

ДИАГНОСТИКА ЗУБЧАТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Белоножкина А.А.¹, Парыгина М.Н.¹, Мозговой С.И.¹, Поморгайло Е.Г.¹, Колокольцев В.Б.²

¹ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² – Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед»

Автор, ответственный за переписку:

Парыгина Мария Николаевна, очный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. parygina.omgtmu@mail.ru, 8 (3812)23-48-30

Резюме

Зубчатые образования слизистой оболочки толстой кишки являются группой новообразований с «зубчатой» морфологией и специфическим путем канцерогенеза, способным в своем финале привести к развитию колоректальных карцином. За последнее десятилетие накопились данные, уточняющие морфологическую классификацию и молекулярную характеристику зубчатых колоректальных поражений. В данном обзоре представлены современные классификационные критерии зубчатых образований, представления о молекулярном патогенезе, а также охарактеризованы эндоскопическая и морфологическая картины и гистологические паттерны присущих зубчатым образованиям вариантов дисплазий. Ряд вопросов, связанных с зубчатыми образованиями, на сегодняшний день остается не выясненным. Благодаря выраженной молекулярной и морфологической гетерогенности этой группы образований ее классификация все еще требует модификаций, основанных на сочетании клинико-патологических и молекулярных профилей. Для четкой дифференциальной диагностики этих подгрупп необходима разработка и валидизация иммуногистохимических и молекулярных биомаркеров. В работе использовано 30 литературных источников, в том числе 28 периодических изданий, входящих в библиографическую базу статей по медицинским наукам Medline Национальной медицинской библиотеки США, и 2 книги.

Список выбранных сокращений и их определения

GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками

MHP – mucin-poor hyperplastic polyp – гиперпластический полип, бедный муцином

MrTSA – mucin-rich TSA – вариант TSA, богатый муцином

MVHP – microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип

SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании

SSLD – sessile serrated lesion with dysplasia – зубчатое образование на широком основании с дисплазией

sTVA – serrated tubulovillous adenoma – зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома

SuSA – superficially serrated adenoma – поверхностная зубчатая аденома

TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома

CTVA – conventional tubulovillous adenoma – обычная тубуло-ворсинчатая аденома

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год, в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире колоректальный рак занимает 3-е место. В Российской Федерации за 2020 год заболеваемость среди мужчин 11,8%, среди женщин – 10,4%; смертность составила 9,9% у лиц мужского пола и 10,3% – у лиц женского пола [29]. Это объясняет практическую значимость диагностики ранних форм колоректального рака и предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Зубчатые неоплазии, характеризующиеся специфическим «зубчатым» путем канцерогенеза, являются предшественниками колоректальных карцином примерно в 20% случаев. Точная диагностика таких образований чрезвычайно важна для определения тактики лечения и наблюдения пациентов [4]. За последнее десятилетие накопились данные, уточняющие морфологическую классификацию и молекулярную характери-

стику зубчатых колоректальных образований. В данном обзоре представлены современные классификационные критерии зубчатых образований, молекулярно-генетические особенности зубчатого пути канцерогенеза, а также охарактеризованы эндоскопические и морфологические признаки и гистологические паттерны присущих зубчатым образованиям вариантов дисплазий.

Цель исследования – дать характеристику зубчатых образований толстой кишки с позиций современных литературных данных.

Историческая справка

Зубчатые образования были впервые идентифицированы как самостоятельные варианты поражений слизистой оболочки толстой кишки в 1984 году в работе Urbanski S.J. и соавт. [28]. В рамках работы было дано описание случая аденокарциномы толстой кишки, возникшей на фоне полипа со специфической «гиперпластической» морфологией. Термин «зубчатая аденома» был введен в обиход врача-патологоанатома в 1990 году

Longacre и Fenoglio-Preiser [17]. В 1996 году Torlakovic и Snover были описаны такие морфологические варианты зубчатых образований, как зубчатые аденомы/полипы на широком основании и традиционные зубчатые аденомы (TSA) [27]. В 2003 году в рекомендациях Goldstein и соавт. [8] были освещены вопросы, связанные с классификацией и характерными морфологическими признаками зубчатых неоплазий, а также рисками прогрессирования в карциному толстой кишки. Лишь в 2010 году зубчатые новообразования были включены в классификацию опухолей органов пищеварения ВОЗ, где также были описаны генетические aberrации, связывающие зубчатые неоплазии с колоректальной карциномой, что позволило повысить внимание научного сообщества к злокачественному потенциалу зубчатых образований [30].

Гистологическая классификация зубчатых образований

Гиперпластические полипы составляют около 83–96% всех зубчатых новообразований [5]. Как правило, они обнаруживаются в восходящей ободочной кишке, особенно часто – в ректосигмоидном отделе. При эндоскопическом исследовании гиперпластические полипы выглядят как бесцветные или белесоватые, плоские или несколько приподнятые над поверхностью слизистой оболочки образования (тип 0-IIa по Парижской классификации) с звездчатым рисунком ямок при увеличительной хромэндоскопии (тип II по классификации ямок Kudo) [15] (таблица 3), размером 0,5 см и меньше. В настоящее время выделяют два варианта гиперпластических полипов: микровезикулярный (microvesicular hyperplastic polyp, MVHP) и богатый бокаловидными клетками (goblet-cell rich hyperplastic polyp, GCHP). Существовавший до недавнего времени гиперпластический полип, бедный муцином (mucin-poor hyperplastic polyp, MPH), в настоящее время исключен из классификации ввиду отсутствия клинической значимости [29].

К характерным морфологическим чертам гиперпластических полипов относится удлинение кишечных крипт с формированием в верхних двух третях крипт зубчатого контура, а также наличие равномерной и симметричной зоной пролиферации, располагающейся в основаниях крипт. В MVHP эпителий представлен клетками с обильной цитоплазмой, содержащей мелкие апикальные вакуоли, и небольшим количеством бокаловидных клеток. В GCHP крипты также удлинены и расширены, в их эпителиальной выстилке преобладают бокаловидные клетки с небольшими одинаковыми базально ориентированными ядрами.

На *зубчатое образование на широком основании (sessile serrated lesion, SSL)* приходится около 8,1% зубчатых образований [5]. В предшествующей классификации ВОЗ 2010 года образования этой группы носили названия «сидячая зубчатая аденома» (sessile serrated adenoma, SSA) или «сидячий зубчатый полип» (sessile serrated polip, SSP), которые в настоящее время исключены [29]. Такая замена термина оправдана, с одной стороны, тем, что значительное число SSL морфологически не сопровождается дисплазией, которая является неотъемлемой составляющей классической «аденомы» [2], а с другой стороны – тем, что не все SSL имеют полиповидную форму [29]. SSL, как правило, располагаются проксимальнее селезеночного изгиба толстой кишки и имеют несколько большие размеры, чем гиперпластические полипы (0,5–1,0 см и более), что соответствует типам 0-IIa + Is/ 0-IIa + Ic по Парижской классификации (таблица 3).

Гистологически SSL характеризуются удлинением и расширением оснований крипт с их горизонтальной деформацией и расположением донных отделов крипт параллельно мышечной пластинке слизистой оболочки, зубчатым контуром крипт на всем протяжении, несимметричной зоной пролиферации, часто смещающейся из базальной части в средние и поверхностные отделы крипт. Такие из-

менения визуализируются эндоскопически как ямочный рисунок открытой формы типа II O по Kudo.

Ранее, согласно классификации ВОЗ 2010 года, для диагностики SSL было необходимо обнаружение в образовании двух/трех характерно деформированных зубчатых крипт [29]. Такой критерий постановки окончательного морфологического диагноза вызывал путаницу, в связи с чем после публикации классификации ВОЗ 2010 года Douglas K.R. и соавт. предложили использовать как ведущий диагностический критерий наличие лишь одной крипты с характерной зубчатой морфологией [22]. В классификации ВОЗ 2019 года эта рекомендация звучит как минимальное требование для постановки диагноза [29].

В настоящей классификации ВОЗ отдельно принята категория «SSL с дисплазией» (SSLD). Эндоскопическая картина характеризуется появлением мелких узловых компонентов на поверхности SSL [23]. Гистоархитектонические изменения, помимо описанных выше характеристик SSL, включают скученность крипт, их ветвление и формирование крибриформных структур, а также усиление или уменьшение зубчатости по сравнению с фоновым SSL без дисплазии. Зубчатые образования на широком основании с дисплазией достаточно гетерогенны за счет возможного появления в них нескольких паттернов дисплазии. Подтипы дисплазии, встречающиеся в SSLD, описаны С. Liu и соавт. [16]; их выделение основано на гистоархитектонике и частоте утрате экспрессии гена MLH1 – гена, дефицит которого маркирует микросателлитную нестабильность:

1. дисплазия с минимальными отклонениями, проявляющаяся лишь незначительными гистоархитектоническими изменениями (легкой дезорганизацией и скученностью крипт с некоторым уменьшением зубчатости), однако в 91% случаев сопровождающаяся потерей экспрессии MLH1;

2. зубчатый тип дисплазии, характеризующийся плотной компановкой мелких желез со слабо выраженной зубчатостью, частыми фигурами митозов, резко атипичными везикулярными ядрами и четко визуализирующимися ядрышками; частота утраты экспрессии MLH1 – 13%;
3. аденоматозная дисплазия, аналогичная морфологии дисплазии обычных аденом; частота утраты экспрессии MLH1 – 5%;
4. дисплазия без дополнительных уточнений включает в себя другие паттерны, не соответствующие критериям вышеперечисленных типов дисплазий и сопровождается высокой частотой потери экспрессии MLH1 (83%).

Выделение подтипов и градация SSLD на сегодняшний день официально не рекомендованы. Однако использование вспомогательного теста для оценки уровня экспрессии MLH1 может быть полезным в диагностически сложных случаях с сомнительной цитологической атипией и в случаях с признаками дисплазии с минимальными отклонениями.

Традиционная зубчатая аденома (traditional serrated adenoma, TSA) составляет 1–7% среди всех зубчатых новообразований [5]. TSA может локализоваться как в дистальных отделах толстой кишки, где она выглядит как экзофитное образование на ножке в виде «сосновых шишек» или «ветвей кораллов», так и в проксимальных отделах толстой кишки, где она имеет вид плоского поражения. При хромоэндоскопии визуализируется ямочный рисунок трубчатого и ворсинчатого типа (III и IV типы по Kudo), (таблица 3).

Морфологически TSA характеризуются ворсинчатой архитектурой, щелевидными зубцами, высокими столбчатыми клетками с яркой эозинофильной цитоплазмой и вытянутыми ядрами, а также эктопированными криптами, не достигающими мышечной пластинки;

последние, однако же, могут отсутствовать в плоской TSA и, следовательно, не являются обязательным диагностическим критерием [29]. В сущности, изменений в критериях диагностики TSA не произошло, за исключением того, что по современным наблюдениям фокусы эктопических крипт могут наблюдаться и в других аденомах, включая тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы [3, 9].

Молекулярно-генетические основы зубчатого пути канцерогенеза

Мутация BRAF, характерная для MVHP, SSL и TSA, считается молекулярным признаком зубчатого пути канцерогенеза. Предполагается, что онкопротеин BRAF может способствовать метилированию CpG-островков в нескольких промоторах генов в клетках колоректального рака за счет усиления промоторного связывания MAFG, в частности гетеродимера Bach1, фактора транскрипции генов [6, 19]. Далее возникает молекулярный фенотип метилирования CpG-островков (CpG island methylator phenotype positivity, CIMP+ или CIMP-high), который характеризуется гиперметилированием промотора CpG-островков и подавлением многих генов, ассоциированных с раком [1, 12]. Присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца приводит к сайленсингу гена [12]. Если ген, подвергшийся сайленсингу, относится к группе онкосупрессоров, то угнетение его функции может спровоцировать канцерогенез. В частности, часто в условиях CIMP+ метилированию подвергается ген MLH1 – ген системы репарации неспаренных оснований ДНК, mismatch repair (MMR) [13]. Подавление MLH1 путем метилирования промотора вызывает высокую микросателлитную нестабильность (MSI-high), что характеризуется дальнейшими изменениями микросателлитной последовательности в геноме и множественными последующими мутациями [13]. Другая активирующая мутация, характерная для GCHP и TSA – KRAS – реализуется через хромосомную нестабильность (chromosomal instability, CIN) после

возникновения мутации в гене супрессоре опухоли APC (adenomatous polyposis coli, аденоматозного полипоза кишечника) и дальнейшими альтеративными изменениями в пути Wnt, что в конечном итоге приводит к вторичной активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров, в частности TP53 [26].

Недавние исследования показали, что активация Wnt, помимо мутаций KRAS и BRAF, может быть вызвана слияниями в гене RSPO3 (R-Spondin 3) или мутациями RNF43 (Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa); такой «альтернативный» путь чаще всего реализуется в TSA [25]. В норме ген RNF43 кодирует фермент убиквитинлигазу E3, главной функцией которого является подготовка фосфорилированного β -катенина к протеосомной деградации. Таким образом, поломка в гене RNF43 приводит к повышению уровня β -катенина в цитоплазме и ядре, что способствует активации Wnt. Ген RSPO3 кодирует белок R-spondin 3, который оказывает ингибирующее действие на RNF43, а слияние RSPO3 с RTPRK является основной причиной сверхэкспрессии R-spondin 3 в TSA и играет важную роль в патогенезе [25].

Каждый из морфологических вариантов зубчатых образований демонстрирует уникальные молекулярные особенности (таблица 1), что определяет их участие в тех или иных звеньях зубчатого пути канцерогенеза. Исследование молекулярно-генетических характеристик необходимо для создания более четких представлений о злокачественном потенциале каждого из гистологических вариантов (рисунок 1), а в будущем – разработки и внедрения таргетных препаратов и индивидуальных режимов наблюдения за пациентами.

Новые морфологические варианты зубчатых неоплазий и их морфологические и молекулярные характеристики

В последние годы были предложены новые морфологические варианты зубчатых образований, такие как зубчатая ту-

було-ворсинчатая аденома, богатый муцином вариант TSA и поверхностная зубчатая аденома. В классификацию ВОЗ 2019 года эти варианты включены не были, однако их молекулярные особенности и биологическое поведение могут несколько отличаться от классических вариантов SSL и TSA, что определяет важность их распознавания (таблица 2) [3, 11, 24].

Зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома, serrated tubulovillous adenoma (sTVA), диагностируется при следующем сочетании признаков: (1) более 25% полипа должно быть представлено ворсинчатым компонентом, (2) зубчатая морфология крипт должна занимать более чем 50% полипа, (3) цитологические признаки TSA и щелевидная зазубренность занимает менее 10% полипа [3]. Кроме того, было отмечено, что зубчатые тубуло-ворсинчатые аденомы ассоциированы с метилированием CpG-островков и мутациями KRAS в большей степени, нежели обычные тубуло-ворсинчатые аденомы. По сравнению с TSA, sTVA сопровождалась меньшим метилированием CpG-островков и большей частотой экспрессии ядерного β -катенина. Среди изученных sTVA не было случаев потери MLH1 или мутации в гене BRAF [3]. Данные факты позволяют сделать выводы, что sTVA могут быть предшественниками KRAS-мутированных, микросателлитно-стабильных колоректальных карцином.

Вариант TSA богатый муцином, mucin-rich TSA (M_rTSA), был описан, как вариант TSA с преобладанием ($\geq 50\%$) в выстилке бокаловидных клеток или клеток, содержащих муцин, с соотношением бокаловидных (муцинсодержащих) клеток к эозинофильным клеткам не менее 1:1 [11]. По сравнению с классическими TSA, M_rTSA отличается низкой частотой наличия фокусов эктопических крипт и большим количеством интраэпителиальных лимфоцитов [11]. Кроме того, этот вариант TSA демонстрирует сохранную экспрессию MLH1, частые мутации BRAF и редкие мутации KRAS [11]. Согласно этим данным можно предположить, что

большинство M_rTSA могут быть предшественниками BRAF-мутированных микросателлитно-стабильных колоректальных карцином.

Термин «поверхностная зубчатая аденома», superficially serrated adenoma (SuSA) определяется как полип со смешанными характеристиками, включающими прямые аденоматоидные железы с зубчатой архитектурой, ограниченной лишь поверхностными отделами образования, без формирования ворсинчатых структур наблюдающихся в TSA и без L/T деформированных донных отделов крипт, характерных для SSL [10]. Среди молекулярных характеристик были выявлены частые слияния генов RSPO, присутствующие в одной трети TSA, но отсутствующие в обычных аденомах, мутации в гене KRAS [10]. В соответствии с этими данными Я. Мидзугути и соавт. [18] в 2019 году описали случай, карциномы сигмовидной кишки, произошедшей из SuSA, и демонстрирующей мутации KRAS и слияния RSPO2 [18]. Таким образом, подобно sTVA, SuSA могут быть предшественниками KRAS-мутированных микросателлитно-стабильных (MSS) колоректальных карцином.

Прогностические факторы

В целом, связь зубчатых образований с развитием колоректального рака доказана. Имеется ряд исследований, направленных на классификацию колоректальных карцином в зависимости от молекулярно-генетических событий и показателей выживаемости [21]. Сравнение молекулярных характеристик с достаточно гетерогенной в этом отношении группой зубчатых образований позволяет сделать вывод о том, что зубчатые образования являются предшественниками колоректальных карцином как с худшим, так и с лучшим прогнозом, поскольку известно, что карциномы толстой кишки с мутацией в гене BRAF имеют худший прогноз, чем карциномы с мутацией в гене KRAS [21]. Также отмечается, что ведущую роль в прогностических различиях зубчатых образований играет наличие или отсутствие метилирования MLH1 [30], что, в

перспективе, можно использовать для разработки скрининга.

Выводы

Несмотря на значительный интерес экспертов к зубчатым новообразованиям, ряд вопросов по-прежнему остается не выясненным до конца. Исследования, проводимые в настоящее время и направленные на оценку клинико-морфологических корреляций зубчатых образований, а также их молекулярных паттернов, в ближайшие годы могут привести к значимому изменению существующей классификации с появлением в ней новых нозологических единиц, таких

как sTVAs, MtTSA и SuSAs и/или их молекулярных подтипов. Для достижения успехов в персонализированной терапии зубчатых предраковых поражений, особенно таких как SSL и TSA, и назначения индивидуальных схем наблюдения, необходима дополнительная стратификация этих образований на подгруппы риска, основанные на сочетании клинико-патологических и молекулярных профилей. Для четкой дифференциальной диагностики этих подгрупп необходима разработка и валидизация иммуногистохимических и молекулярных биомаркеров.

Таблица 1. Молекулярно-генетические изменения, характерные для зубчатых новообразований толстой кишки (ВОЗ 2019)

Вариант зубчатого образования	KRAS мутация	BRAF мутация	Метилирование CpG островков
Гиперпластический полип, микровезикулярный вариант	70-80%	0 %	+
Гиперпластический полип, вариант богатый бокаловидными клетками	0 %	50 %	-
Зубчатое образование на широком основании	Более 90%	0 %	++
Зубчатое образование на широком основании с дисплазией	Более 90%	0 %	+++
Традиционная зубчатая аденома	20-40%	50-70%	+

Таблица 2. Сравнение молекулярно-генетических профилей неклассифицируемых вариантов зубчатых новообразований и других предраковых состояний слизистой оболочки толстой кишки (пояснения в тексте)

Молекулярные изменения	CTVA	TSA	SSL	STVA	MrTSA	SuSA
Мутация KRAS	+	+	-	++	+/- (нечасто встречается)	+
Метилирование CpG островков	+	+++	++	++	+/- (нечасто встречается)	+
Мутация BRAF	-	++	+++	-	+++	-
Отсутствие экспрессии MLH1	-	+/- (нечасто встречается)	+/- (в диспластическом компоненте)	-	-	-
Мутация RSPO	-	++	-	-	-	+++

MrTSA – mucin-rich TSA – вариант TSA, богатый муцином, SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании, sTVA – serrated tubulovillous adenoma – зубчатая тубуло-ворсинчатая аденома, SuSA – superficially serrated adenoma – поверхностная зубчатая аденома, TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома, CTVA - conventional tubulovillous adenoma - обычная тубуло-ворсинчатая аденома.

Таблица 3. Схематичное представление основных эндоскопических и морфологических признаков зубчатых неоплазий.

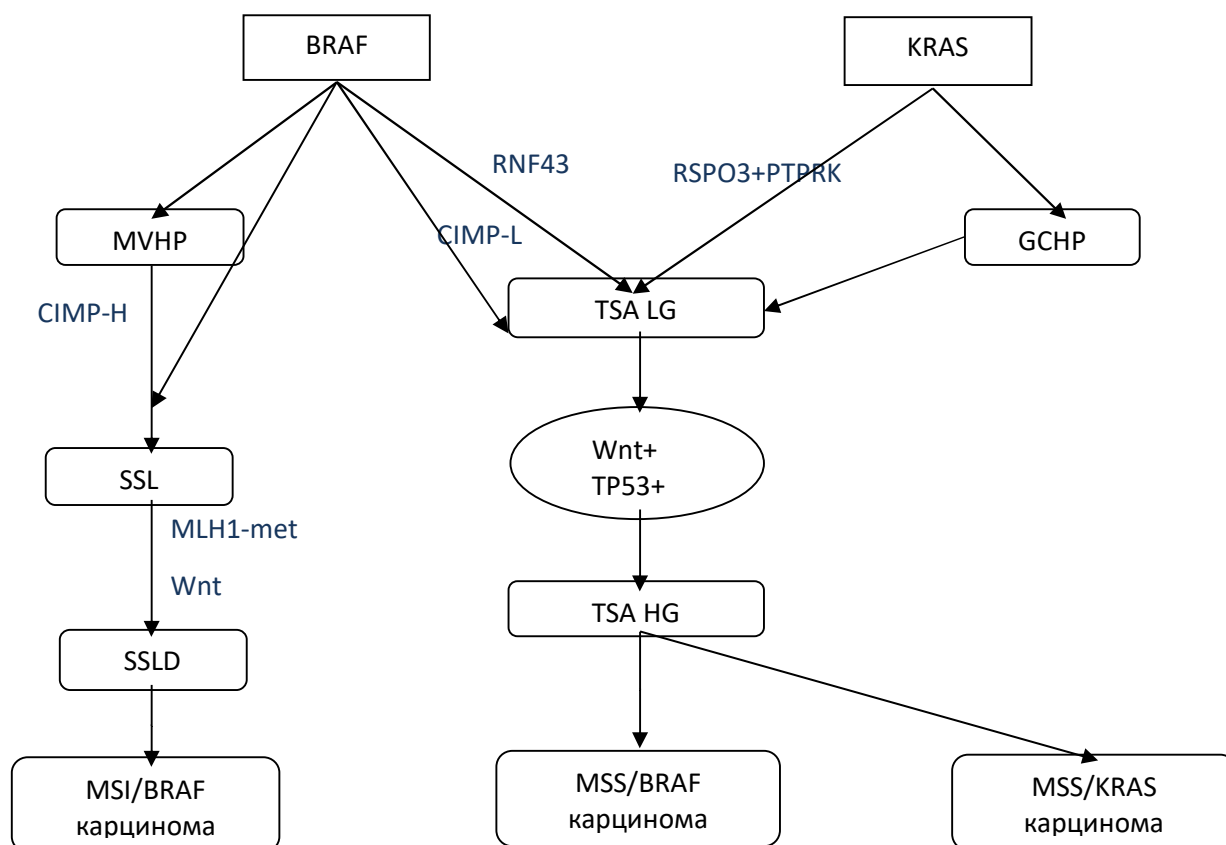
	GCHP, MVHP	SSL	TSA
Парижская классификация новообразований ЖКТ (The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43).	 0-IIa тип	 0-IIa+Is и IIa+IIc типы	 Ip тип
Классификация рельефа поверхности Kudo-Fujii (Li M., Ali S.M., Umm-a-Omarah Gilani S. et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. <i>World J Gastroenterol.</i> 2014 Sep 21;20(35):12649-56).	 II тип	 II тип	 III тип IV тип
Морфологическая картина			

Парижская классификация новообразований ЖКТ: 0-IIa тип – неполипвидный, плоский либо слегка приподнятый; 0-IIa+Is – приподнятый, на широком основании; IIa+IIc – слегка приподнятый, слегка углубленный; Ip – полиповидный. Классификация рельефа поверхности Kudo-Fujii: II тип – регулярно расположенные ямки больших размеров и звездчатой формы; III тип – компактно расположенные маленькие округлые и большие вытянутые ямки; IV тип – ямки по типу ветвей или извилин.

MVHP – microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип, GCHP – goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками, SSL – sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании, TSA – traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома.

Рисунок 1. Схематичное изображение зубчатого пути канцерогенеза [29], с дополнениями [25].

SSL (sessile serrated lesion – зубчатое образование на широком основании) имеет BRAF мутацию и может возникать de novo или через MVHP (microvesicular hyperplastic polyp – микровезикулярный гиперпластический полип). Ключевым молекулярным событием для эволюции в SSLD (sessile serrated lesion with dysplasia – зубчатое образование на широком основании с дисплазией) является метилирование MLH1 гена системы репарации ДНК и возникновения CIMP-H (CpG island methylator phenotype positivity - молекулярный фенотип метилирования CpG-островков) с прогрессированием в MSI/BRAF (микросателлитно нестабильную карциному, через активацию Wnt и мутацию в гене TP53. TSA (traditional serrated adenoma – традиционная зубчатая аденома) эволюционирует через GCHP (goblet-cell rich hyperplastic polyp – гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками) в TSA LG (традиционная зубчатая аденома с дисплазией низкой степени) или непосредственно после мутации в генах BRAF и KRAS с дополнительными альтерациями в гене RNF43 (Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa) и слияниями в RSPO3 (R-Spondin 3) с PTPRK с дальнейшей активацией Wnt и прогрессированием в MSS (микросателлитно стабильную) карциному.



ЛИТЕРАТУРА

- Bae J.M., Kim J.H., Kang G.H. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:406–12. doi: 10.5858/arpa.2015-0310-RA
- Bateman A.C., Shepherd N.A. UK guidance for the pathological reporting of serrated lesions of the colorectum. *J Clin Pathol* 2015;68:585–91. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203016
- Bettington M., Walker N., Rosty C. et al. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. *Histopathology* 2016;68:578–87. doi: 10.1111/his.12788
- 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 370:1298–1306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086
- Dhillon A.S., Ibraheim H., Green S. et al. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum. *Frontline Gastroenterology* 2020;11:243–248. doi: 10.1136/flgastro-2018-101153
- Fang M., Ou J., Hutchinson L., Green M.R. The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Mol Cell*. 2014 Sep 18;55(6):904–915. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.010
- GLOBOCAN 2020. <http://gco.iarc.fr/today>. Дата последнего обновления: Май 1 2021. Дата последнего доступа: Май 9 2021.
- Goldstein N.S., Bhanu P., Odish E., Hunter S. Hyperplastic-like polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003 Jun;119(6):778–96. doi: 10.1309/DRFQ-OWFU-F1G1-3CTK
- Hafezi-Bakhtiari S., Wang L.M., Colling R. et al. Histological overlap between colorectal villous/tubulovillous and traditional serrated adenomas. *Histopathology* 2015;66:308–13. doi: 10.1111/his.12555
- Hashimoto T., Tanaka Y., Ogawa R. et al. Superficially serrated adenoma: a proposal for a novel subtype of colorectal serrated lesion. *Mod Pathol* 2018;31:1588–98. DOI: 10.1038/s41379-018-0069-8
- Hiromoto T., Murakami T., Akazawa Y. et al. Immunohistochemical and genetic characteristics of a colorectal mucin-rich variant of traditional serrated adenoma. *Histopathology* 2018;73:444–53. DOI: 10.1111/his.13643
- Kang G.H. Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:698–703. doi: 10.1043/2010-0523-RA.1
- Kim J.H., Kang G.H. Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4230–43. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4230
- Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013 Oct 24;502(7472):472–9. doi: 10.1038/nature12750
- Li M., Ali S.M., Umm-a-Omarah Gilani S. et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 21;20(35):12649–56. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649
- 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;30:1728–38. doi: 10.1038/modpathol.2017.92
- 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
- Mizuguchi Y., Sakamoto T., Hashimoto T. et al. Identification of a novel PRR15L-RSPO2 fusion transcript in a sigmoid colon cancer derived from superficially serrated adenoma. *Virchows Arch* 2019;475:659–63. DOI: 10.1007/s00428-019-02604-x
- Ogino S., Kawasaki T., Kirkner G.J. et al. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. *Gut* 2007 Nov;56(11):1564–71. doi: 10.1136/gut.2007.119750
- Phipps A.I., Alwers E., Harrison T. et al. Association between molecular subtypes of colorectal tumors and patient survival, based on pooled analysis of 7 international studies. *Gastroenterology* 2020;158 2158–68. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.029
- Phipps A.I., Limburg P.J., Baron J.A. et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology* 2015;148:77–87. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.038
- 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;107:1315–29. doi: 10.1038/ajg.2012.161
- Sano W., Hirata D., Teramoto A. et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not?. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2276–2285. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2276
- Sekine S., Ogawa R., Hashimoto T. et al. Comprehensive characterization of RSPO fusions in colorectal traditional serrated adenomas. *Histopathology*. 2017 Oct;71(4):601–609. doi: 10.1111/his.13265
- Sekine S., Yamashita S., Tanabe T. et al. Frequent PTPRK-RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma. *J Pathol*. 2016 Jun;239(2):133–8. doi: 10.1002/path.4709
- Stefanius K., Ylitalo L., Tuomisto A. et al. Frequent mutations of KRAS in addition to BRAF in colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2011. Apr;58(5):679–92. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03821.x

27. Torlakovic E., Snover D.C. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology*. 1996;110(3):748–55. doi:

10.1053/gast.1996.v110.pm8608884

28. Urbanski S.J., Kossakowska A.E., Marcon N., Bruce W.R. Mixed hyperplastic adenomatous polyps – an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. *Am J Surg Pathol* 1984 Jul;8(7):551-6.

29. WHO classification of tumors: digestive system tumours. In.: Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al., eds. Fifth ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019. 635 p.

30. WHO classification of tumors: digestive system tumours. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. Fourth ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010; 408 p.