

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

ЗУБЧАТЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ. АКТУАЛЬНЫЙ ОБЗОР

В.В. Верещак^{1,2}, И.Н. Юричев¹¹Клинический госпиталь «Лепино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лепино, 1-е Успенское шоссе, 111;²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4**Контакты:** Валерия Вадимовна Верещак vvvereshchak@yandex.ru

Зубчатые образования, как правило, считались безобидными и приравнивались патологоанатомами и гастроэнтерологами к гиперпластическим полипам. Такие представления существовали приблизительно до 2010 г. Однако недавние данные показали, что зубчатые образования потенциально могут перерасти в колоректальный рак (КРР). В классификации Всемирной организации здравоохранения выделены 4 категории зубчатых поражений: гиперпластические полипы, сидячие зубчатые поражения, традиционная зубчатая аденома и неклассифицированные зубчатые аденомы. Сидячие зубчатые поражения с дисплазией и традиционные зубчатые аденомы являются наиболее распространенными предшественниками КРР. КРР, развивающийся на фоне зубчатых образований, возникает двумя различными молекулярными путями, а именно за счет спорадической микросателлитной нестабильности и фенотипа метилирования островков CpG, причем последний рассматривается как основной механизм, который инактивирует зубчатый путь КРР. В отличие от пути аденома-карцинома, APC-инактивирующие мутации редко проявляются при зубчатых аденомах.

Ключевые слова: колоректальный рак, зубчатые образования, канцерогенез, зубчатый путь, молекулярные характеристики

Для цитирования: Верещак В.В., Юричев И.Н. Зубчатые образования толстой кишки. Актуальный обзор. MD-Onco 2023;3(1):30–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

SERRATED COLONIC LESIONS. CURRENT REVIEW

V.V. Vereshchak^{1,2}, I.N. Iurichev¹¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;²S.S.Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy proezd, Moscow 115446, Russia**Contacts:** Valeriya Vadimovna Vereshchak vvvereshchak@yandex.ru

Serrated lesions, as a rule, were considered benign and were likened to hyperplastic polyps by anatomists and gastroenterologists. These views persisted until about 2010. However, recent data showed that serrated lesions can potentially transform into colorectal cancer (CRC). The World Health Organization classification identifies 4 categories of serrated lesions: hyperplastic polyps, sessile serrated lesions, traditional serrated adenoma and unclassified serrated adenomas. Sessile serrated lesions with dysplasia and traditional serrated adenomas are the most common precursors of CRC. Development of CRC from serrated lesions occurs through two different molecular pathways, namely, sporadic microsatellite instability and CpG island methylator phenotype, and the latter is considered the main mechanism inactivating serrated CRC pathway. In contrast to adenoma–carcinoma pathway, APC-inactivating mutations are rare in serrated adenomas.

Keywords: colorectal cancer, serrated lesions, carcinogenesis, serrated pathway, molecular characteristics

For citation: Vereshchak V.V., Iurichev I.N. Serrated colonic lesions. Current review. MD-Onco 2023;3(1):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-30-37

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является значимой проблемой здравоохранения ввиду высокого уровня заболеваемости и смертности в России, а также в странах с сопоставимым образом жизни и диетическим статусом. КРР занимает 4-е место по показателю смертности от рака во всем мире [1].

Колоректальный рак связан с широким спектром генетических (генные мутации, хромосомные аномалии) и эпигенетических изменений, происходящих в клетках. В результате нормальный кишечный эпителий трансформируется через предраковые изменения в КРР. Примерно 85 % случаев КРР развиваются в результате озлокачествления аденоматозных образований [2]. Гистологически среди колоректальных полипов выделяют обычные аденомы (тубулярные, тубуловиллезные и ворсинчатые), зубчатые образования (ЗО), а также ювенильные и воспалительные (с разной вариабельностью их канцерогенного риска). Обычные аденоматозные полипы и сидячие зубчатые неоплазии (поражения) (sessile serrated lesions, SSL) признаны наиболее вероятными предшественниками КРР. Поскольку обычные аденомы и SSL, по данным различных исследований, присутствуют у 20–53 % пациентов старше 50 лет [3–8], они вызывают наибольшие опасения.

Во многих исследованиях четко описаны механизмы развития карциномы на фоне аденом, а зубчатому пути развития рака уделено меньшее внимание. Поэтому целью настоящей работы стало описание механизма возникновения ЗО, которые являются предшественниками примерно трети случаев КРР. Также планируется представить актуальный обзор молекулярных особенностей, которые вызывают трансформацию нормального эпителия в зубчатые неоплазии и в дальнейшем в КРР.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ВОЗ

До 2010 г. ЗО обычно не уделялось особого внимания, они регистрировались патоморфологами и гастроэнтерологами как гиперпластические полипы (hyperplastic polyps, HP) [9]. Впоследствии для описания этих поражений было предложено множество терминов, что внесло значительный вклад в классификацию. В результате рациональная классификация с гистологической точки зрения была представлена в 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [10].

В настоящее время ЗО следует классифицировать в соответствии с классификацией опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ, которая была обновлена в 2019 г. (5-е издание) [11]. Согласно этой новой классификации выделяют:

- HP;
- SSL;

- традиционную зубчатую аденому (traditional serrated adenoma, TSA);
- зубчатые аденомы, неклассифицированные.

Основным изменением является введение нового термина «сидячие зубчатые поражения», который соединяет в себе ранее употребляемые термины – аденома и полип. Действительно, термин «аденома» подразумевает дисплазию, которая не проявляется в значительной степени у SSL. Также некоторые SSL могут не обладать внешними признаками классического полипа. Термин «поражение» заменяет множество ранее использовавшихся терминов, поскольку он не подразумевает наличия дисплазии [12]. Поэтому дополнительно выделяют термин SSL с дисплазией при выявлении фокуса дисплазии. Незначительными изменениями в новой классификации являются исключение HP с низким содержанием муцина (MPHP) из их подтипов [11] и введение нового термина «зубчатая аденома, неклассифицированная». Она относится к тем неоднозначным образованиям, демонстрирующим как дисплазию, так и зубчатую архитектуру, которые не могут быть четко классифицированы как SSL, TSA или обычная аденома.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Микроскопически ЗО определяются наличием зубчатости эпителиальной выстилки крипт [11]. Различия между основными подтипами зубчатых поражений заключаются в архитектурных особенностях и расположении/протяженности зоны пролиферации [11, 13–15]. Предполагается, что эти различия являются результатом различных генетических и эпигенетических изменений в генах, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток.

Гиперпластические полипы (HP)

Гиперпластические полипы являются наиболее распространенными ЗО, на их долю приходится примерно 75 % ЗО [16]. У HP крипты прямые и удлиненные, с зубчатой архитектурой, ограниченной верхними двумя третями от общей длины крипт, а клетки демонстрируют минимальную цитологическую атипию. В базальной трети крипт архитектура правильная, без зазубрин, и клетки не проявляют никаких признаков атипии. Выделяют 2 варианта HP: микровезикулярные гиперпластические полипы (microvesicular hyperplastic polyps, MVHP) и гиперпластические полипы, богатые бокаловидными клетками (goblet-cell rich hyperplastic polyps, GCHP). GCHP, как следует из их названия, демонстрируют увеличенное количество бокаловидных клеток, образующих небольшие полипы, в то время как MVHP распознаются по наличию мелких капель (микровезикул) муцина в цитоплазме большинства клеток. MVHP чаще обнаруживаются

в левой ободочной кишке, так же как и GCHP, которые обычно имеют размеры <0,5 см. Кроме того, MVHP считаются предшественниками SSL. HP обычно обнаруживаются в верхнеампулярном отделе прямой кишки и ректосигмоидном отделе, имеют размер <5 мм, а при эндоскопии в белом свете они выглядят как округлые бледные полиповидные образования, иногда покрытые нормальной слизистой оболочкой. При хромоэндоскопии на поверхности поражения наблюдаются астероидные ямки II типа по Kudo [16–22].

Сидячие зубчатые поражения (SSL)

Сидячие зубчатые поражения являются 2-м по распространенности типом ЗО и наряду с TSA считаются предшественниками KPP. SSL (ранее известные как SSA/SSP) имеют значительно меньшую распространенность (по сравнению с HP) в общей популяции – около 5–10 % [16–22]. SSL, как правило, больше, чем HP, их средний диаметр обычно достигает 5–7 мм, а их форма – плоская или сидячая, а не полиповидная. В отличие от HP, SSL чаще обнаруживаются в правых отделах ободочной кишки [16]. Основным и патогномоничным гистологическим признаком, отличающим SSL от HP, заключается в наличии архитектурно искаженных зубчатых крипт, что является результатом изменений в пролиферативной зоне крипт. Согласно новым диагностическим критериям 2019 г. SSL должно иметь по крайней мере одну из следующих гистологических особенностей крипт:

- горизонтальный рост вдоль мышечной слизистой оболочки (L-образная или перевернутая T-образная крипта);
- расширенные основания крипты (базальная треть);
- зубчатость, уходящая в основание крипты;
- асимметричная пролиферация (смещение зоны пролиферации от основания к боковой стороне).

Эндоскопические особенности SSL в основном включают обнаружение слизистой оболочки с облачной поверхностью [16, 23] и ямки открытой формы II типа (тип II-O) [24]. SSL часто выглядят обесцвеченными или беловатыми. Поскольку большинство их эндоскопических характеристик сходны с HP (форма, размер, цвет), эндоскопическая дифференциальная диагностика остается затруднительной.

Сидячие зубчатые поражения с дисплазией (SSL-D).

SSL-D представляет собой подгруппу SSL. Исследование J.F. Yang и соавт. показало, что примерно 4–8 % SSL содержат дисплазию [21, 25]. Различают по крайней мере 3 морфологических типа дисплазии в SSL-D [26, 27]. Дисплазия, подобная аденоме (трубчатой или трубчато-ворсинчатой), встречается относительно редко [26, 27]. Напротив, зубчатая дисплазия встречается чаще и характеризуется эозинофильной цитоплазмой и плотно расположенными мелкими

железами, и ее наличие можно рассматривать как трансформацию в TSA [28]. Выделяют также дисплазию с характерной потерей MLH1 [29]. Однако у большинства SSL-D смешанный характер дисплазии [16, 26]. Эти гистологические различия имеют сомнительную клиническую ценность. Предварительные данные указывают на то, что значительная часть этих поражений демонстрирует инактивацию гена репарации *MLH1*, а области дисплазии обладают микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI). Эндоскопически эти поражения представляют собой большего размера плоскоприподнятые очаги с узелковатостью на поверхности (93 % случаев) [29], а при хромоэндоскопии – рисунок аденоматозной ямки (тип III, IV по Kudo) в 70–95 % случаев [30, 31].

Традиционная зубчатая аденома (TSA)

Традиционные зубчатые аденомы чаще встречаются в левой ободочной кишке. Они являются наиболее редкими ЗО: распространенность составляет <1 % в общей популяции [17–22]. Обычно TSA крупнее SSL и имеют полиповидный вид на суженном основании [16]. Гистологически TSA демонстрируют ворсинчатую (нитевидную) или трубчато-ворсинчатую архитектуру, и во многих случаях ворсинки имеют выпуклые кончики. С цитологической точки зрения TSA содержат преимущественно клетки с эозинофильной цитоплазмой и базальным удлинненным ядром (пенициллиновые ядра). Эпителий обычно псевдостратифицирован, но клетки, как правило, не проявляют пролиферирующей активности, что наблюдается при иммунореактивности Ki-67 [14, 32, 33]. Нет единого мнения о природе этих поражений, поскольку до конца не установлено, представляют ли они собой разновидность метаплазии или истинную дисплазию. При TSA может наблюдаться как обычная аденоматозная дисплазия, так и зубчатая дисплазия. Они выглядят как красноватые, на суженном основании поражения, а при макроскопическом наблюдении – как «сосновая шишка» или «ветви коралла». При хромоэндоскопии имеют трубчатые ямки типа III или ворсинчатые ямки типа IV по Kudo [34].

Синдром зубчатого полипоза (SPS)

Синдром зубчатого полипоза (serrated polyposis syndrome, SPS) – редкое заболевание, характеризующееся наличием множественных зубчатых колоректальных поражений по всей толстой кишке с повышенным риском развития KPP. Распространенность SPS в популяции колеблется от 0,03 до 0,5 % [35]. Диагноз SPS обычно ставится в возрасте 49–56 лет; заболевание одинаково распространено среди мужчин и женщин [35, 36]. ВОЗ недавно обновила диагностические критерии SPS [11], согласно которым данный синдром определяют по наличию любого из следующих состояний:

- по меньшей мере 5 ЗО проксимальнее прямой кишки, размерами >5 мм, причем 2 или более из них размерами >10 мм;
- более 20 ЗО любого размера, распределенных по всей кишке, где более 5 – проксимальнее прямой кишки [11].

Прежние критерии ВОЗ для SPS включали также 3-й критерий: любое количество ЗО проксимальнее сигмовидной кишки у человека с родственником 1-й линии с SPS [10].

Образования любого гистологического подтипа (SSL, HP, TSA, неклассифицированная зубчатая аденома) учитываются при подсчете полипов. В подсчет включают даже ЗО, обнаруженные при многократных колоноскопиях. Эндоскопические и гистологические особенности зубчатых поражений, которые можно обнаружить при SPS, очевидно, зависят от гистологического подтипа, к которому они принадлежат (SSL, HP, TSA). Когортные исследования пациентов с SPS свидетельствуют об общем риске развития рака в диапазоне 15–30 %. Эта вариабельность зависит от возраста пациента, фенотипа полипа и наличия гистологических признаков высокого риска [36, 37]. Рекомендуется динамическое эндоскопическое наблюдение (1 колоноскопия в год) [38].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА КАНЦЕРОГЕНЕЗ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Большинство случаев KPP являются спорадическими опухолями (75 %), возникающими у пациентов без семейного анамнеза или явной генетической предрасположенности, тогда как около 20 % пациентов сообщают о семейном анамнезе [39, 40]. Только 3–5 % от общего количества считаются наследственными формами. Независимо от предрасположенности, канцерогенез – это многоступенчатый процесс, который включает последовательность множества генетических событий. Действительно, патогенез KPP обусловлен последовательным запуском генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров.

Наследственный колоректальный рак

Наследственный KPP развивается у пациентов, имеющих мутации, связанные с развитием предраковых заболеваний, таких как семейный аденоматозный полипоз (FAP) и синдром Линча (ранее известный как наследственный неполипозный KPP, HNPCC). Пациенты с семейным аденоматозным полипозом (<1 % случаев KPP) – аутомно-доминантным заболеванием – наследуют мутацию аллеля APC. Механизм запускается, когда 2-й аллель приобретает генотоксическое повреждение, мутируя или удаляясь, поскольку APC представляет собой белок-супрессор, действующий как антагонист Wnt-сигнального пути [41].

Синдром Линча, наиболее распространенная форма наследственного KPP (1–3 % случаев), характеризуется MSI как следствием герминальных мутаций в генах системы репарации неправильно спаренных оснований ДНК (DNA mismatch repair, MMR) [42, 43]. Также существуют другие редкие формы наследственного KPP, т. е. синдромы гамартоматозного полипоза (синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, болезнь Каудена) и MYH-ассоциированный полипоз (MAP), которые составляют <1 % случаев KPP [44].

Модель колоректального канцерогенеза при спорадическом колоректальном раке

Традиционная модель канцерогенеза, так называемая последовательность аденома–карцинома, начинается с превращения нормального колоректального эпителия в аденому (ворсинчатую, тубуло villous или тубулярную) с последующей трансформацией в KPP под воздействием генетических и эпигенетических аберраций [45–47]. Онкогенез протекает через 2 основных механизма:

- хромосомная нестабильность (chromosomal instability, CIN);
- MSI [41, 48–51].

Первым шагом как в CIN, так и в MSI является нарушение регуляции сигнального пути Wnt/ β -катенина. Ген APC (adenomatous polyposis coli) расположен на длинном плече 5-й хромосомы в регионе 5q22.2 и является геном-супрессором опухолевого роста. APC играет ключевую роль в работе Wnt-сигнального пути, участвуя в деградации β -катенина (белка, находящегося в комплексе с кадгеринами – молекулами клеточной адгезии) в цитоплазме клеток. Мутации гена APC приводят к нарушению работы деградирующего комплекса (GSK3 β , аксин-1 и белок APC) и увеличению концентрации β -катенина, который, как следствие, проникает в клеточное ядро и активирует транскрипцию ряда генов и онкогенов, контролирующих клеточный рост и деление.

Хромосомная нестабильность. CIN определяется в 85 % случаев спорадического KPP. Кариотипическая изменчивость может проявляться либо потерей гетерозиготности в генах-супрессорах опухолей, либо амплификацией онкогенов [52, 53]. Считается, что колоректальный канцерогенез протекает в соответствии с общепринятой моделью, когда на 1-м этапе возникает двухаллельная мутация в гене-супрессоре опухоли APC. В дальнейшем под воздействием онкогенных мутаций, активирующих KRAS на аденоматозной стадии, происходят делеция хромосомы 18q с инактивацией генов-супрессоров опухолей SMAD (SMAD2–SMAD4) и инактивация гена-супрессора опухолей TP53 на хромосоме 17p [54, 55].

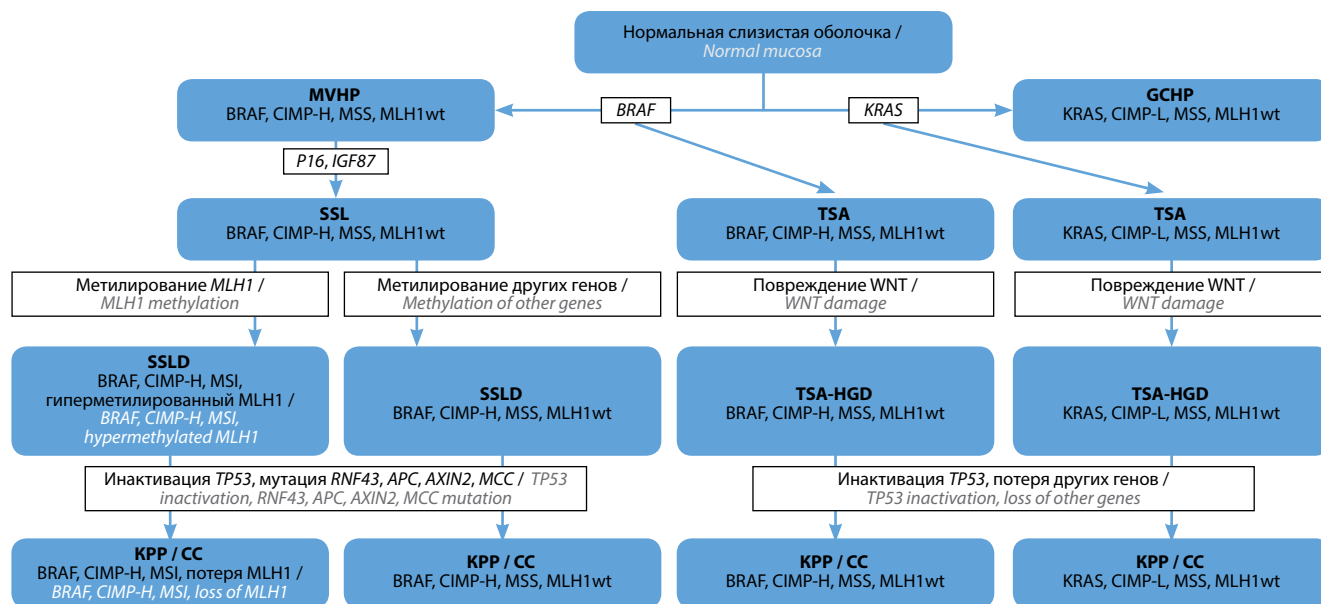
Микросателлитная нестабильность. MSI определяется в 15–20 % случаев спорадического KPP

и более чем в 95 % случаев синдрома Линча [48, 49]. Этот вариант геномной нестабильности обусловлен потерей экспрессии белков в генах системы репарации неправильно спаренных оснований ДНК (обычно *MLH1* (MutL homolog 1) или *MSH2* (MutS homolog 2), но также *MSH6* и *PMS2*), функция которых заключается в исправлении ошибок репликации ДНК-полимеразы [56–58]. Поломка генов MMR может происходить двумя различными путями: спорадическая форма MSI из-за эпигенетического механизма с гиперметилованием промотора гена репарации несоответствия *MLH1*, приводящего к выключению этого гена [6], и семейная форма MSI (синдром Линча) у пациентов, несущих мутации в генах репарации несоответствия *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* или *MSH2*, на долю которых приходится около 80 % MSI KPP [59, 60]. Дефицит фермента ДНК MMR приводит к накоплению ошибок в последовательностях ДНК, особенно при вставках/делециях коротких нуклеотидных повторов внутри микросателлитов. Микросателлиты представляют собой повторяющиеся последовательности некодирующей ДНК, обычно длиной от нескольких пар оснований (от 1 до 5). Чтобы определить наличие и форму MSI KPP, следует провести стандартную панель из 5 микросателлитных маркеров (2 мононуклеотида – BAT26 и BAT25, и 3 динуклеотида – D2S123, D5S346 и D17S250) [61]. Когда происходит инактивация гена репарации несоответствия ДНК, эти мутации в микросателлитах могут обнаруживаться с разной частотой по всему

геному. Высокий уровень MSI (MSI-H) – при ≥ 30 % маркеров, низкий уровень MSI (MSI-L) – при < 30 % маркеров, микросателлитная стабильность (MSS), когда ни один маркер не показывает нестабильности [62, 63]. Наиболее часто мутации подвергаются: рецептор трансформирующего фактора роста β (TGFR2), рецептор инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFR2), регулятор апоптоза, ассоциированный с BCL2 (BAX), гомолог 3 MutS человека и НАДН-дегидрогеназный комплекс [64]. Согласно исследованию Cancer Genome Atlas, пути CIN и MSI в канцерогенезе по пути аденома–карцинома являются взаимоисключающими [65].

Зубчатый путь

В последние десятилетия многие исследователи пытались изучить молекулярную основу зубчатого пути, способного трансформировать нормальную слизистую оболочку в ЗО, а затем в KPP [64–68]. На молекулярном уровне KPP на фоне ЗО возникает по двум различным путям: по спорадическому MSI и фенотипу метилирования островков CpG (CpG island methylator phenotype, CIMP), причем последний рассматривается как основной механизм [69]. В отличие от варианта аденома–карцинома, APC-инактивирующие мутации редко встречаются у зубчатых неоплазий. Более того, когда обнаруживаются мутации APC, они не провоцируют канцерогенез. Большинство случаев KPP на фоне зубчатых неоплазий несут мутацию *BRAF*, тогда как мутации *KRAS* встречаются реже [16] (см. рисунок).



Зубчатый путь канцерогенеза [81]. MVHP – микровезикулярные гиперпластические полипы; GCHP – гиперпластические полипы, богатые бокаловидными клетками; SSL – сидячие зубчатые поражения; TSA – традиционная зубчатая аденома; SSLD – сидячие зубчатые поражения с дисплазией; TSA-HGD – традиционная зубчатая аденома с высокой степенью дисплазии; KPP – колоректальный рак

Serrated pathway of carcinogenesis [81]. MVHP – microvesicular hyperplastic polyps; GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyps; SSL – sessile serrated lesions; TSA – traditional serrated adenoma; SSLD – sessile serrated lesions with dysplasia; TSA-HGD – traditional serrated adenoma with high grade dysplasia; CC – colorectal cancer

Метилаторный фенотип островков CpG. CIMP является основой для активации зубчатого пути. Островки CpG (цитозин, предшествующий гуанину) представляют собой области в геноме, обычно расположенные в промоторах, с избыточным содержанием CpG-динуклеотидов. Несколько CpG-динуклеотидов могут быть неадекватно неметилированы или aberrантно гиперметилированы ДНК-метилтрансферазами (DNMT), вызывая либо гиперактивацию, либо подавление экспрессии гена-супрессора опухоли [70–72], причем последний вариант наиболее распространен. Однако оценка статуса метилирования специфических генов может быть применена в клинической практике, так как служит биомаркером для скрининга KPP и, в частности, ЗО, связанных с CIMP [73–78]. CIMP представляет собой фенотип со специфическими клиническими, патологическими и молекулярными особенностями. S. Ogino и соавт. протестировали KPP на 8 промоторов, специфичных для CIMP, и классифицировали на 3 подгруппы: если от 1 до 5 из 8 маркеров были гиперметилированы, то они были иденти-

фицированы как CIMP-low (CIMP-L), когда ни один из маркеров не был гиперметилирован – CIMP-0, и если от 6 до 8 – CIMP-high (CIMP-H) [79, 80]. Как сообщалось ранее, для канцерогенеза по классическому пути аденома-карцинома характерны CIN и MSI, которые являются взаимоисключающими, а в зубчатом пути молекулярный путь CIMP в некоторой степени перекрывается с MSI из-за присутствия спорадических MSI-H.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зубчатые образования, когда-то определявшиеся как НР с незначительной агрессивностью или вообще без нее, в настоящее время рассматриваются как большая группа образований, способных трансформироваться, иногда с очень неблагоприятным прогнозом. Следовательно, знание молекулярных путей их неопластической перестройки является важной областью исследований не только для фундаментальной науки, но и для клинической практики, так как на данный момент все еще нет общего протокола ведения таких пациентов.

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. Bettington M., Walker N., Rahman T. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas in contemporary outpatient colonoscopy practice. *Intern Med J* 2017;47(3):318–23. DOI: 10.1111/imj.13329
4. Spring K.J., Zhao Z.Z., Karamatic R. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with *BRAF* mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131(5):1400–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.038
5. Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R. et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370(14):1298–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086
6. Schramm C., Janhsen K., Hofer J.H. et al. Detection of clinically relevant serrated polyps during screening colonoscopy: results from seven cooperating centers within the German colorectal screening program. *Endoscopy* 2018;50(10):993–1000. DOI: 10.1055/a-0598-4477
7. Lieberman D.A., Williams J.L., Holub J.L. et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology* 2014;147(2):351–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.037
8. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
9. 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: 10.1097/0000478-199006000-00003
10. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th edn. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon, 2010.
11. WHO Classification of Tumors: DIGESTIVE System Tumours. 5th edn. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon, 2019.
12. Odze R.D. "Sessile Serrated Lesion": the art and science of naming a disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(10):1190–1. DOI: 10.5858/arpa.2021-0134-LE
13. Pai R.K., Bettington M., Srivastava A., Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol* 2019;32(10):1390–415. DOI: 10.1038/s41379-019-0280-2
14. Torlakovic E.E., Gomez J.D., Driman D.K. et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;32(1):21–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318157f002
15. East J.E., Saunders B.P., Jass J.R. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37(1):25–46. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.12.014
16. Crockett S.D., Nagtegaal I.D. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019;157(4):949–6.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.041
17. Sano W., Sano Y., Iwatate M. et al. Prospective evaluation of the proportion of sessile serrated adenoma/polyps in endoscopically diagnosed colorectal polyps with hyperplastic features. *Endosc Int Open* 2015;3(4):E354–8. DOI: 10.1055/s-0034-1391948
18. Iwatate M., Sano Y., Tanaka S. et al. Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2018;30(5):642–51. DOI: 10.1111/den.13065
19. Hazewinkel Y., de Wijkerslooth T.R., Stoop E.M. et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014;46(3):219–24. DOI: 10.1055/s-0033-1358800
20. 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;62(6):516–8. DOI: 10.1136/jcp.2008.061960
21. Abdeljawad K., Vemulapalli K.C., Kahi C.J. et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):517–24. DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.064

22. Wataru S., Daizen H., Akira T. et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol* 2020;26(19):2276–85. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2276
23. Tadepalli U.S., Feihel D., Miller K.M. et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1360–8. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.008
24. Kimura T., Yamamoto E., Yamano H.O. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):460–9. DOI: 10.1038/ajg.2011.457
25. Yang J.F., Tang S.J., Lash R.H. et al. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(3):388–93. DOI: 10.5858/arpa.2013-0523-OA
26. Liu C., Walker N.I., Leggett B.A. et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30(12):1728–38. DOI: 10.1038/modpathol.2017.92
27. Cenaj O., Gibson J., Odze R.D. Clinicopathologic and outcome study of sessile serrated adenomas/polyps with serrated *versus* intestinal dysplasia. *Mod Pathol* 2018;31(4):633–42. DOI: 10.1038/modpathol.2017.169
28. Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C. et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28(3):414–27. DOI: 10.1038/modpathol.2014.122
29. Sano W., Fujimori T., Ichikawa K. et al. Clinical and endoscopic evaluations of sessile serrated adenoma/polyps with cytological dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(8):1454–60. DOI: 10.1111/jgh.14099
30. Murakami T., Sakamoto N., Ritsuno H. et al. Distinct endoscopic characteristics of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;85(3):590–600. DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.018
31. Tate D.J., Jayanna M., Awadie H. et al. A standardized imaging protocol for the endoscopic prediction of dysplasia within sessile serrated polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2018;87(1):222–31.e.2. DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.031
32. McCarthy A.J., Serra S., Chetty R. Traditional serrated adenoma: an overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6(1):120–2. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000317
33. 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;124(3):380–91. DOI: 10.1309/V2EP-TPUJ-RB3F-GHJL
34. Sano Y., Saito Y., Fu K.I. et al. Efficacy of magnifying chromoendoscopy for the differential diagnosis of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2005;17:105–16.
35. Edelstein D.L., Axilbund J.E., Hyland L.M. et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013;62(3):404–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300514
36. Carballal S., Rodríguez-Alcalde D., Moreira L. et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016;65(11):1829–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309647
37. IJspeert J.E., Rana S.A., Atkinson N.S. et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017;66(2):278–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310630
38. MacPhail M.E., Thygesen S.B., Patel N. et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019;90(1):96–100. DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.016
39. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2007;4(4):293–300. DOI: 10.1016/j.ddmec.2008.05.004
40. Nguyen H.T., Duong H.Q. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett* 2018;16(1):9–18. DOI: 10.3892/ol.2018.8679
41. Half E., Bercovich D., Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22. DOI: 10.1186/1750-1172-4-22
42. Lynch H.T., De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348(10):919–32. DOI: 10.1056/NEJMra012242
43. Sinicrope F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2018;379(8):764–73. DOI: 10.1056/NEJMcp1714533
44. Kastrinos F., Sapna S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J* 2011;17(6):405–15. DOI: 10.1097/PP0.0b013e318237e408
45. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i
46. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
47. Grady W.M. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 4):684–8. DOI: 10.1042/BST0330684
48. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e.3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064
49. Gupta R., Sinha S., Paul R.N. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 2018;42(6):548–59. DOI: 10.1016/j.cuprprobcancer.2018.06.010
50. Pino M.S., Chung D.C. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2059–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065
51. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87(2):159–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81333-1
52. Markowitz S.D., Bertagnolli M.M. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361(25):2449–60. DOI: 10.1056/NEJMra0804588
53. Tsang A.H., Cheng K.H., Wong A.S. et al. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3847–57. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3847
54. Baker S.J., Fearon E.R., Nigro J.M. et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989;244(4901):217–21. DOI: 10.1126/science.2649981
55. Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S. et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996;13(3):343–6. DOI: 10.1038/ng0796-343
56. Delker D.A., McGettigan B.M., Kanth P. et al. RNA sequencing of sessile serrated colon polyps identifies differentially expressed genes and immunohistochemical markers. *PLoS One* 2014;9(2):e88367. DOI: 10.1371/journal.pone.0088367
57. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):335–46. DOI: 10.1038/nrm1907
58. Pal T., Permeth-Wey J., Sellers T.A. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(4):733–42. DOI: 10.1002/cncr.23601
59. Ogino S., Nosho K., Kirkner G.J. et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58(1):90–6. DOI: 10.1136/gut.2008.155473
60. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* 2016;35:4. DOI: 10.1186/s40880-015-0066-y
61. Hegde M., Ferber M., Mao R. et al. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med* 2014;16(1):101–16. DOI: 10.1038/gim.2013.166
62. Jass J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50(1):113–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x
63. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Biol Chem* 1996;377(11):675–84.
64. Mori Y., Yin J., Rashid A. et al. Instability typing: comprehensive identification of frameshift mutations caused by coding region microsatellite instability. *Cancer Res* 2001;61(16):6046–9.
65. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252

66. 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;107(9):1315–30. DOI: 10.1038/ajg.2012.161
67. Patai A.V., Molnár B., Tulassay Z., Sipos F. Serrated pathway: Alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(5):607–15. DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.607
68. Leggett B., Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088–100. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066
69. Nazemalhosseini Mojarad E., Kuppen P.J., Aghdaei H.A., Zali M.R. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6(3):120–8.
70. Lao V.V., Grady W.M. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(12):686–700. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.173
71. Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M. et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(15):8681–6. DOI: 10.1073/pnas.96.15.8681
72. Hughes L.A., Khalid-de Bakker C.A., Smits K.M. et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: Progress and problems. *Biochim Biophys Acta* 2012;1825(1):77–85. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.10.005
73. Yokoi K., Harada H., Yokota K. et al. Epigenetic status of *CDO1* gene may reflect chemosensitivity in colon cancer with postoperative adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):406–14. DOI: 10.1245/s10434-018-6865-z
74. Kokelaar R.F., Jones H., Beynon J. et al. Meta-analysis of the prognostic value of CpG island methylator phenotype in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(8):995–1000. DOI: 10.1007/s00384-018-3108-5
75. Hawkins N., Norrie M., Cheong K. et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122(5):1376–87. DOI: 10.1053/gast.2002.32997
76. Shen L., Catalano P.J., Benson A.B. 3rd et al. Association between DNA methylation and shortened survival in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6093–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1011
77. Ogino S., Cantor M., Kawasaki T. et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006;55(7):1000–6. DOI: 10.1136/gut.2005.082933
78. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M. et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with *BRAF* mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787–93. DOI: 10.1038/ng1834
79. Ogino S., Kawasaki T., Kirkner G.J. et al. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample. *J Mol Diagn* 2007;9(3):305–14. DOI: 10.2353/jmoldx.2007.060170
80. O'Brien M.J., Yang S., Mack C. et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, *BRAF* and *KRAS* status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30(12):1491–501. DOI: 10.1097/01.pas.0000213313.36306.85
81. Mezzapesa M., Losurdo G., Celiberto F. et al. Serrated colorectal lesions: an up-to-date review from histological pattern to molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2022;23(8):4461. DOI: 10.3390/ijms23084461

Вклад авторов

В.В. Верещак: обзор публикаций по теме статьи, перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, написание текста статьи; И.Н. Юричев: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

V.V. Vereshchak: review of publications on the topic of the article, translation of English-language literature sources on the subject of the article, article writing;

I.N. Iurichev: translation of English-language literature sources on the subject of the article, editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2023. Принята к публикации: 16.02.2023.

Article submitted: 19.01.2023. Accepted for publication: 16.02.2023.