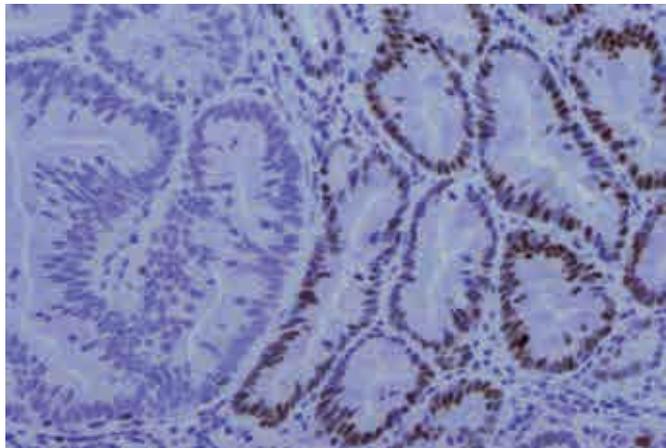


Рисунок 1.

Иммуногистохимия hMLH1 показывает значительное уменьшение/отсутствие hMLH1 в части SSA (слева) и нормальную экспрессию hMLH1 в соседней части эпителия толстой кишки (справа) [John J Liang., Sadir Alrawi, Tan Dongfeng. Nomenclature, Molecular Genetics and Clinical Significance of the Precursor Lesions in the Serrated Polyp Pathway of Colorectal Carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* (2008) 1].