



Конференция «Опухоли ЖКТ» - 2021

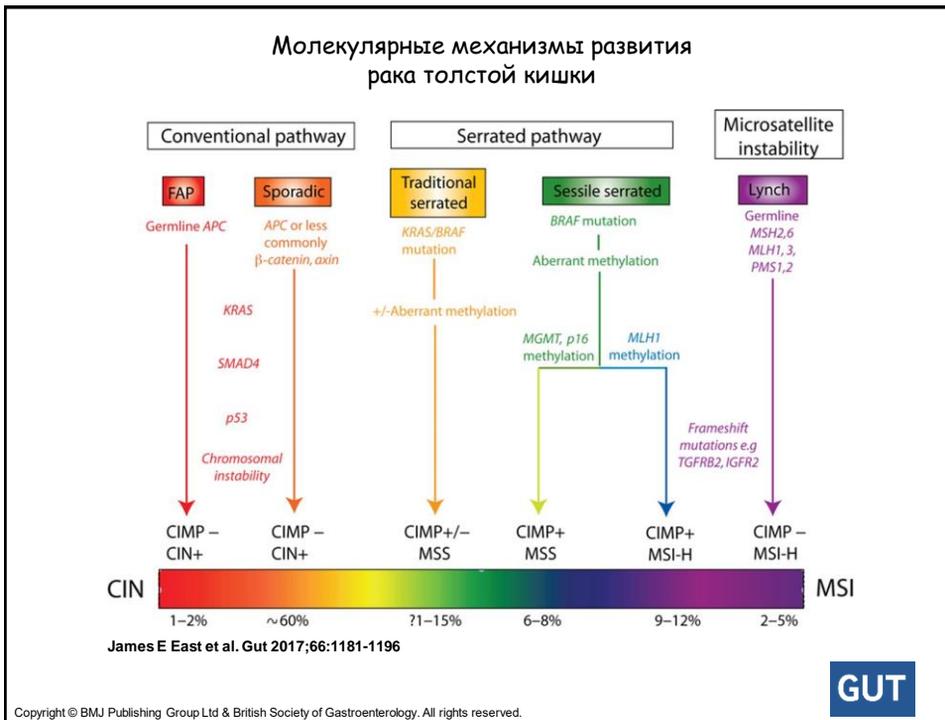


## Традиционная зубчатая аденома – морфологические особенности и трудности диагностики

**Тертычный Александр Семенович**

д.м.н., профессор  
кафедра патологической анатомии  
им. акад. А.И. Струкова  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

г. Москва  
3 декабря 2021 г.



## Зубчатые полипы

- Гиперпластический полип
  - Микровезикулярный
  - Бокаловидный
- Сидячий зубчатый полип/поражение
- Традиционная зубчатая аденома
- Сидячий зубчатый полип/поражение с дисплазией
- Сидячая зубчатая аденома неклассифицируемая

ВОЗ 2019

### Актуальность качественного осмотра правых отделов толстой кишки

1. Правые отделы толстой кишки хуже поддаются очистке в силу анатомо-физиологических особенностей (малая подвижность слепой кишки, поступление химуса из тонкой кишки в ходе естественной перистальтики)
2. Зубчатые аденомы локализуются преимущественно в правых отделах толстой кишки
3. Зубчатая аденома – предшественник трети колоректальных раков и обладает самым высоким предраковым потенциалом среди других новообразований толстой кишки<sup>1</sup>



Зубчатая аденома на широком основании (sessile serrated adenoma/polyp — SSA/P)

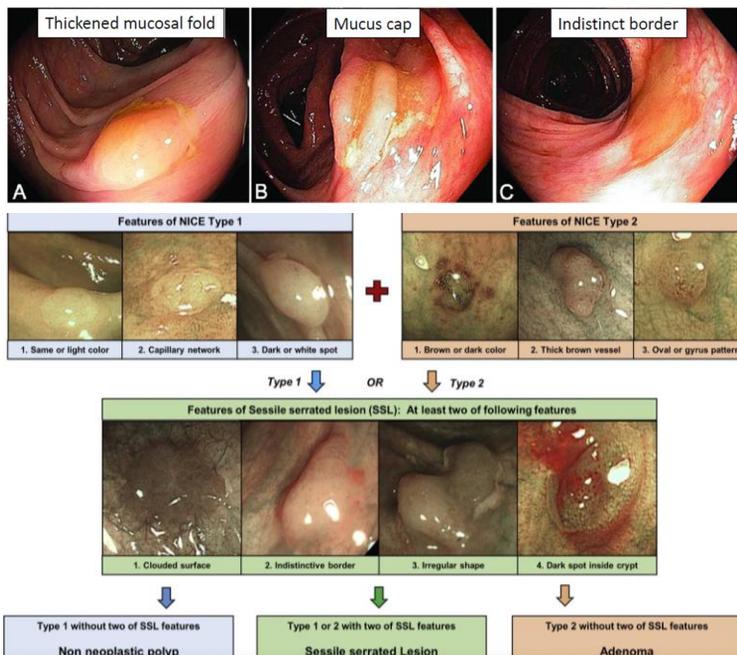
1. Douglas K. Rex et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel Am J Gastroenterol. 2012 September ; 107(9): 1315–1330.

## Эндоскопическое обнаружение зубчатых полипов

- В белом свете ЗП сложно обнаружить
- Частота обнаружения ЗП среди эндоскопистов сильно варьирует и может достигать 30%
- Считается, что их пропускают в среднем в 27% случаев
- Пропуск ЗП является основной причиной возникновения интервальных раков толстой кишки

Gastroenterology 2019;156:1661-74  
Gastrointest Endosc 2012;75:604-11

## Эндоскопическое обнаружение зубчатых полипов



## Эндоскопическое удаление зубчатых полипов

- Не следует проводить биопсию
- Применяется холодная или электропетлевая полипэктомия единым блоком или по частям
- Неполное удаление полипа может достигать 30%
- Необходимо провести повторное эндоскопическое исследование через 3-6 месяцев

Pohl et al. Gastroenterology 2013;144:74-80

## История вопроса

1984-Urbanski  
Аденокарцинома в  
гиперпластическом  
-аденоматозном  
полипе

1990-Longacre &  
Fenoglio-Preiser  
Гиперпластический  
полип + аденома =  
зубчатая аденома

1996-Torlakovic & Snover  
«Сидячая» зубчатая  
аденома  
Зубчатая аденома при  
гиперпластическом  
/зубчатом аденоматозном  
полипозе

2003-Torlakovic Спорадические зубчатые полипы

1. Нормальная пролиферация-  
Гиперпластический полип
2. Нарушение пролиферации-Сидячий зубчатый  
полип

## Зубчатые полипы с “нарушенной пролиферацией”

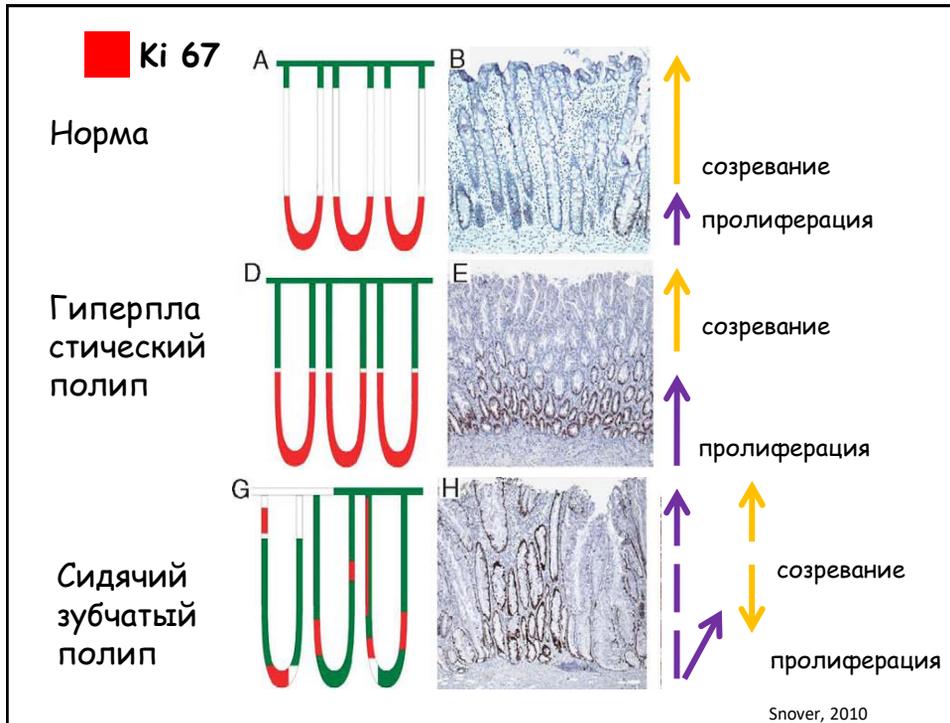
- **Смешанный гиперпластический-аденоматозный полип - недиагностированный вариант полипа**
- **Сообщение о случае аденокарциномы, развившейся в смешанном гиперпластически-аденоматозном полипе**
  - Был описан случай рака толстой кишки, развившегося в полипе со смешанной морфологией гиперпластического полипа и тубулярной аденомы. Несмотря на относительно небольшой размер полипа были обнаружены два изолированных очага аденокарциномы in situ и очаги опухоли, проникающие в подслизистый слой. Также обнаруживались изолированные участки, морфологически напоминающие гиперплазированные железы с признаками атипии. **Хотя и редко, отдельные гиперпластические полипы могут быть предшественниками аденомы.**

Urbanski et al. Am J Surg Pathol 1984

## Зубчатые полипы с “нарушенной пролиферацией”

- **Смешанный гиперпластический-аденоматозный полип/зубчатая аденома - отдельная форма опухоли толстой кишки.**
  - 110 смешанных гиперпластических-аденоматозных полипов, которые демонстрировали структурные, но не цитологические характеристики гиперпластического полипа.
  - Эти полипы имели размеры 0.2-7.5 см в диаметре. Они были распределены по всей толстой кишке, с небольшим преобладанием крупных полипов (более 1.0 см) в слепой кишке и аппендиксе.
  - Все полипы характеризовались зубчатыми очертаниями желез, напоминающие таковые при гиперплазии (первоначально 27% полипов были диагностированы как гиперпластические).
  - 37% полипов содержали очаги тяжелой дисплазии и 11% содержали очаги внутрислизистой аденокарциномы.

Longacre und Fenoglio-Preiser. Am J Surg Pathol 1990



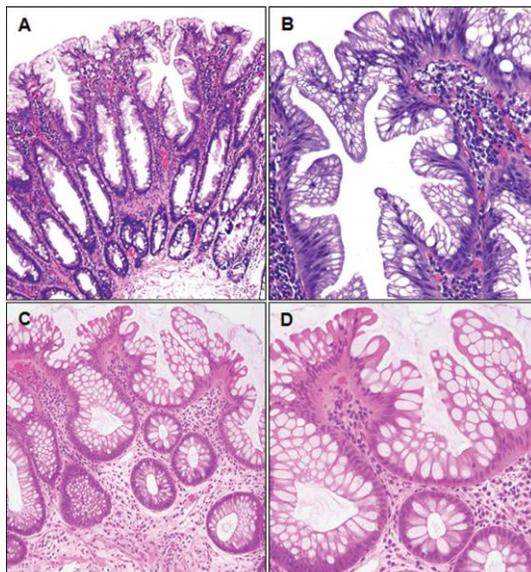
## Гиперпластический полип

- **Частота встречаемости**
  - >75% всех зубчатых полипов
- **Морфология**
  - Локализация: дистальные отделы
  - Микровезикулярный (MVHP)
  - Бокаловидный (GCHP)
- **Молекулярная характеристика**
  - *BRAF* мутации в 40% (MVHP)
  - *KRAS* мутации в 40% (GCHP)
  - CIMP-фенотип (с метилированием MLH1 и MGMT) может быть обнаружен

## Гиперпластический полип

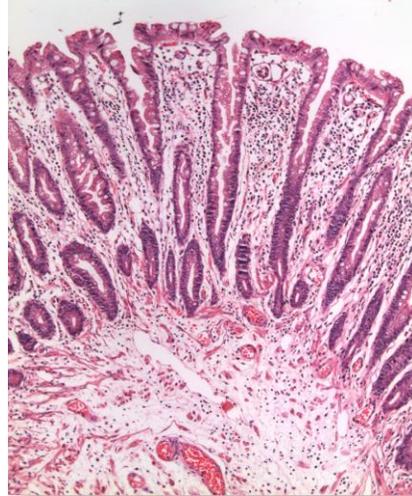


## Гиперпластический полип

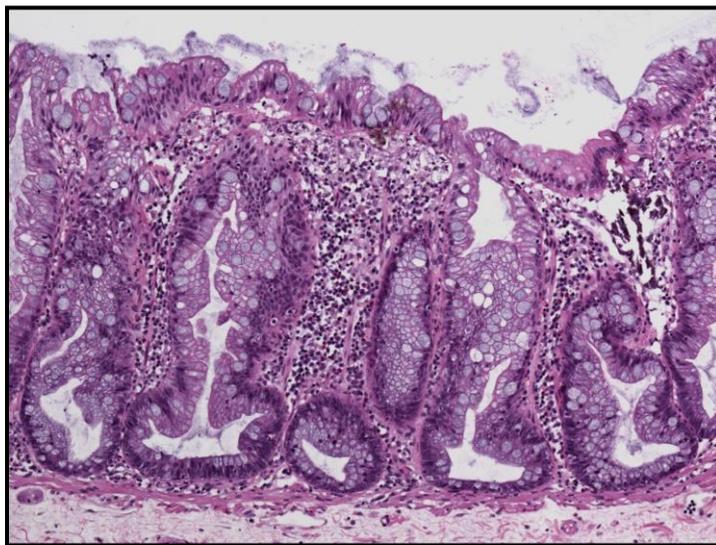


## Гиперпластический полип

- Упорядоченное расположение крипт
- Узкое основание крипт
- Расширение верхней части крипт
- Зубчатые очертания в верхней части
- Расширение пролиферативной зоны в области основания крипт
- Утолщение базальной мембраны



## Сидячая зубчатая аденома/полип (поражение)

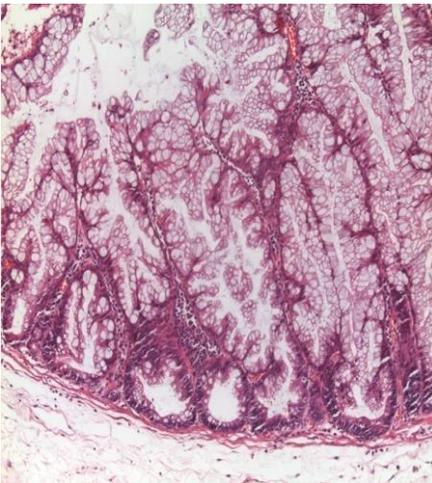


## Сидячая зубчатая аденома/полип (поражение)

- **Частота встречаемости**
  - 15-25% всех зубчатых полипов
- **Морфология**
  - Локализация: правые отделы > левые (слепая и поперечная)
  - Макроскопически / эндоскопически: сидячие (неполипоидные) (> 5 mm)
- **Молекулярная характеристика**
  - BRAF / MLH-1 метилирование

Aust & Baretton. Virchows Arch 2010  
 Snover. Hum Pathol 2011  
 Rex et al. Am J Gastroenterol 2012

## Сидячая зубчатая аденома/полип (поражение)



- Структурно
  - Расширение и дилатация основания крипт
  - Зубчатость выражена
- Цитологически
  - Бокаловидные клетки, клетки с характеристиками желудочного покровного эпителия, базальные клетки
  - Митозы в верхних отделах крипт
  - Отсутствие дисплазии

## ГТТ или СЗТТ/А ?

Случаи, в которых проведение дифференциального диагноза невозможно, рассматриваются с позиций локализации и размера!

•Для постановки диагноза достаточно обнаружение 1 измененной крипты (ВОЗ 2019)

## Диагноз с учетом локализации

### Right Colon (Should be SSA)



**SSA:**  
-  $\geq 1$  unequivocal crypt dilatation



**SP:**  
- Equivocal morphology



**HP:**  
-  $< 0.5$  cm  
- Prominent subepithelial collagen & endocrine cells

### Left Colon (Should be HP)



**HP:**  
-  $< 0.5$  cm  
- Prominent subepithelial collagen & endocrine cells

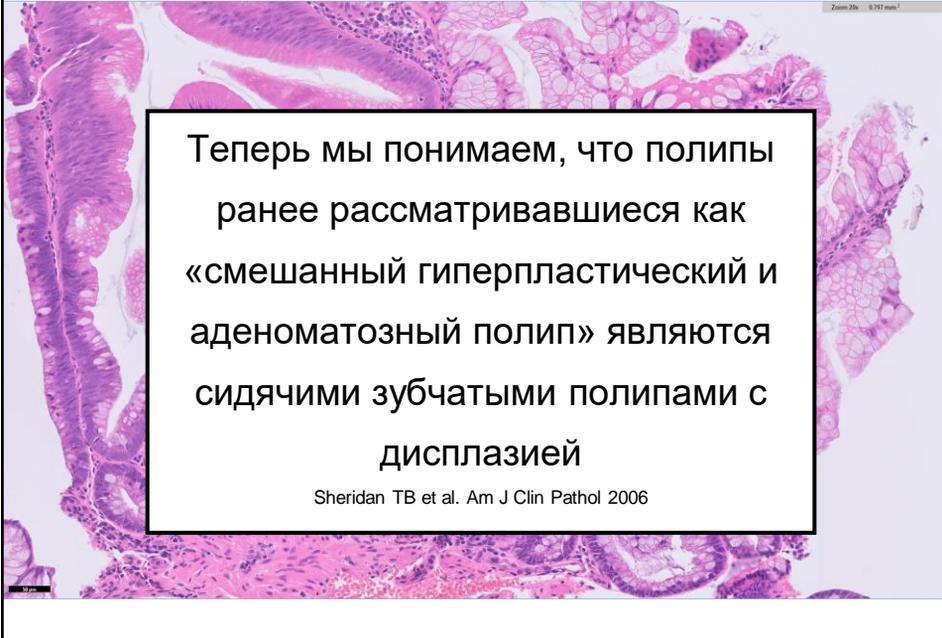


**SP:**  
- Equivocal morphology, more than typical prolapse  
- Deeper & show



**SSA:**  
- Rare at this site  
- Perfect morphology

## Дисплазия в зубчатых полипах



## Варианты дисплазии в сидячих зубчатых полипах

1. Дисплазия неспецифицированная
2. Дисплазия с минимальными отклонениями
3. Зубчатая дисплазия
4. Традиционная (аденоматозная) дисплазия
  - Сложность разделить дисплазию на легкую (LGD) и тяжелую (HGD)
  - “SSA/P с дисплазией” не является “смешанным полипом”

## Дисплазия с минимальными отклонениями

Минимальные но заметные структурные и цитологические нарушения

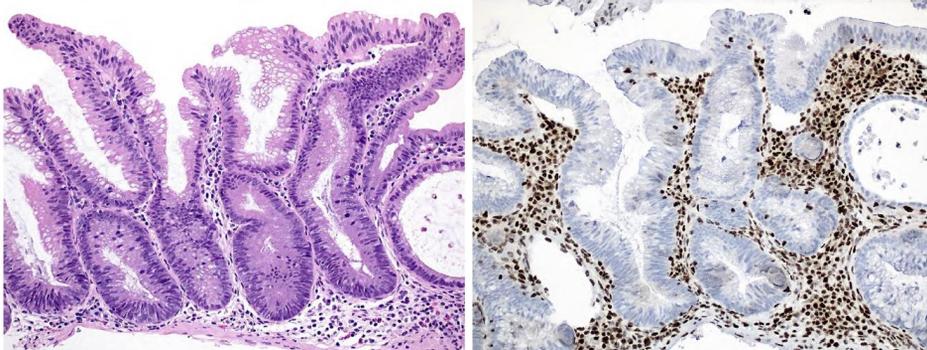
- тесное расположение желез
- изменения в содержании слизи
- избыточная продукция слизи

Требуется обязательное ИГХ подтверждение

- потеря экспрессии MLH1

Может сочетаться с другими типами дисплазии или быть единственным вариантом

## Дисплазия с минимальными отклонениями

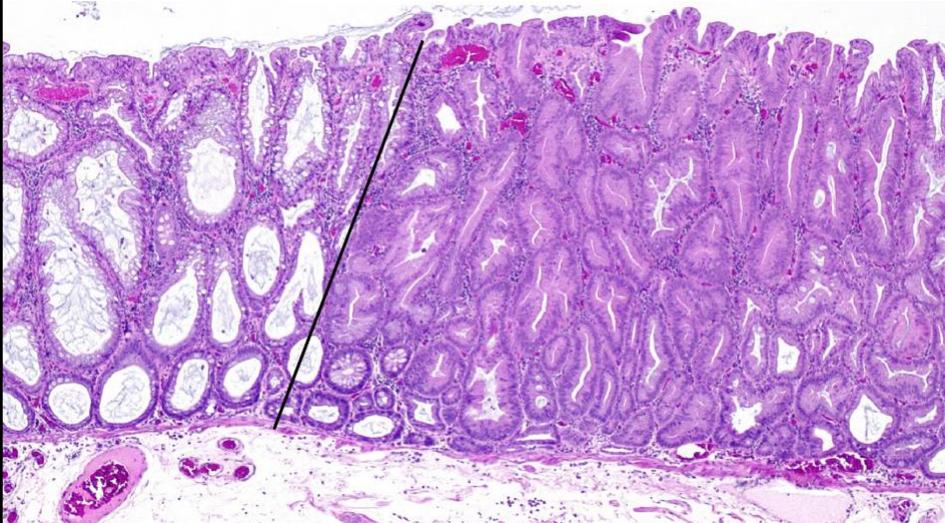


MLH1

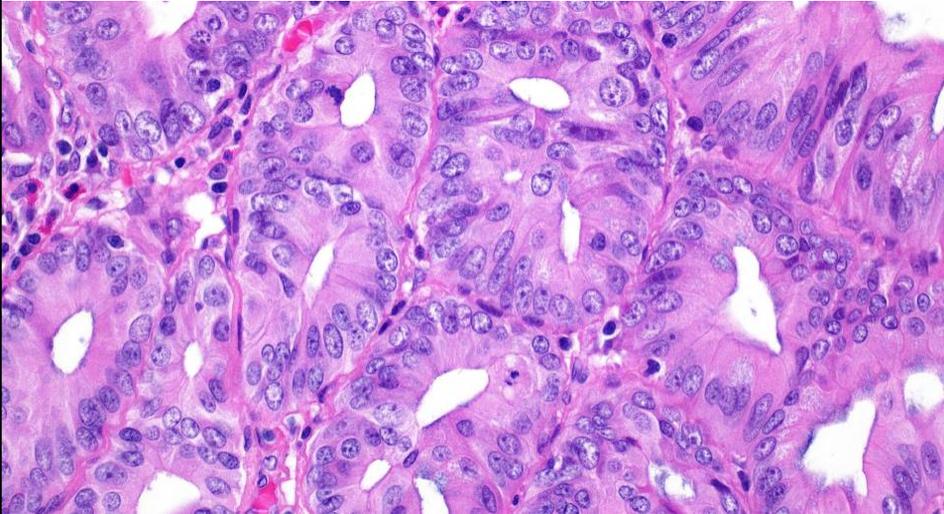
## Варианты дисплазии Зубчатая дисплазия

- Выраженные цитологические нарушения (Goldstein, 2008)
  - Увеличенные округлые ядра
  - Неровная ядерная мембрана
  - Хорошо выраженные ядрышки
  - Грубодисперсный хроматин
  - Эозинофилия цитоплазмы, заметная даже на малом увеличении
- При ИГХ исследовании не наблюдается потери экспрессии MLH1
- Может обнаруживаться мутация BRAF

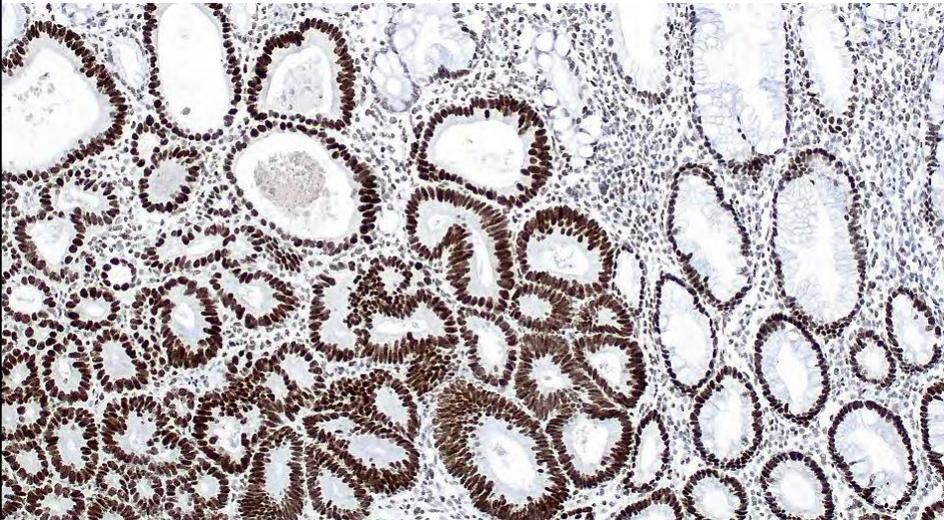
## Зубчатая дисплазия



## Дисплазия в зубчатых полипах

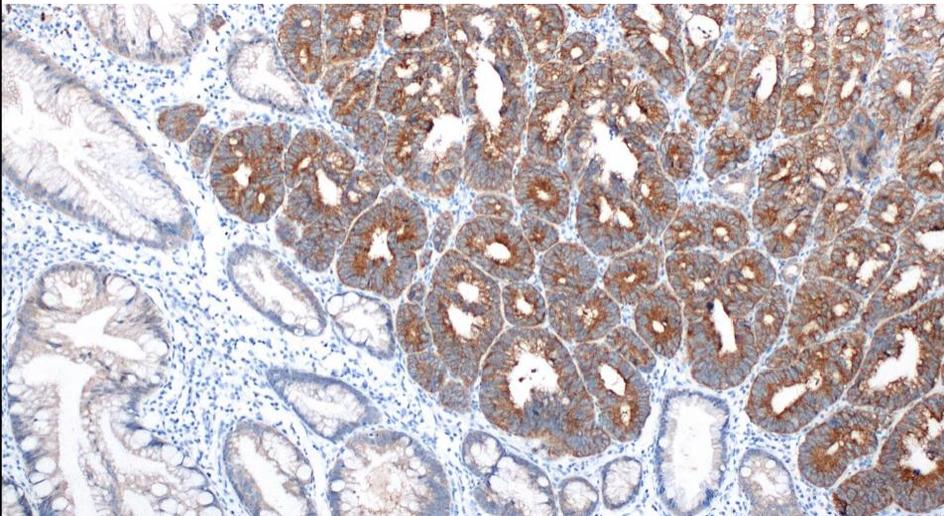


## Дисплазия в зубчатых полипах



MLH1

## Дисплазия в зубчатых полипах



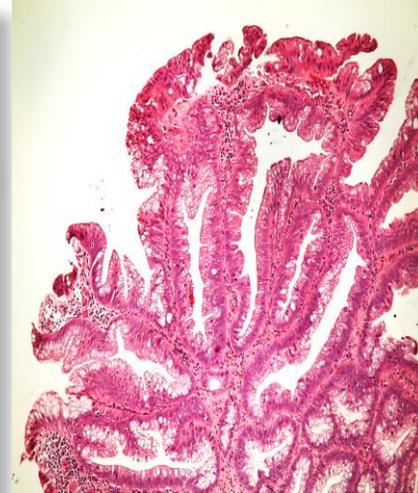
BRAF V600E

## Традиционная зубчатая аденома

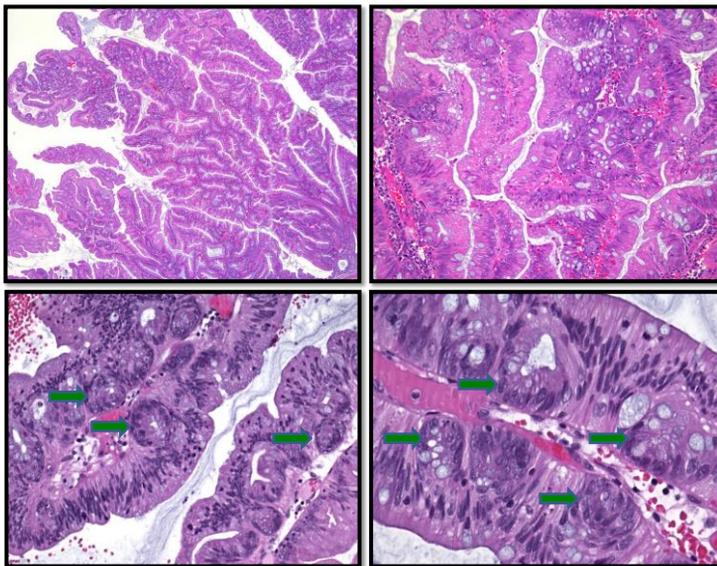
- **Частота встречаемости**
  - <1% всех зубчатых полипов
- **Морфология**
  - Локализация: левые отделы > правые отделы (distal дистальные отделы толстой кишки и прямая кишка)
  - Макроскопически / эндоскопически : полиповидные > плоские
- **Молекулярная характеристика**
  - KRAS/BRAF

## Традиционная зубчатая аденома

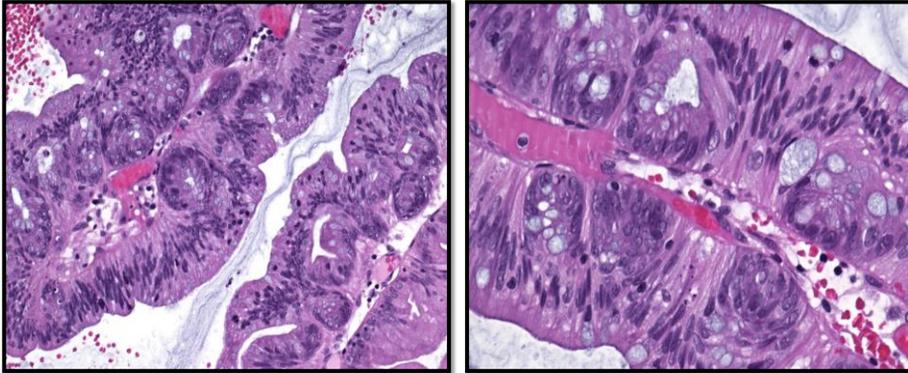
- Ворсинчатая поверхность, сложная архитектура
- Неправильные почкующиеся крипты со щелевидной зубчатостью
- Эктопические крипты
- Эозинофилия цитоплазмы
- Незначительная псевдостратификация (срединные ядра)



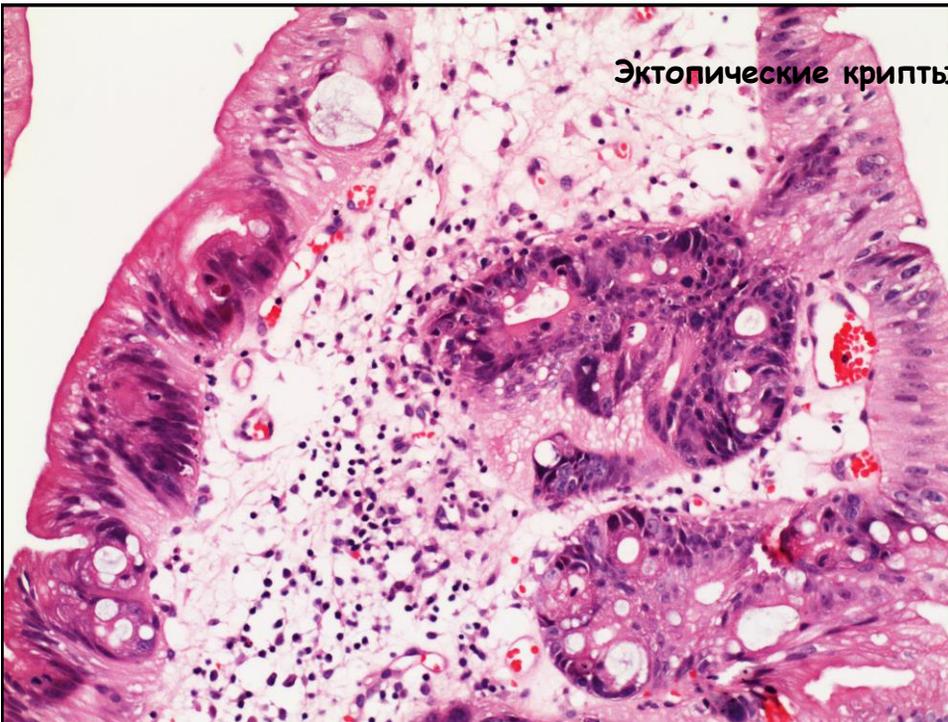
## Традиционная зубчатая аденома



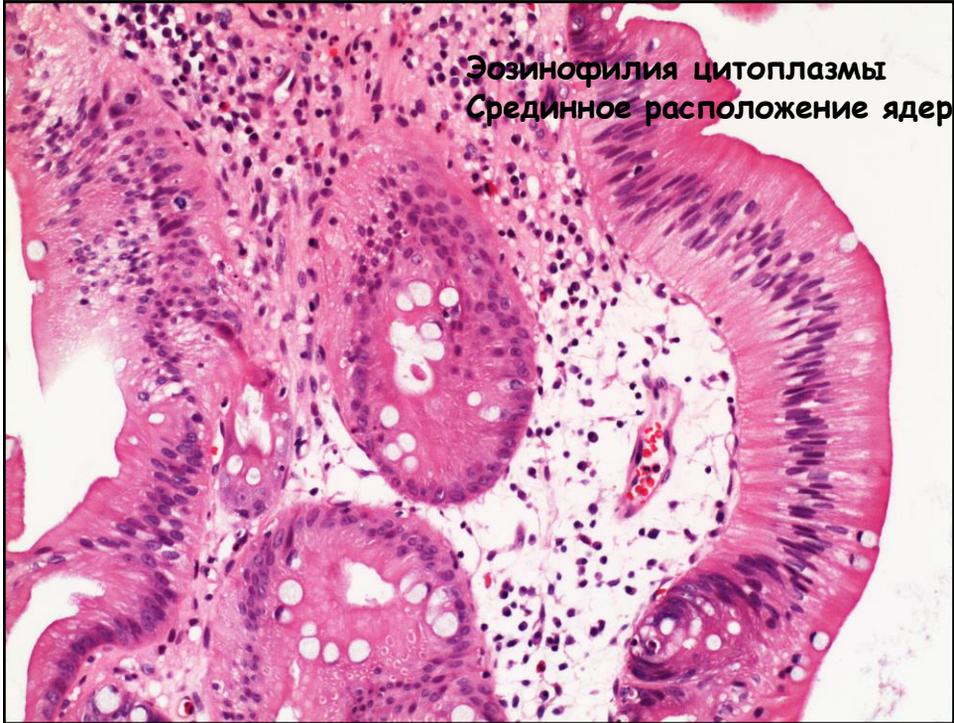
## Традиционная зубчатая аденома



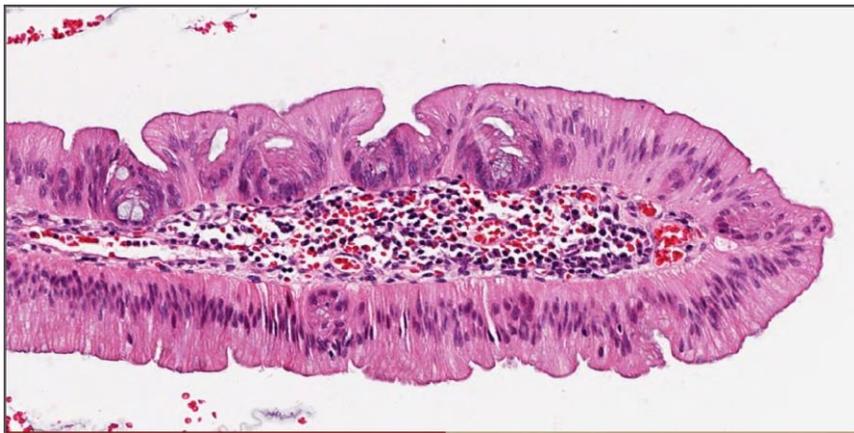
Torlakovic et al. Am J Surg Pathol 2008



Эктопические крипты

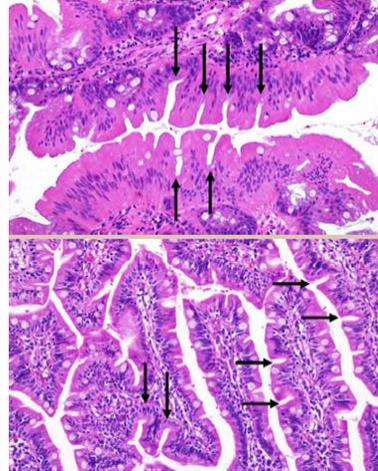


## Традиционная зубчатая аденома



## Традиционная зубчатая аденома

- Особая зубчатость со щелевидными западениями между сохраняющимися выпячиваниями, которые могут быть связаны с эктопическими криптами и напоминают нормальную структуру ворсин тонкой кишки



## Традиционная зубчатая аденома

Макроскопически:

- Может иметь полиповидную форму и напоминать малину или шишку
- Может быть плоским латерально-распространяющимся



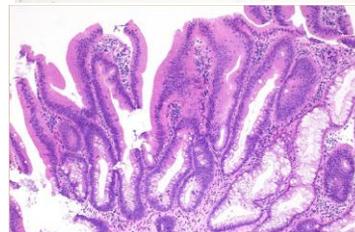
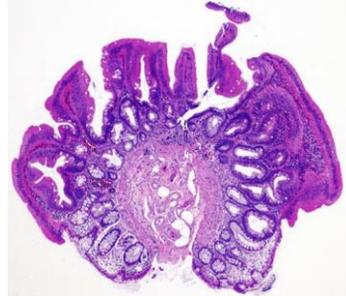
## Традиционная зубчатая аденома

Морфологический спектр ТЗА:

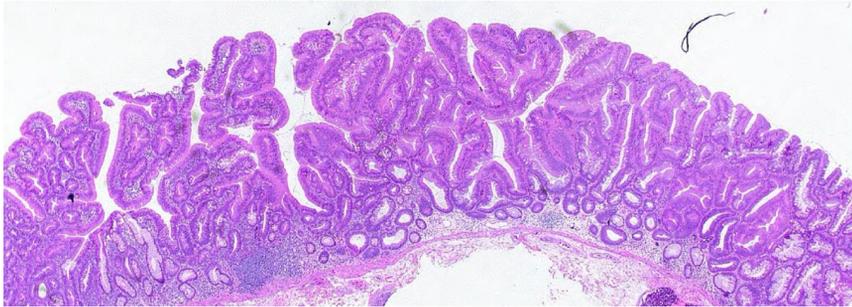
- Ранний
- Плоский
- Нитевидный
- Богатый бокаловидными клетками/Муцинозный

## Традиционная зубчатая аденома

- Необычно выглядящая мелкая тубулярная аденома может оказаться ранней ТЗА
- СЗП с участками эозинофилии цитоплазмы также может являться ранней ТЗА более вероятно чем СЗП с Д

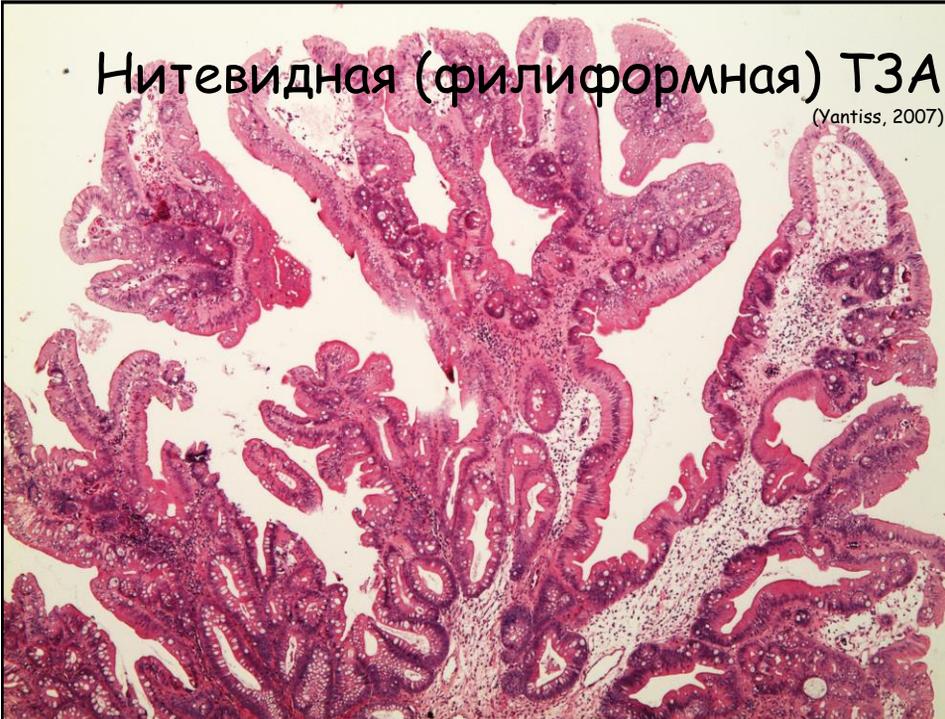


## Традиционная зубчатая аденома

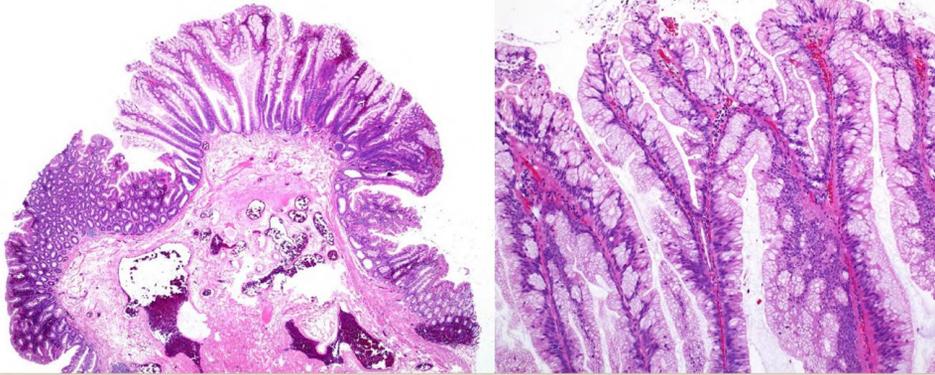


## Нитевидная (филиформная) ТЗА

(Yantiss, 2007)



# Традиционная зубчатая аденома



MODERN PATHOLOGY (2016), 1-11  
© 2014 IOSCO, Inc. All rights reserved 0893-3952/14 \$33.00



## Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis

Jia-Huei Tsai<sup>1,2</sup>, Jau-Yu Liao<sup>1,2</sup>, Yu-Lin Lin<sup>3,4</sup>, Liang-In Lin<sup>5,6</sup>, Yi-Chen Cheng<sup>7</sup>, Mei-Ling Cheng<sup>1</sup> and Yung-Ming Jeng<sup>1,2</sup>

**Исследование включало 60 случаев ТЗА с цитологическими признаками дисплазии или с наличием участков инвазивной карциномы**  
**На основании морфологических характеристик 16 случаев (27%) были отнесены к случаям ТЗА с зубчатой дисплазией и 25 случаев (42%) были отнесены к ТЗА с аденоматозной дисплазией**

Table 2 Immunohistochemical staining and molecular features of traditional serrated adenoma with cytologic dysplasia

	Traditional serrated adenoma with serrated dysplasia, N = 16	Traditional serrated adenoma with conventional adenomatous dysplasia, N = 25	Tubulovillous adenoma with serrated feature, N = 19	P-value
<b>Immunohistochemistry (n (%))</b>				
p53	7 (44%)	8 (32%)	4 (21%)	0.355
β-Catenin	0 (0%)	2 (8%)	2 (11%)	0.434
Mismatch repair proteins <sup>a</sup>	16 (100%)	25 (100%)	19 (100%)	—
<b>Molecular alteration (n (%))</b>				
BRAF mutation	10 (63%)	9 (36%)	2 (11%)	0.006
KRAS mutation	2 (13%)	14 (56%)	15 (79%)	<0.0001
Positive CpG island methylator phenotype	9 (56%)	16 (64%)	9 (47%)	0.544

## A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas

Mark L. Bettington<sup>1,2,3</sup>, Neal J Walker<sup>2,3</sup>, Christophe Rosty<sup>2,3,4</sup>, Ian S Brown<sup>3,5</sup>, Andrew D Clouston<sup>2,3,5</sup>, Diane M McKeone<sup>1</sup>, Sally-Ann Pearson<sup>1</sup>, Kerenaftali Klein<sup>6</sup>, Barbara A Leggett<sup>1,2,7</sup> and Vicki LJ Whitehall<sup>1,2,8</sup>\*

**71% ТЗА располагались в дистальных отделах толстой кишки. Дисплазия или карцинома обнаруживались в 19% случаев. Мутации BRAF были обнаружены в 67% и мутации KRAS в 22%**

Table 1 Clinicopathological features by advanced histology

	All traditional serrated adenomas (n = 200)	Ordinary traditional serrated adenomas (n = 162)	Advanced traditional serrated adenomas (n = 38)	P-value (ordinary versus advanced)
Age	64 (27–89)	64 (27–89)	65 (27–85)	0.8069
Female	50%	51%	45%	0.5891
Mean size (mm)	16 (3–95) (median 12)	14 (3–95) (median 11)	25 (5–70) (median 21)	<0.0001
Distal location	71%	68%	82%	0.1153
Precursor polyp	38%	44%	13%	<b>0.0003</b>
Sessile serrated adenoma	31%	36%	11%	<b>0.0018</b>
Microvesicular hyperplastic polyp	7%	8%	3%	0.4769

P-values <0.05 are indicated in bold.

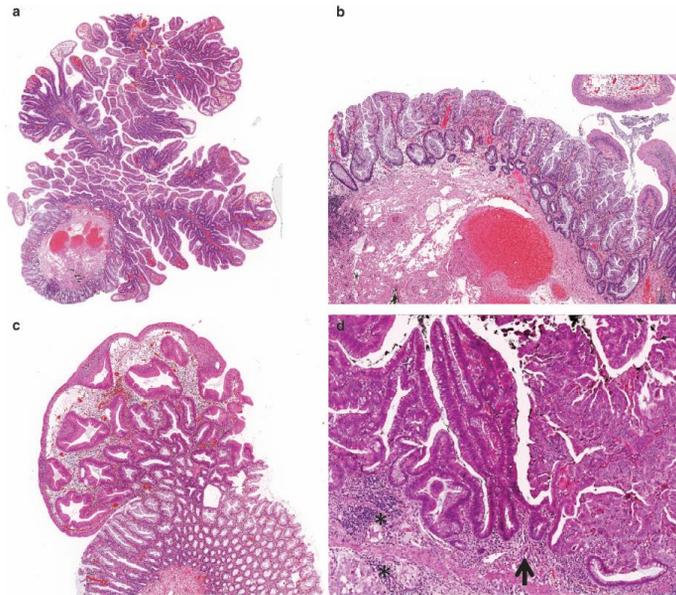
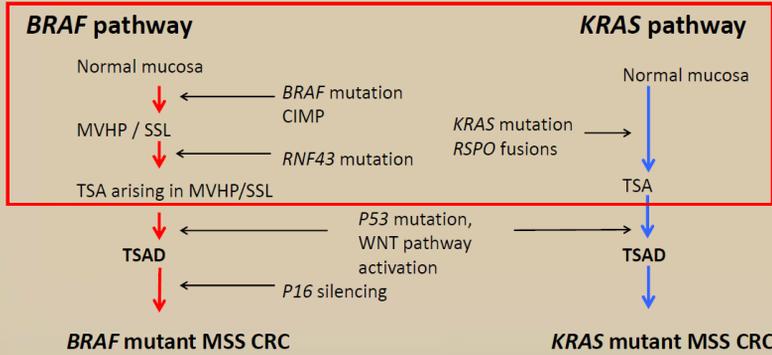


Figure 2 (a, b). A protuberant *BRAF* mutant traditional serrated adenoma from the sigmoid colon with adjacent sessile serrated adenoma better demonstrated at higher power in (b). (c) A small but protuberant *BRAF* mutant traditional serrated adenoma from the rectum arising from a microvesicular hyperplastic polyp. (d) An advanced *BRAF* mutant traditional serrated adenoma from the transverse colon (left) with abrupt transition (arrow) to high-grade serrated dysplasia (right). This polyp also had a small focus of invasive carcinoma (not shown); however, note the carcinoma within the lymphatics of the mucosa and submucosa (asterisks).

## The Molecular Events Involved in the Progression of Traditional Serrated Adenoma to Cancer



## Clinicopathological differences between BRAF and KRAS mutated TSAs

Clinicopathological feature	BRAF mutated	KRAS mutated	P-value
Age	64	65	0.861
Gender (female)	49%	49%	1.000
Mean size (mm)	14	18	0.055
Distal location	61%	98%	<0.001
Precursor polyp	57%	0%	<0.001

Bettington et al; Mod Path 2015;28:414-427

## Molecular differences between *BRAF* and *KRAS* mutated TSAs

Molecular feature	<i>BRAF</i> mutated	<i>KRAS</i> mutated
CIMP	60%	16%
<i>RNF43</i> mutation	43%	12%
<i>RSPO</i> fusions	36%	68%
MLH1 loss	5%	0%
Nuclear B-catenin	32%	60%
P16 loss	55%	10%
P53 positive	45%	70%

Sekine et al; J Pathol 2016;239:133-138  
Betington et al; Mod Path 2015;28:414-427

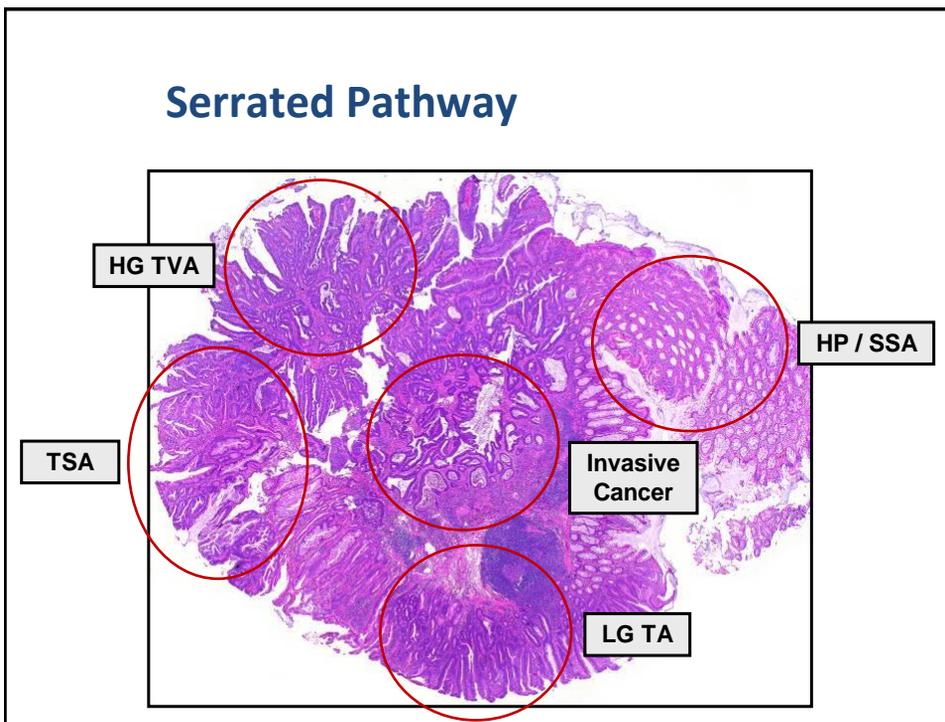
## Традиционная зубчатая аденома

- Как минимум 50% ТЗА ассоциированы с ГП СЗП или ТА/ТВА
- ТЗА ассоциированные с ГП и СЗП связаны с *BRAF* мутациями
- ТЗА с ТА связаны с *KRAS* мутациями
- ГП и СЗП часто бывают включены в ТЗА
- ТА/ТВА которые расположены в непосредственной близости не должны путаться с дисплазией в ТЗА

## Традиционная зубчатая аденома

- Развитие тяжелой дисплазии в ТЗА крайне подозрительно в отношении высокого риска развития аденокарциномы
- Эти очаги демонстрируют разные молекулярные нарушения
- Часть ТЗА могут иметь четко отграниченные очаги тяжелой дисплазии
- Большинство патологов рассматривает ТЗА по определению как имеющую слабую дисплазию

## Serrated Pathway



**Спасибо за внимание!**