

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37>

Зубчатые аденомы толстой кишки: от гистологической картины до молекулярно-генетического патогенеза

Т.С. Давыдкина, И.А. Карасев, А.М. Строганова, А.С. Вишневский, А.А. Салимова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Татьяна Сергеевна Давыдкина davydkinatanya@mail.ru

Цель исследования — изучить клинично-морфологические и молекулярно-генетические характеристики зубчатых образований колоректальной локализации.

Материалы и методы. В исследование вошли 73 пациента в возрасте от 28 до 84 лет с 92 зубчатыми образованиями толстой кишки, выявленными при колоноскопии с биопсией. Средний возраст мужчин составил 64,5 года, женщин — 54,7 года. Проведены морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Результаты. По данным морфологического исследования, чаще всего обнаруживались сидячие зубчатые аденомы (*sessile serrated adenomas, SSA*) толстой кишки (47,5%). Гиперпластические полипы (*hyperplastic polyp, HP*) и традиционные зубчатые аденомы (*traditional serrated adenoma, TSA*) встречались реже и с одинаковой частотой (по 25,4%). Наиболее типичным расположением для SSA оказалась правая половина толстой кишки, для TSA — левая. HP встречались равномерно в обеих половинах толстой кишки. При иммуногистохимическом исследовании подтипов образований значимых отличий в экспрессии маркеров не обнаружено. В 50% SSA выявлена мутация в гене BRAF, в 41,7% HP имелась генетическая мутация BRAF, в 16,6% — мутация KRAS. В 58,4% TSA была выявлена мутация KRAS, в 8,3% — BRAF, а в 33,3% мутация генов отсутствовала.

Заключение. Установлено, что типы зубчатых аденом имеют существенные различия в зависимости от пола и возраста пациентов, а также от структуры ДНК. Кроме того, они различаются по молекулярно-генетическим характеристикам.

Ключевые слова: зубчатая аденома, колоректальный рак, традиционная зубчатая аденома, гиперпластический полип, мутация KRAS, мутация BRAF

Для цитирования: Давыдкина Т.С., Карасев И.А., Строганова А.М. и др. Зубчатые аденомы толстой кишки: от гистологической картины до молекулярно-генетического патогенеза. MD-Оnco 2025;5(1):32–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37>

Serrated adenomas of the colon: from histological picture to molecular and genetic pathogenesis

T.S. Davydkina, I.A. Karasev, A.M. Stroganova, A.S. Vishnevsky, A.A. Salimova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Tatiana Sergeevna Davydkina davydkinatanya@mail.ru

Aim. To study the clinical, morphological and molecular genetic characteristics of serrated formations of colorectal localization.

Materials and methods. The study included 73 patients aged from 28 to 84 years with 92 serrated colon formations, who underwent colonoscopy with biopsy. The average age of men is 64.5 years, for women — 54.7 years. Next, a morphological, immunohistochemical and molecular genetic study was carried out.

Results. According to histological examination, sessile serrated adenomas (SSA) of the colon were most often found (47.5%), hyperplastic polyp (HP) and traditional serrated adenoma (TSA) were found less frequently and with the same frequency (25.4% each). The most typical location for SSA was the right half of the colon, for TSA — the left. HP was determined evenly in both halves of the colon. An immunohistochemical study of the subtypes revealed no significant differences in the expression of markers. In 50% of SSA, a mutation in the BRAF gene was detected, 41.7% of HP had a genetic mutation of BRAF, 16.6% had a mutation of KRAS. In 58.4% of TSA, a KRAS mutation was detected, in 8.3% — BRAF, and in 33.3% there was no gene mutation.

Conclusion. As a result of our study, it was found that the types of serrated adenomas have significant differences depending on the gender and age of the patients, as well as on the DNA structure. In addition, they differ in molecular genetic characteristics.

Keywords: serrated adenoma, colorectal cancer, traditional serrated adenoma, hyperplastic polyp, KRAS mutation, BRAF mutation

For citation: Davydkina T.S., Karasev I.A., Stroganova A.M. et al. Serrated adenomas of the colon: from histological picture to molecular and genetic pathogenesis. MD-Onco 2025;5(1):32–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37>

Введение

Колоректальный рак (КРР) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, связанной с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Он занимает 2-е место среди причин смерти от рака в США и 4-е место – во всем мире [1]. КРР представляет собой общую конечную точку широкого спектра генетических (генные мутации, хромосомные аномалии) и эпигенетических изменений, происходящих в нормальных клетках толстой кишки. «Нормальный» эпителий толстой кишки эволюционирует в сторону предраковых поражений, которые приводят к развитию КРР. Предполагают, что в ~85 % случаев КРР развивается в результате злокачественной трансформации доброкачественных образований толстой кишки [2]. Гистологически полипы толстой кишки могут иметь характеристики обычных аденом (трубчатых, тубуловорсинчатых и ворсинчатых), зубчатых поражений и других полипов, таких как ювенильные и воспалительные.

До 2010 г. зубчатые поражения толстой кишки, как правило, считались «безвредными» образованиями и регистрировались патологами и гастроэнтерологами как гиперпластические полипы (hyperplastic polyp, HP) [3].

Однако последние данные показали, что они могут иметь высокий потенциал для развития колоректальной карциномы. Поэтому в классификации Всемирной организации здравоохранения были выделены несколько категорий зубчатых поражений: HP, сидячие зубчатые аденомы (sessile serrated adenomas, SSA), традиционные зубчатые аденомы (TSA) и неклассифицированные зубчатые аденомы. Наиболее распространенными предшественниками колоректальной карциномы являются SSA и TSA [4, 5]. В последние годы проведено несколько исследований, акцентирующих внимание на морфологических и молекулярных аспектах данных об-

разований, что привело к пониманию их патогенеза, диагностических и прогностических критериев. Многие авторы четко описали механизмы последовательности «аденомы – карциномы», однако встречаются немногочисленные публикации, посвященные КРР, связанному с зубчатыми образованиями.

Цель исследования – изучение морфологических, молекулярно-генетических критериев зубчатых образований толстой кишки.

Материалы и методы

За период с 01.01.2024 по 01.09.2024 в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина обследованы 73 пациента с 92 зубчатыми образованиями колоректальной локализации, которым была проведена колоноскопия с биопсией с морфологическим и последующим молекулярно-генетическим исследованием. Возраст пациентов варьировал от 28 до 84 лет и в среднем составил 61,7 года. Средний возраст мужчин составил 64,5 года, женщин – 54,7 года (табл. 1).

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, шифф-реактивом в сочетании с альциановым синим. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью иммуностейнеров Leica Bond-maX (Германия) и Ventana Beuch Mark Ultra (США). Иммуногистохимическая панель включала антитела к Desmin, Podoplanin (D2-40), CK20, CD34, Ki-67, Muc-6, CEA, CDX2. Результаты иммуногистохимической диагностики трактовали на основании качественной и полуколичественной оценки. Для определения мутаций использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением наборов реагентов от фирм производителей. Концентрацию и соотношение A260/A280 выделенной ДНК определяли спектрофотометрически на приборе NanoDrop Lite.

Таблица 1. Распределение пациентов с зубчатыми аденомами по полу и возрасту

Table 1. Distribution of the patients with serrated adenomas per sex and age

Пациенты Patient	Число пациентов, n Number of patients, n					
	20–39 лет 20–39 years	40–49 лет 40–49 years	50–59 лет 50–59 years	60–69 лет 60–69 years	70–79 лет 70–79 years	≥80 лет ≥80 years
Женщины Women	9	6	15	12	11	3
Мужчины Men	0	8	5	9	13	1

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 6.0, используя U-тест Манна–Уитни и корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты

Эпителиальные образования локализовались преимущественно в восходящем и сигмовидном отделах ободочной кишки, при этом у мужчин, в отличие от женщин, они обнаруживались практически равномерно во всех отделах. Размеры образований варьировали от 0,5 до 3,5 см. Чаще всего выявляли SSA толстой кишки (47,5 % наблюдений). НР и TSA встречались реже и с одинаковой частотой (25,4 %).

В процессе сравнительного анализа между различными подтипами зубчатых аденом и их расположением в толстой кишке были получены следующие результаты. Наиболее характерным местоположением SSA являлась правая часть толстой кишки, тогда как TSA чаще встречались в левой части. НР распределялись равномерно по обеим половинам толстой кишки (табл. 2).

При морфологическом исследовании полученного материала учитывали прежде всего архитектурные особенности зубчатого образования.

Для НР характерен зубчатый профиль крипт, который в основном наблюдается в верхней трети и в поверхностном эпителии: крипты прямые, длинные, с расширением к поверхности, а пролиферативная зона симметрична и не имеет признаков дисплазии. В НР, как правило, не отмечается признаков клеточной атипии; исключением служат НР, бедные муцином (МНР), в ядрах которых иногда присутствуют изменения, предположительно носящие реактивный характер.

В НР крипты прямые и удлиненные, с зубчатой архитектурой, ограниченной верхними двумя третями крипт, и клетки показывают только минимальную цитологическую атипию. Были идентифицированы 2 варианта НР: микровезикулярные НР (МВНР) и НР, богатые бокаловидными клетками (GCHP). GCHP, как следует из их названия, демонстрируют повышенное количество бокаловидных клеток, тогда как МВНР распознаются по наличию небольших «капелек» (микровезикулярных) муцина в цитоплазме большинства клеток. МВНР считаются предшественниками SSA (рис. 1).

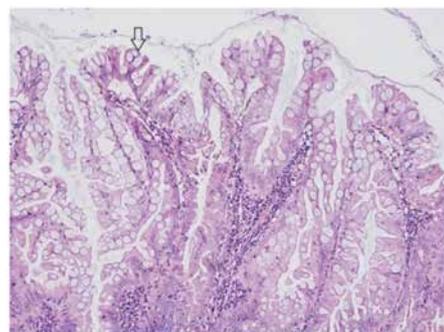


Рис. 1. Гистологическая картина гиперпластического полипа. Стрелка указывает на везикулы муцина. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Histological picture of a hyperplastic polyp. Arrow points at mucin vesicles. Hematoxylin and eosin staining

SSA представляют собой 2-й по распространенности тип зубчатых поражений и наряду с TSA считаются предшественниками КРР. Основной и патогномичной гистологической особенностью, которая отличает SSA от НР, является наличие архитектурно

Таблица 2. Локализация подтипов зубчатых аденом

Table 2. Locations of serrated adenoma subtypes

Локализация Location	Количество аденом по подтипам, n Number of detected adenomas per subtype, n			Всего, n Total, n
	НР	SSA	TSA	
Слепая кишка Caecum	1	9	1	11
Восходящая кишка Ascending colon	9	12	5	26
Поперечно-ободочная кишка Transverse colon	4	6	3	13
Нисходящая кишка Descending colon	4	5	3	12
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	10	4	8	22
Прямая кишка Rectum	5	0	3	8

Примечание. НР – гиперпластические полипы (hyperplastic polyp); SSA – сидячие зубчатые аденомы (sessile serrated adenomas); TSA – традиционные зубчатые аденомы (traditional serrated adenoma).

Note. HP – hyperplastic polyp; SSA – sessile serrated adenomas; TSA – traditional serrated adenoma.

искаженных зубчатых крипт, что является результатом перекрытия изменений в пролиферативной зоне крипт. Чтобы считаться диагностической для SSA, крипта должна демонстрировать по крайней мере 1 из следующих гистологических особенностей:

- горизонтальный рост вдоль слизистой оболочки (крипта в форме буквы L или перевернутой буквы T);
- расширение основания крипты (базальная треть крипты);
- зубцы, простирающиеся в основание крипты;
- асимметричная пролиферация (смещение зоны пролиферации от основания к латеральной стороне).

В SSA могут отмечаться признаки «обычной» дисплазии (ядра несколько увеличиваются в размерах, становятся удлинёнными, гиперхромными, с четко визуализируемыми ядрышками, цитоплазма — более базофильной), однако наряду с ней встречаются фокусы зубчатой дисплазии (рис. 2).

TSA обладает более сложной архитектурой, характеризующейся образованием коротких крипт, которые



Рис. 2. Гистологическая картина сидячей зубчатой аденомы (SSA). Крипты L- и T-образной формы выделены стрелками. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Histological picture of sessile serrated adenoma (SSA). L- and T-shaped crypts are shown by arrows. Hematoxylin and eosin staining

отходят от основной крипты под прямым углом и имеют зубчатую структуру в поверхностном отделе. Помимо необычной формы образований, к диагностическим критериям TSA относятся зубчатые очертания желез. SSA показывают искаженную ворсинчатую (нитевидную) или трубчато-ворсинчатую архитектуру, и во многих случаях ворсинки имеют луковичные кончики. С цитологической точки зрения TSA преимущественно состоит из клеток с эозинофильной цитоплазмой и базальным/центральным удлинённым ядром (ступенчатыми ядрами). Для TSA характерно наличие дисплазии низкой степени (low grade) на всем протяжении эпителия и крипты (рис. 3).

Довольно редко встречаются смешанные зубчатые аденомы (mixed polyps), которые состоят чаще всего из

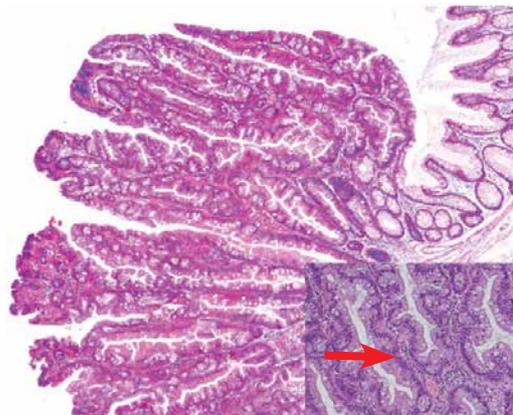


Рис. 3. Гистологическая картина традиционной зубчатой аденомы (TSA). Пенциллилярные ядра обозначены на вставке стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Histological picture of traditional serrated adenoma (TSA). Penicillate nuclei are shown in the inset by an arrow. Hematoxylin and eosin staining

SSA в сочетании с TSA или HP в сочетании с TSA, причем TSA с признаками дисплазии.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало, что в HP при использовании антител к CK20 наблюдается экспрессия как в поверхностном эпителии, так и в верхней трети крипт. В SSA экспрессия была неравномерной, преимущественно сосредоточенной в верхних отделах крипт, тогда как в TSA она также проявлялась неравномерно, но распределялась вдоль всей крипты.

Экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 и его интенсивность определялись симметрично в нижней трети крипт HP (пролиферативной зоне), очагово и несимметрично — вдоль длины крипт у SSA. Для TSA характерно интенсивное окрашивание ectopic crypts, особенно их поверхностного эпителия, в результате чего наблюдается диффузное окрашивание. Применение антител к Muc-6 продемонстрировало отсутствие экспрессии в HP и TSA и локальную слабую активность, преимущественно в основаниях крипт, у SSA.

Следующим этапом исследования стало проведение генетического анализа. По данным нашего исследования, в SSA в 50 % случаев выявлена мутация в гене *BRAF*, в остальных случаях мутация не определялась. HP имели генетическую мутацию *BRAF* в 41,7 % случаев, мутацию *KRAS* — в 16,6 %, в 41,7 % случаев отсутствовали мутации генов *BRAF* и *KRAS*. У TSA мутация *KRAS* выявлена в 58,4 % случаев, *BRAF* — в 8,3 %, а в 33,3 % случаев мутация генов вообще отсутствовала. Однако статистически значимых различий между подвидами образований по молекулярно-генетическому профилю не обнаружено.

Обсуждение

Наше исследование подтверждает важность подробного изучения зубчатых образований толстой кишки. Все 3 подтипа образований имеют уникальные структуры, отличающиеся друг от друга. Это касается и морфологии, и молекулярно-генетического профиля, и иммуногистохимического фенотипа.

На основе проведенного нами анализа установлено, что характерной для SSA локализацией является правая половина толстой кишки, тогда как для TSA — левая половина, что подтверждает выводы большинства исследований зарубежных экспертов [6]. HP выявлялись равномерно в обеих половинах толстой кишки.

Многие зарубежные авторы акцентировали внимание на локализации зубчатых образований, а не на гистологическом типе [7]. Исходя из этого, аденомы, обнаруженные в правой половине толстой кишки, должны больше настораживать с точки зрения возможности развития КРР, чем аденомы, обнаруженные на левой стороне.

Наряду с особенностями иммунофенотипа HP, TSA и SSA у каждого из этих подтипов зубчатых аденом есть свои отличительные характеристики, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики между этими подтипами. В частности, большую практическую ценность имеют иммуногистохимические маркеры, используемые для исследования аденом с дисплазией и малигнизацией.

Результаты выполненного нами генетического анализа зубчатых аденом согласуются с данными зарубежных авторов, проводивших исследования в Корее, США, Швейцарии и Австралии [8]. Генетический профиль TSA, представленный в отдельных зарубежных научных публикациях, имеет некоторые отличия от данных нашего исследования [8, 9].

Согласно имеющимся данным, в 36–77 % случаев выявлялась мутация *BRAF*, а лишь в 8–9 % случаев — *KRAS*. Однако есть публикации, где представлены результаты генетических исследований TSA, которые могут быть сопоставимы с нашими [10]. В их число входит исследование, проведенное японскими коллегами S. Sekine и соавт., в ходе которого было установлено, что мутация *KRAS* встречается чаще в TSA, но при более внимательном изучении были обнаружены генетические изменения в данном подтипе, такие как *PTPRK-RSPO3* и *RNF43*, которые приводят к активации WNT-путей, также относящихся к *KRAS* или *BRAF* [10].

Научное исследование молекулярно-генетических особенностей данных образцов является одним из важнейших направлений в комплексном исследовании. Оно имеет важное значение для изучения их генетических особенностей и структуры. H. Yang и соавт. выделили 2 пути развития SSA толстой кишки. Первый путь заключается в трансформации из нормальной слизистой оболочки под воздействием мутации *BRAF* p.V600E+. Второй путь связан с микровезикулярным подтипом, который также включает указанную мутацию, но требует дополнительного метилирования других генов [11].

Для трансформации из SSL в SSL с клеточной дисплазией ключевым фактором является MLH-мутирование, которое впоследствии может привести к развитию карциномы толстой кишки (CpG+MSI-H). Таким образом, определение молекулярно-генетического профиля становится необходимым элементом комплексного обследования пациента с зубчатыми аденомами толстой кишки.

Заключение

Зубчатые колоректальные образования, определяемые ранее как HP с небольшим или нулевым злокачественным потенциалом, в настоящее время представляют собой разнообразную группу поражений, подверженных неопластической трансформации с иногда благоприятными, а иногда очень неблагоприятными прогнозами. Активное изучение зубчатых образований позволило разработать специфические методы эндоскопической визуализации и описать ряд их эндоскопических признаков. Однако нередко на основании одних только эндоскопических признаков не удается четко определить тип образования. В связи с этим остается необходимым морфологический контроль выявляемых в толстой кишке образований. Однако классификация, основанная на морфологических критериях, недостаточно точна и не позволяет корректно оценить потенциал малигнизации, в связи с чем требует дополнительной оценки с позиций молекулярно-генетического профиля. Знание молекулярных путей их неопластической эволюции является важной областью исследований не только для фундаментальной науки, но и для возможных клинических исследований, на основе которых должны быть определены точные протоколы последующего скрининга. Крайне важным является комплексный клинкоморфологический подход к изучению зубчатых аденом толстой кишки с обязательной оценкой молекулярно-генетического профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
2. Strum W.B. Colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2016;374(11):1065–75. DOI: 10.1056/NEJMra1513581
3. Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):524–37. DOI: 10.1097/00000478-199006000-00003
4. Batts K.P. The pathology of serrated colorectal neoplasia: practical answers for common questions. *Mod Pathol* 2015;28(Suppl 1):S80–7. DOI: 10.1038/modpathol.2014.130
5. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D.C. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):65–81. DOI: 10.1097/00000478-200301000-00008
6. Yang H.M., Mitchell J.M., Sepulveda J.L., Sepulveda A.R. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(6):730–41. DOI: 10.5858/arpa.2014-0424-RA
7. Kim K.M., Lee E.J., Ha S. et al. Molecular features of colorectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea. *Am J Surg Pathol* 2011;35(9):1274–86. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318224cd2e
8. Yamine L., Scapulatempo-Neto C., Reis R.M., Guimarães D.P. The serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2634–40. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634
9. Clouston A.D., Walker N.I. Polyps and tumour-like lesions of the large intestine. In: Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Ed. by N.A. Shepherd, B.F. Warren, G.T. Williams et al. 5th edn. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 647–684.
10. Sekine S., Yamashita S., Tanabe T. et al. Frequent PTPRK–RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma. *J Pathol* 2016;239(2):133–8. DOI: 10.1002/path.4709
11. Yang H.M., Mitchell J.M., Sepulveda J.L., Sepulveda A.R. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(6):730–41. DOI: 10.5858/arpa.2014-0424-RA

Вклад авторов

T.C. Давыдкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи;
И.А. Карасев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;
А.М. Строганова: разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ данных;
А.С. Вишнеvский: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.А. Салимова: написание текста статьи.

Authors' contributions

T.S. Davydkina: development of the concept and design of research, collection and processing of material, statistical analysis, article writing;
I.A. Karasev: development of the research concept and design, editing of the article;
A.M. Stroganova: development of the research concept and design, statistical data analysis;
A.S. Vishnevsky: collecting and processing the material, article writing;
A.A. Salimova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

T.C. Давыдкина / T.S. Davydkina: <https://orcid.org/0000-0002-1787-1019>
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>
А.С. Вишнеvский / A.S. Vishnevskii: <https://orcid.org/0009-0005-7048-5669>
А.А. Салимова / A.A. Salimova: <https://orcid.org/0000-0002-5614-8405>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.12.2024. Принята к публикации: 24.01.2025. Опубликовано онлайн: 14.03.2025.

Article submitted: 11.12.2024. Accepted for publication: 24.01.2025. Published online: 14.03.2025.