



Конференция «Опухоли ЖКТ» - 2021



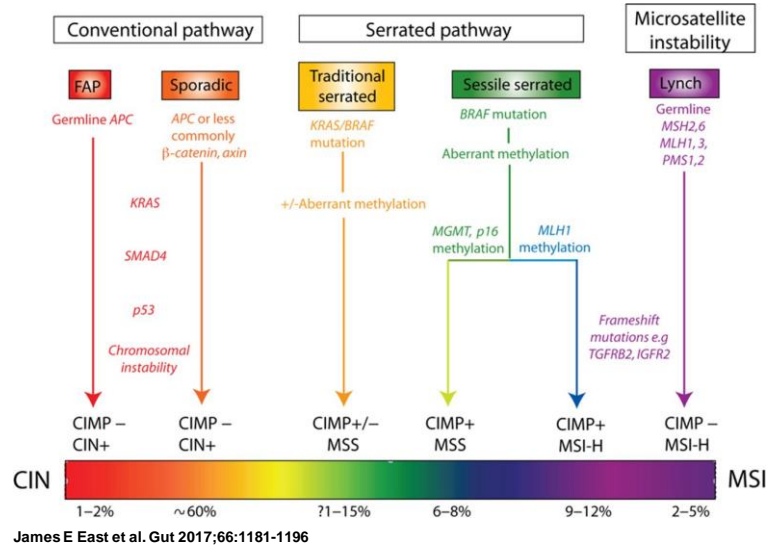
Традиционная зубчатая аденома – морфологические особенности и трудности диагностики

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.

Молекулярные механизмы развития рака толстой кишки



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 кишки¹



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

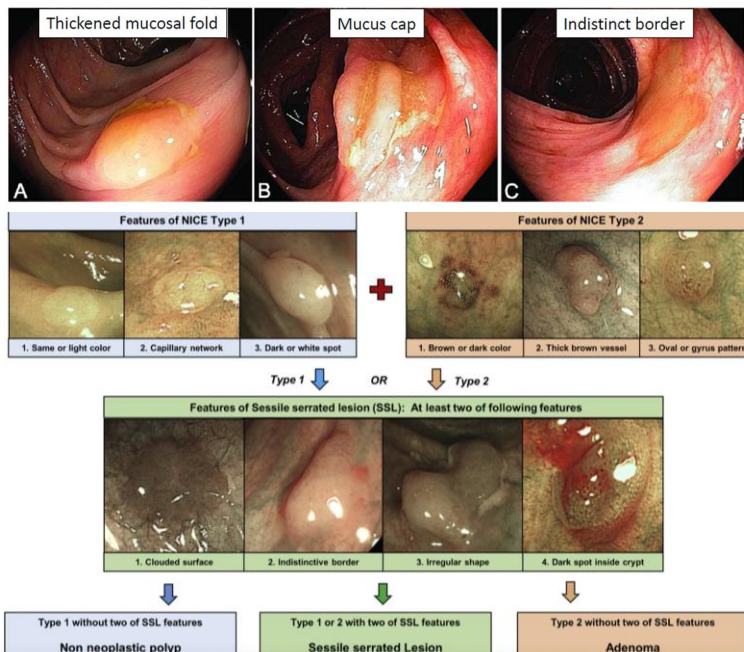
1. Douglas K. Rex et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel Am J Gastroenterol. 2012 September ; 107(9): 1315–1330.

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”

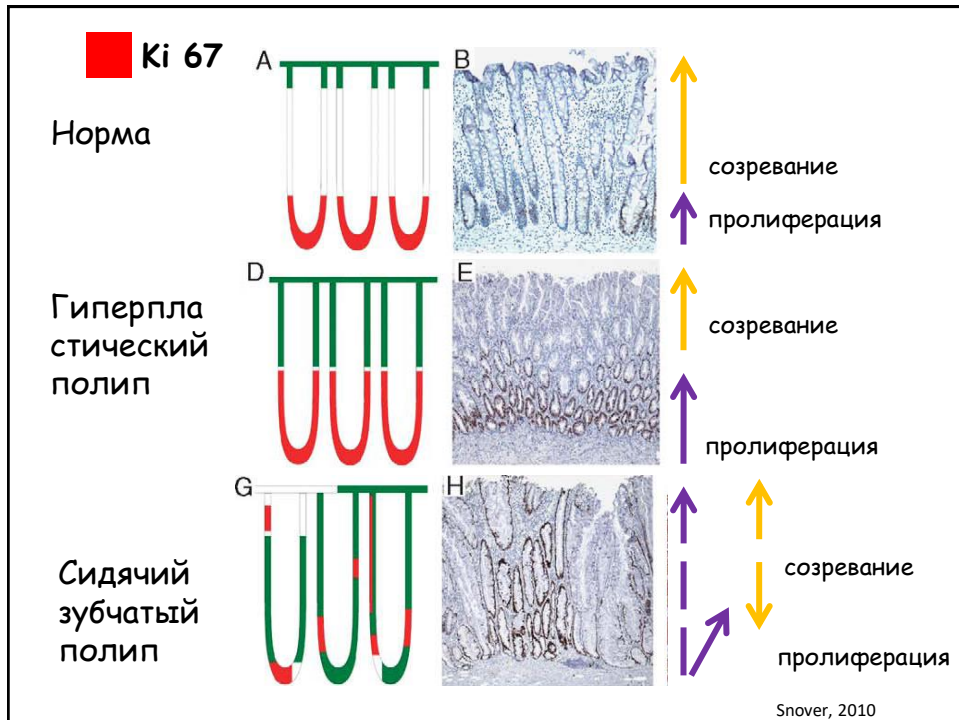
- **Смешанный гиперпластический-аденоматозный полип - недиагностированный вариант полипа**
- **Сообщение о случае аденокарциномы, развившейся в смешанном гиперпластически-аденоматозном полипе**
 - Был описан случай рака толстой кишки, развившегося в полипе со смешанной морфологией гиперпластического 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.

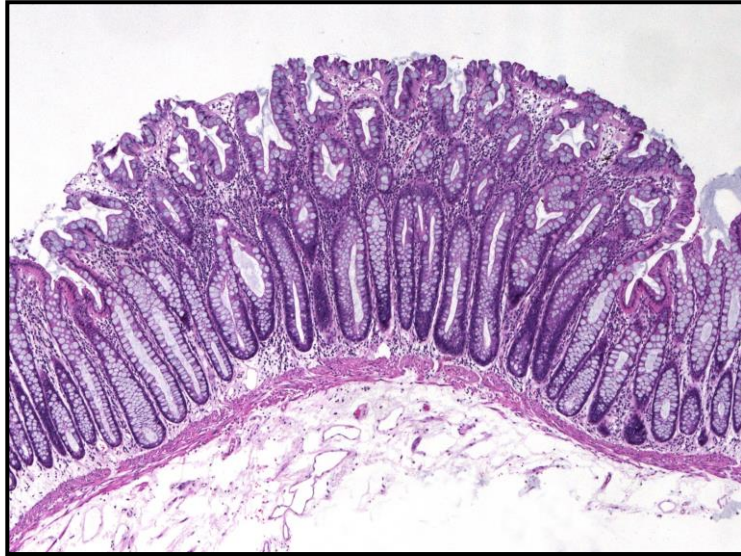
Longacre und Fenoglio-Preiser. Am J Surg Pathol 1990



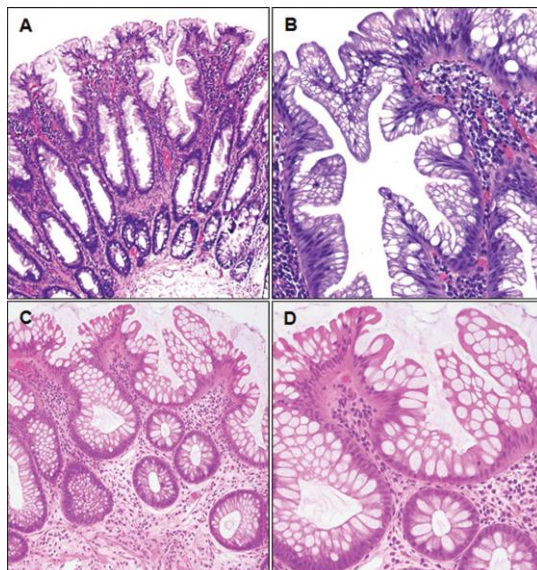
Гиперпластический полип

- **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

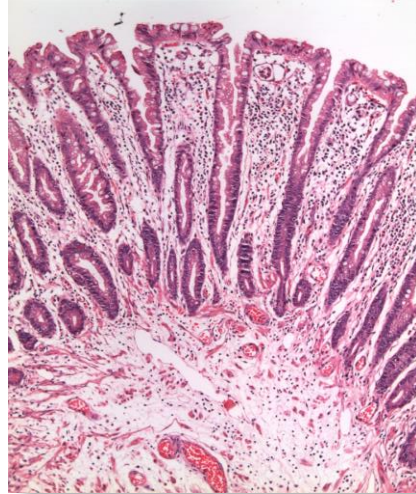


Гиперпластический полип

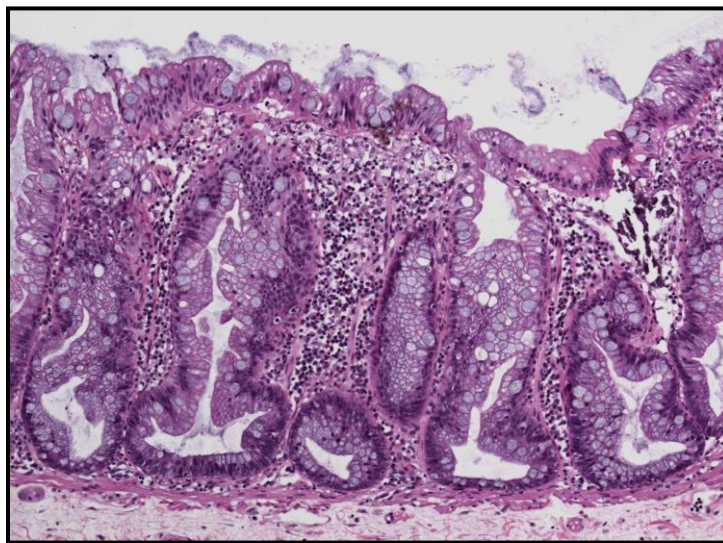


Гиперпластический полип

- 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)

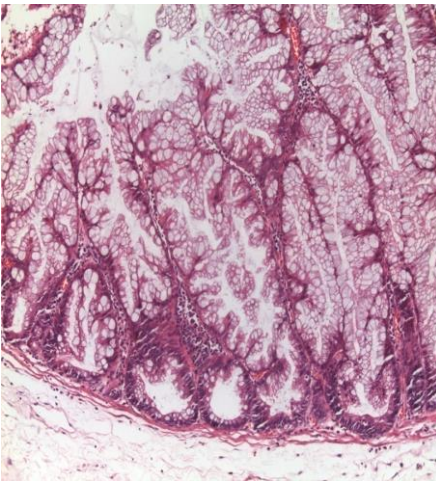


Сидячая зубчатая аденома/полип (поражение)

- **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:
- ≥ 1 unequivocal crypt dilatation

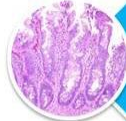


SP:
- Equivocal morphology



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

Left Colon (Should be HP)



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

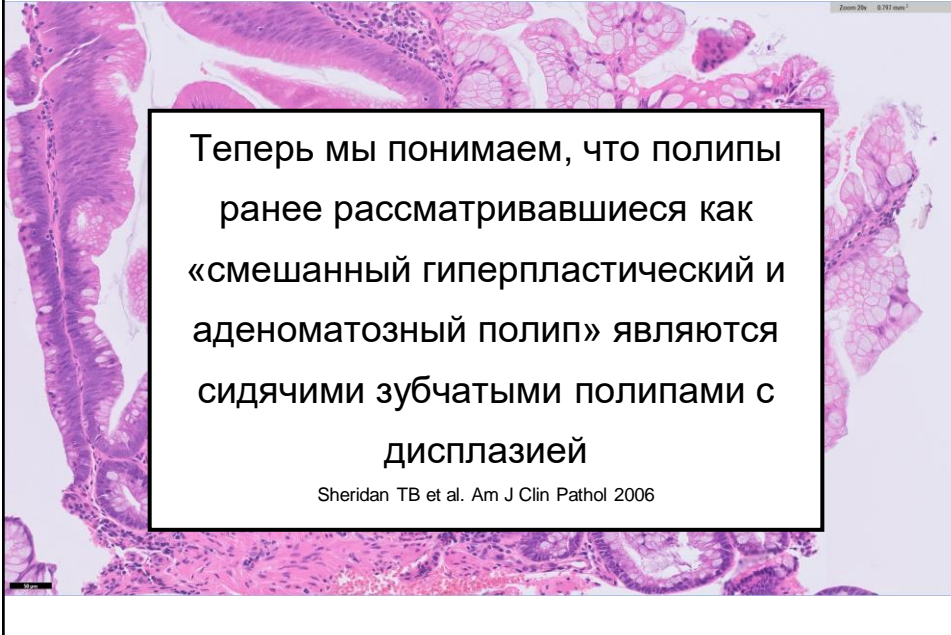


SP:
- Equivocal morphology, more than typical prolapse
- Deeper & show



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

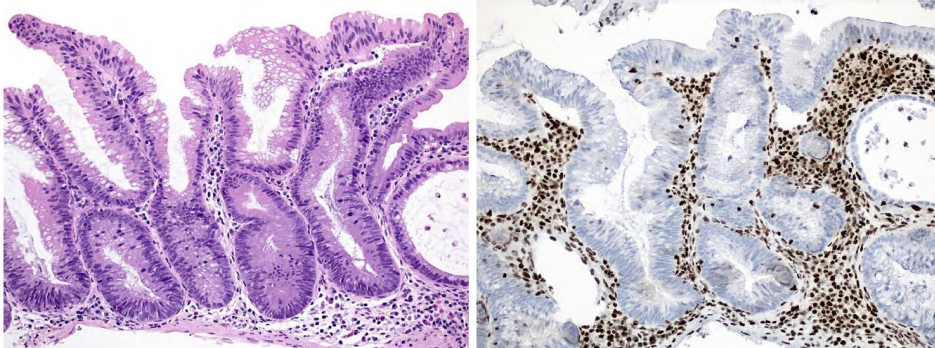
- тесное расположение желез
- изменения в содержании слизи
- избыточная продукция слизи

Требуется обязательное ИГХ подтверждение

- потеря экспрессии MLH1

Может сочетаться с другими типами дисплазии или быть единственным вариантом

Дисплазия с минимальными отклонениями



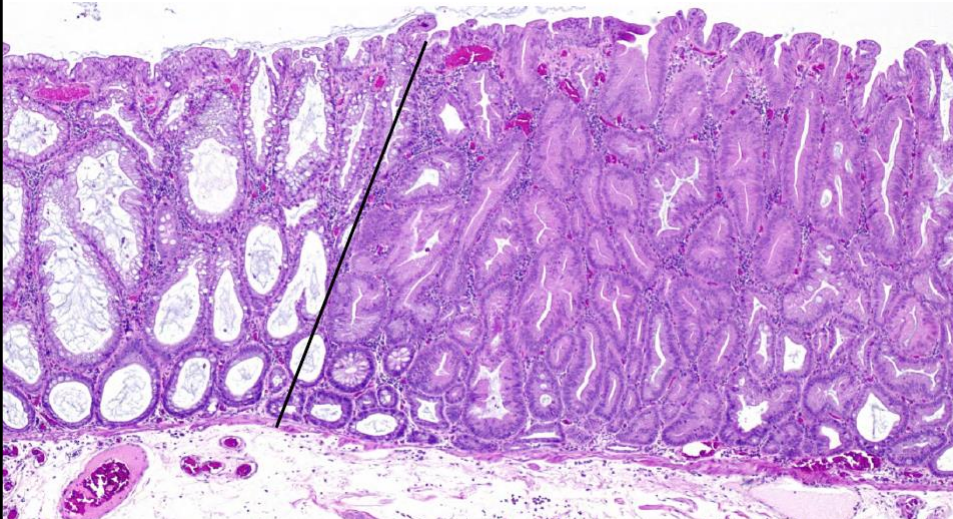
MLH1

Варианты дисплазии

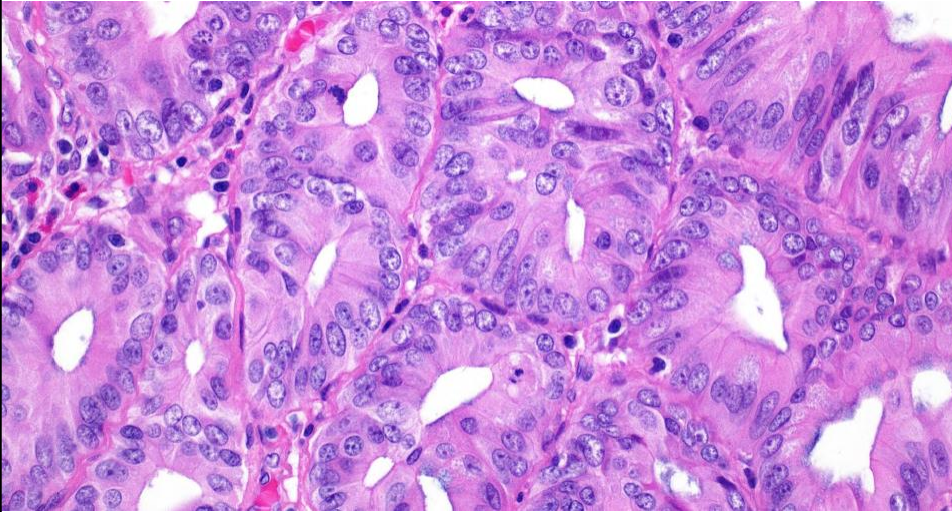
Зубчатая дисплазия

- 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

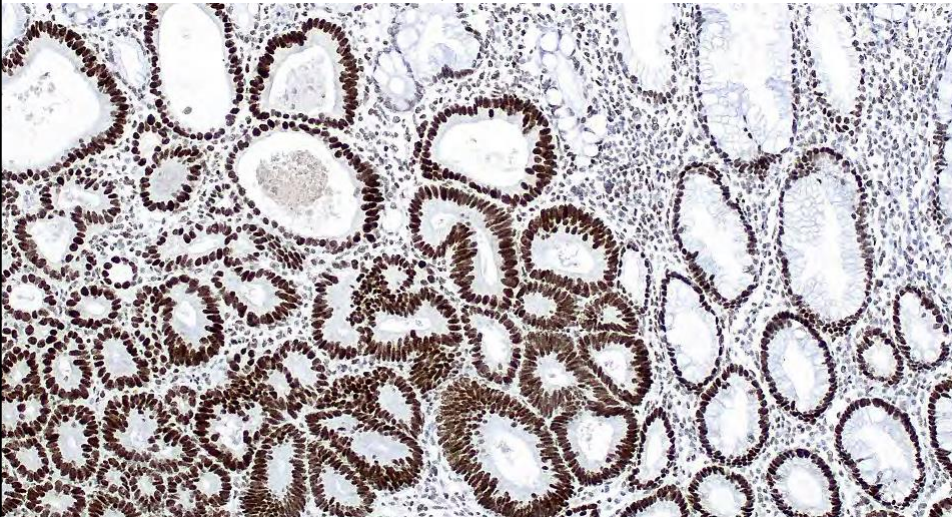
Зубчатая дисплазия



Дисплазия в зубчатых полипах

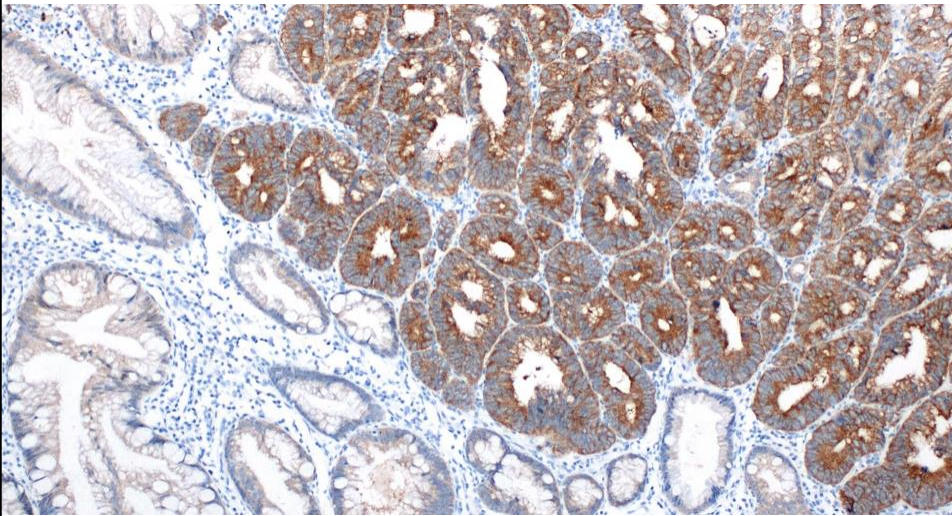


Дисплазия в зубчатых полипах



MLH1

Дисплазия в зубчатых полипах



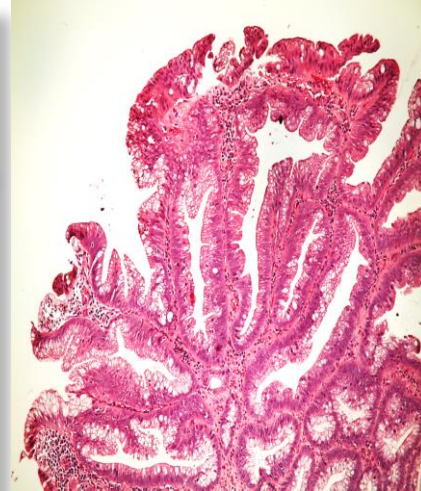
BRAF V600E

Традиционная зубчатая аденома

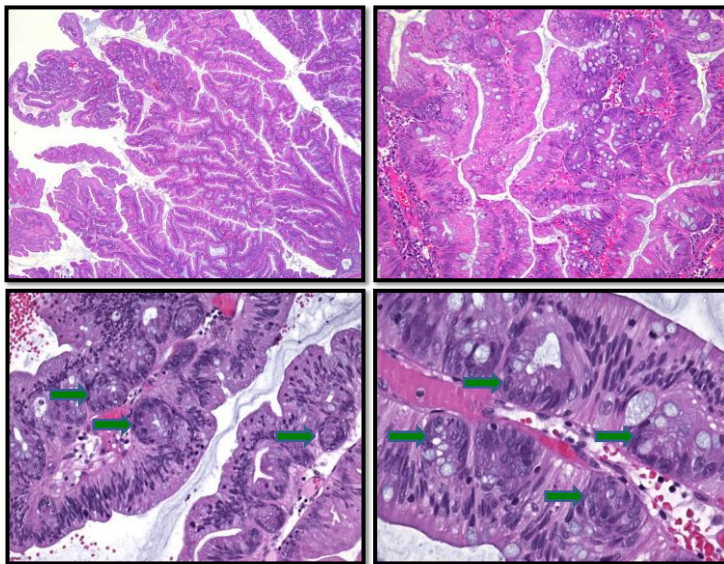
- **Частота встречаемости**
 - <1% всех зубчатых полипов
- **Морфология**
 - Локализация: левые отделы > правые отделы (distal дистальные отделы толстой кишки и прямая кишка)
 - Макроскопически / эндоскопически : полиповидные > плоские
- **Молекулярная характеристика**
 - KRAS/BRAF

Традиционная зубчатая аденома

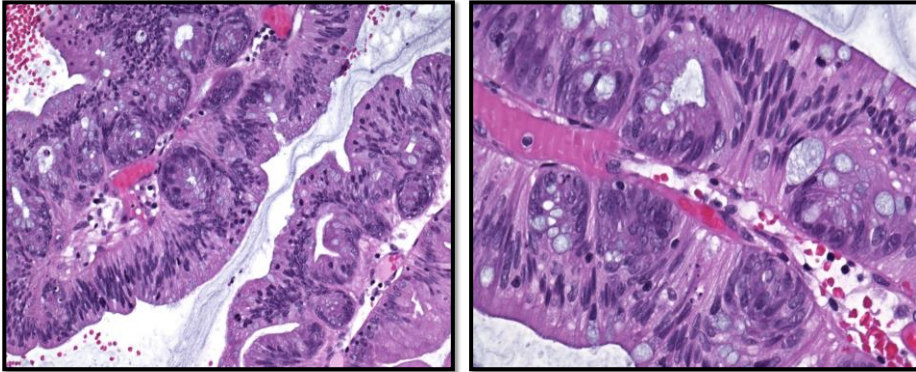
- Ворсинчатая поверхность, сложная архитектура
- Неправильные почкующиеся крипты со щелевидной зубчатостью
- Эктопические крипты
- Эозинофилия цитоплазмы
- Незначительная псевдостратификация (срединные ядра)



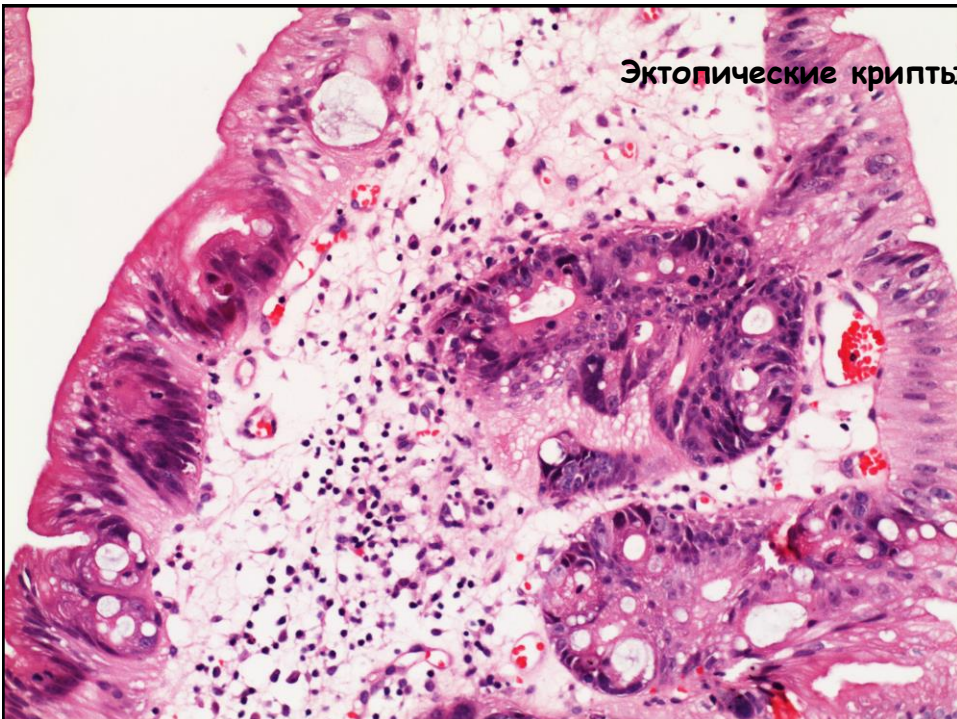
Традиционная зубчатая аденома



Традиционная зубчатая аденома



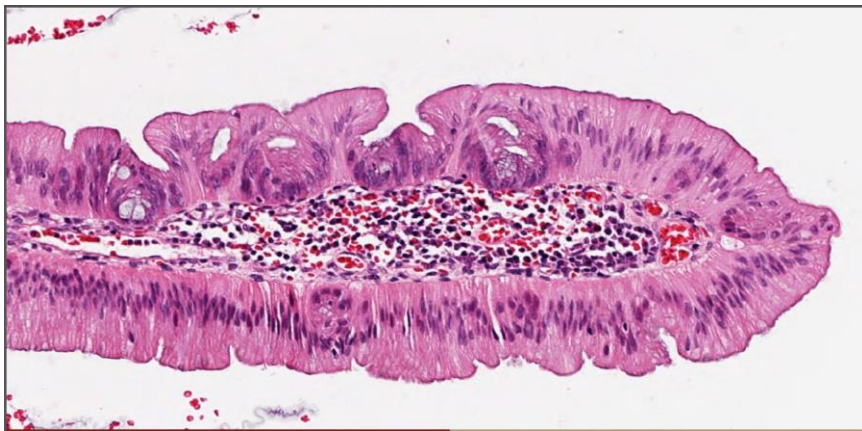
Torlakovic et al. Am J Surg Pathol 2008



Эктопические крипты

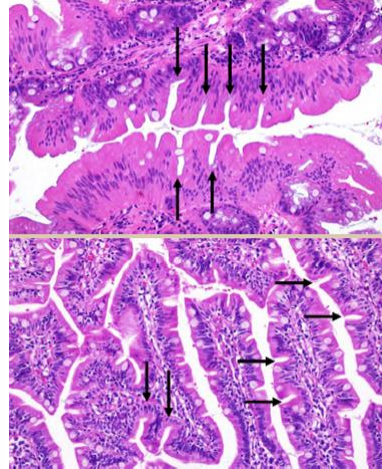


Традиционная зубчатая аденома



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



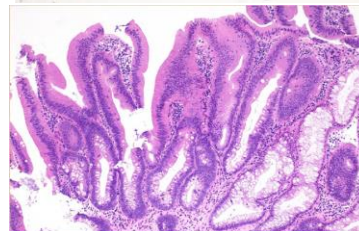
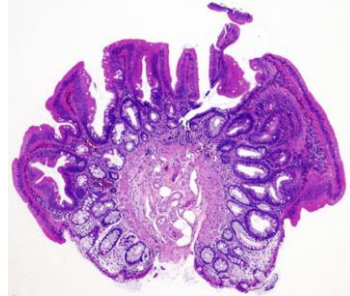
Традиционная зубчатая аденома

Морфологический спектр ТЗА:

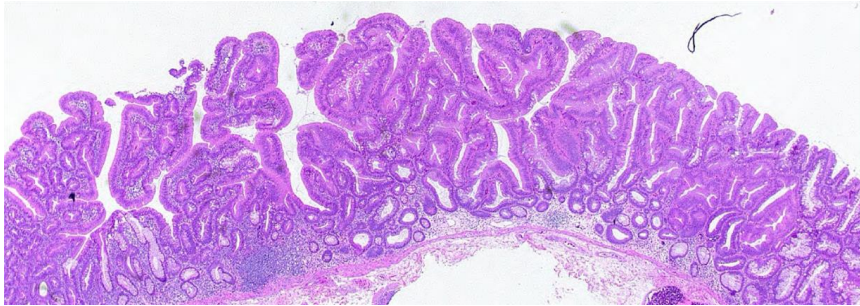
- Ранний
- Плоский
- Нитевидный
- Богатый бокаловидными клетками/Муцинозный

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

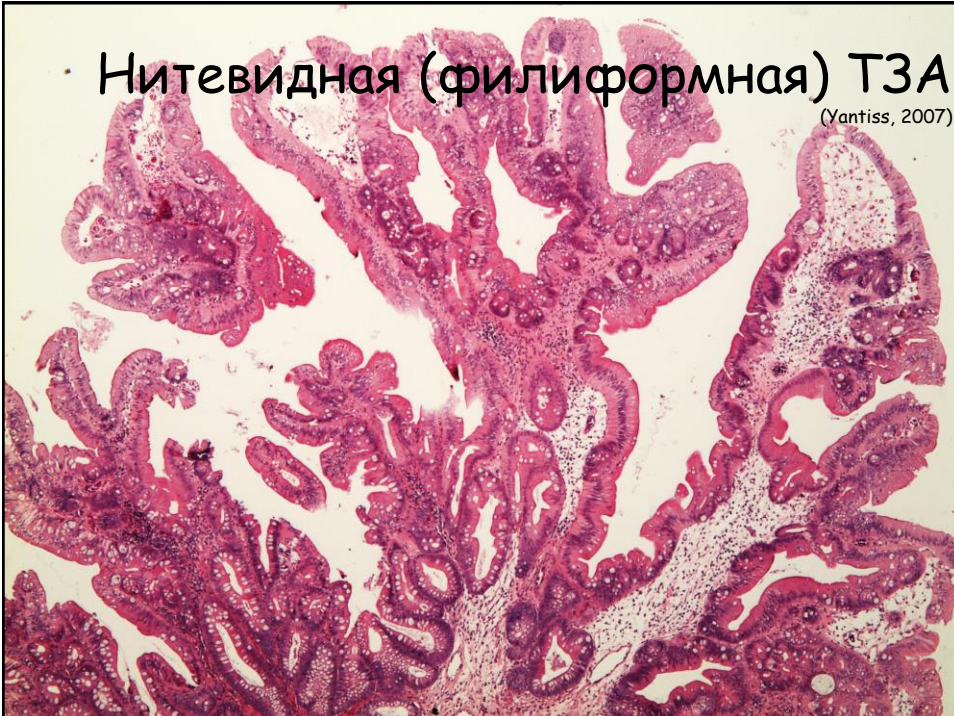


Традиционная зубчатая аденома

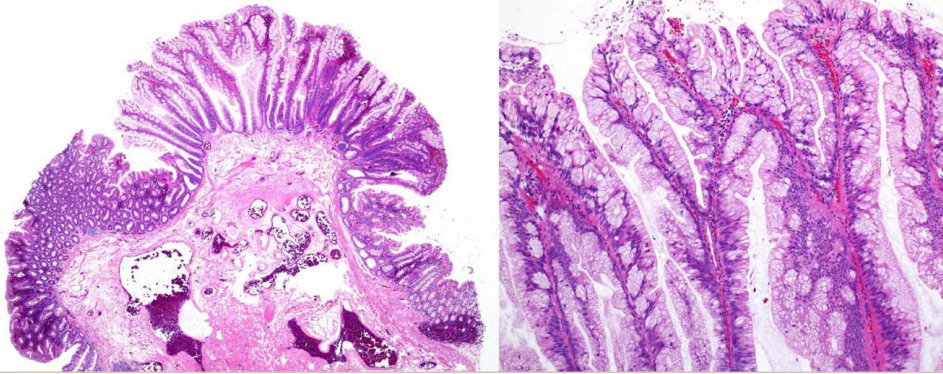


Нитевидная (филиформная) ТЗА

(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^{1,2}, Jau-Yu Liao^{1,2}, Yu-Lin Lin^{3,4}, Liang-In Lin^{5,6}, Yi-Chen Cheng⁷, Mei-Ling Cheng¹ and Yung-Ming Jeng^{1,2}

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
Immunohistochemistry (n (%))				
p53	7 (44%)	8 (32%)	4 (21%)	0.355
β-Catenin	0 (0%)	2 (8%)	2 (11%)	0.434
Mismatch repair proteins ^a	16 (100%)	25 (100%)	19 (100%)	—
Molecular alteration (n (%))				
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^{1,2,3}, Neal J Walker^{2,3}, Christophe Rosty^{2,3,4}, Ian S Brown^{3,5}, Andrew D Clouston^{2,3,5}, Diane M McKeone¹, Sally-Ann Pearson¹, Kerenaftali Klein⁶, Barbara A Leggett^{1,2,7} and Vicki LJ Whitehall^{1,2,8}*

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%	0.0003
Sessile serrated adenoma	31%	36%	11%	0.0018
Microvesicular hyperplastic polyp	7%	8%	3%	0.4769

P-values <0.05 are indicated in bold.

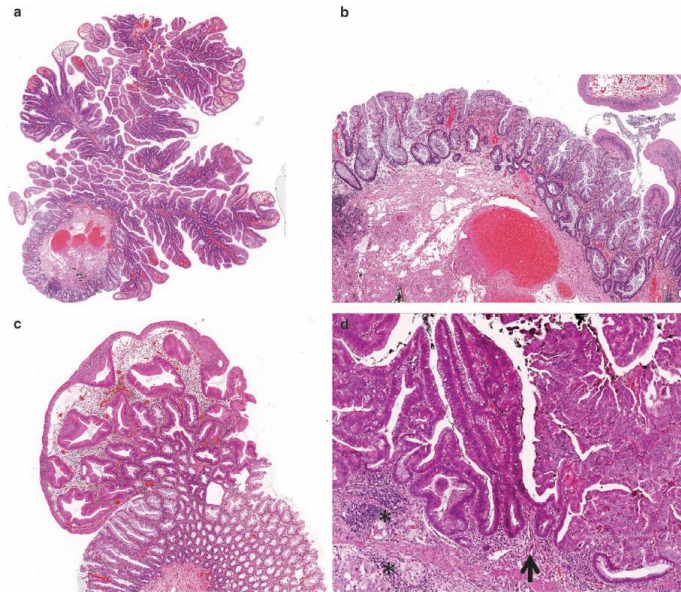
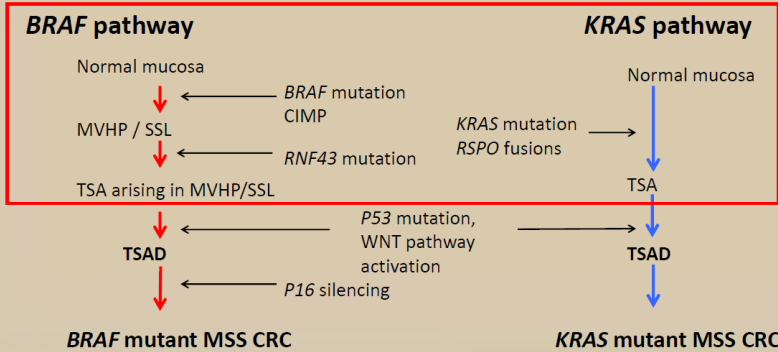


Figure 2 (a, b). A protuberant *BRAF* mutant traditional serrated adenoma from the sigmoid colon with adjacent sessile serrated adenoma better demonstrated at higher power in (b). (c) A small but protuberant *BRAF* mutant traditional serrated adenoma from the rectum arising from a microvesicular hyperplastic 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	<i>BRAF</i> mutated	<i>KRAS</i> 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

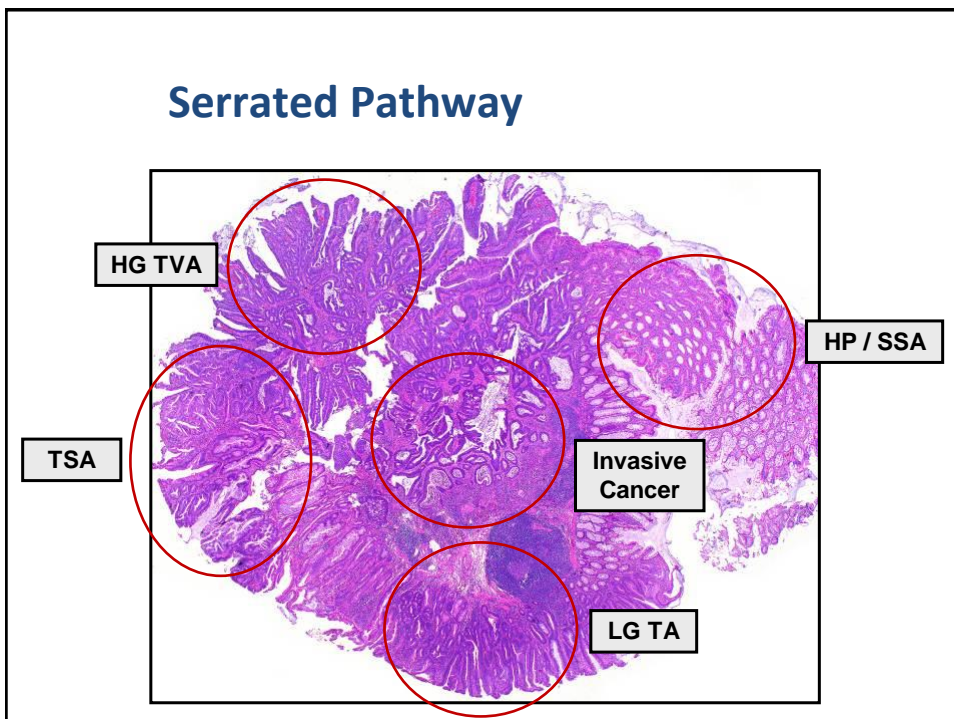
Традиционная зубчатая аденома

- 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!