

Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps) – proposal for diagnostic criteria

Daniela E. Aust, Gustavo B. Baretton

Members of the Working Group GI-Pathology of the German Society of Pathology

Автор перевода: к.м.н. В.С. Рубцов, rubzov999@yandex.ru, www.colon-cancer.ru

Зубчатые полипы ободочной и прямой кишок (гиперпластические полипы, зубчатые аденомы на широком основании, традиционные зубчатые аденомы и смешанные полипы) – предложение для диагностических критериев

Резюме

До недавнего времени различались два основных типа колоректальных эпителиальных полипов: аденома и гиперпластический полип. В то время как аденомы – ввиду их клеточной атипии – были признаны в качестве предраковых поражений, гиперпластические полипы рассматривались как безвредные поражения без какого-либо потенциала злокачественного перерождения, главным образом, в силу того, что в гиперпластических полипах отсутствует клеточная атипия. Между тем признаётся, что поражения, классифицируемые ранее как гиперпластические, представляют разнородную группу полипов с характерной зубчатой морфологией, из которых некоторые демонстрируют значительный риск злокачественной трансформации. Эти зубчатые поражения демонстрируют характерные эпигенетические повреждения, редко наблюдаемые в колоректальных аденомах, и перерождение в колоректальную карциному через так называемый зубчатый путь (путь одновременного метилирования многих CpG-островков генов). Эта группа полипов состоит не только из гиперпластических полипов, но также из зубчатых аденом на широком основании, традиционных зубчатых аденом и смешанных полипов, демонстрирующих зубчатые и «классические» аденоматозные характерные признаки. Диагностические критерии и номенклатура этих поражений не являются унифицированными, что несколько озадачивает. В настоящем документе представлены рекомендации по стандартизации классификации и диагностических критериев, а также по клиническому ведению этих зубчатых полипов, сформулированные на согласительной конференции

рабочей группы по гастроэнтерологической патологии Германского Общества Патологов.

Ключевые слова: Hyperplastic polyp, Sessile serrated adenoma, Traditional serrated adenoma Serrated pathway, Precancerous lesion, Colorectum.

Введение

До недавнего времени эпителиальные полипы ободочной и прямой кишок разделялись на неопухолевые поражения, т.е. гиперпластические или метапластические полипы, и неопластические аденомы (тубулярные, тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые) [1]. Отличительной особенностью было наличие клеточной дисплазии или интраэпителиальной неоплазии (ИЭН), которое считалась обязательным условием для диагностики аденомы.

Однако, за последние несколько лет было показано, что гиперпластические полипы/зубчатые поражения без наличия ИЭН являются, на самом деле, клональными эпителиальными пролиферациями с исходными генетическими изменениями главным образом в онкогенах KRAS [2, 3] и BRAF [4-6]. Помимо этого, было показано, что нормальное слушивание эпителия, которое индуцируется специальной формой апоптоза (anoikis – аноикоз), блокируется в гиперпластических полипах (и зубчатых аденомах). Предположительно, это ингибирование опосредовано активацией/мутацией генов RAS или RAF [7, 8]. Характерную зубчатую морфологию крипт можно объяснить большим количеством сохранённых клеток с дефектным аноикозом [9]. Ещё в 1999 г. Iino и Jass обнаружили гиперпластические/зубчатые полипы, предвещающие микросателлитную нестабильность (МСН; англ. MSI) колоректальных карцином, указав на то, что зубчатые полипы участвуют в канцерогенезе подгруппы колоректальных карцином [10, 11]. С другой стороны, Jass и соавт. показали, что «классические» аденомы наиболее вероятно не являются предшественниками спорадических колоректальных карцином с высокой (тип 1, согласно Jass и соавт.) и низкой (тип 2, согласно Jass и соавт.) микросателлитной нестабильностью (MSI-H и MSI-L) после BRAF-мутаций и метилирования CpG-островков генов, которые часто обнаруживаются в этих карциномах, но лишь очень редко наблюдались в аденомах [12].

Фенотип метилирования CpG-островков (CIMP – CpG-island-methylation-phenotype) описывает эпигенетическое метилирование CpG-островков в промоторных зонах генома, которое подавляет транскрипцию генов (*метилирование ДНК репрессирует гены – прим. пер.*) [13]. В зависимости от количества метилированных генов, можно распознать фенотип с высоким (CIMP-H) или низким уровнем метилирования (CIMP-L).

Гены, исправляющие несоответствие нуклеотидов (например, MLH1, MGMT), часто являются молчащими, что ведёт к микросателлитной нестабильности. Эти молекулярные изменения можно обнаружить в подгруппах зубчатых полипов: (традиционная) зубчатая аденома (TSA – traditional serrated adenoma) и зубчатая аденома на широком основании (SSA – sessile serrated adenoma, которая в последних исследованиях называют «зубчатым поражением на широком основании», см. параграф «зубчатая аденома на широком основании» («sessile serrated adenoma») [14], демонстрируя, что SSAs и TSAs могут быть предраковыми поражениями. Кроме того, аберрантное ДНК-метилирование происходит очень рано при развитии этих поражений [15]. Этот т. н. CIMP-путь рассматривается в качестве нового пути спорадического колоректального канцерогенеза. Некоторые авторы постулируют, что этот новый путь составляет до 30% среди всех спорадических карцином [4, 12].

Существует ряд доказательств, что на этом пути неопластическая прогрессия реализуется быстрее, чем при классической последовательности аденома-карцинома [16, 17]. Последние сообщения о случаях предполагают, что процесс злокачественного перерождения SSA может занять всего лишь 8 месяцев [18]. В более большой группе также можно было обнаружить связь между крупными зубчатыми полипами и синхронными обширными аденокарциномами [19]. Эти новые полученные данные имеют огромное влияние на клиническое ведение различных зубчатых полипов [20, 21].

Всё ещё продолжается научная дискуссия о морфологических критериях диагностики различных зубчатых полипов. Из-за этого номенклатура непоследовательна и отчасти запутана, потому что различные термины используются как синонимы (например, зубчатая аденома на широком основании/зубчатое поражение на широком основании/зубчатый полип на широком основании). Поэтому неудивительно, что зубчатые поражения-предшественники всё ещё ошибочно диагностируются и неверно классифицируются. Ошибочный диагноз может привести к неадекватному лечению и неправильному последующему наблюдению. Потенциал малигнизации этих поражений всё ещё не ясен и должен быть изучен в ходе проспективных клинических исследований со стандартизованными морфологическими критериями диагностики.

Стандартизованная диагностическая номенклатура для немецко-говорящих стран была сформулирована с использованием 19 отобранных случаев, охватывающих весь спектр зубчатых поражений, на консенсусном совещании рабочей группы по гастроэнтерологической патологии Германского Общества Патологов 28 апреля 2008 г. в Дюссельдорфе (Германия). Совещание включало подробное обсуждение диагностических критериев.

Диагностические критерии

Гиперпластический полип (ГП)

Гиперпластические полипы являются наиболее распространёнными зубчатыми полипами (80-90%). Наиболее часто они возникают в дистальной части толстой кишки. Макроскопически это слегка возвышающиеся поражения диаметром, как правило, менее 5 мм.

Микроскопически гиперпластические полипы характеризуются удлинёнными криптами с зубчатым строением в их верхней половине. Иногда эти изменения можно обнаружить только в верхней трети и на поверхности крипт. Это приводит к неравномерному расширению с зубчатостью в верхней части крипты (Рис. 1; Табл. 1).

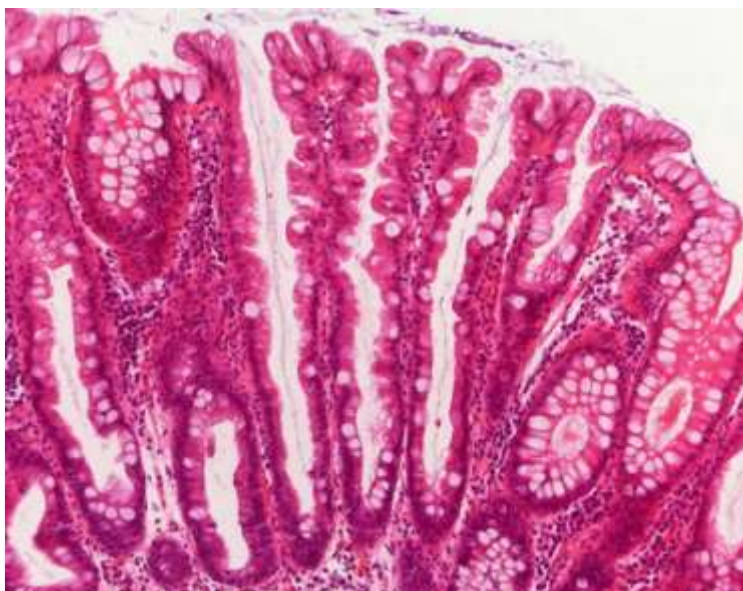


Рис. 1. Гиперпластический полип с удлинёнными криптами, зубчатым строением в верхней половине крипт, небольшими, базально расположенными ядрами без клеточной и структурной атипии ($\times 10$).

Таблица 1. Характерные особенности гиперпластических полипов

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Локализация: левая половина ободочной кишки и прямая кишка• Слегка возвышающиеся• Диаметр обычно < 5 mm <p><u>Микроскопически:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Удлинённые крипты• Зубчатость в верхней половине или верхней трети крипт• Небольшие, единообразные, базально расположенные ядра• Нет клеточной атипии или структурной дисплазии |
|---|

Пролиферация в базальной (не зубчатой) половине крипты обычная. Ядра небольшие, однотипные, базально расположенные. В верхней половине крипты нет скопления ядер. Нет клеточной атипии или интраэпителиальной неоплазии. В противоположность зубчатым аденомам на широком основании, гиперпластические полипы не демонстрируют изменений структуры или архитектоники. В литературе различают три подтипа ГП в соответствии с их цитоплазматической дифференциацией [22]:

1. микровезикулярный тип (наиболее распространённый)
2. бокаловидно-клеточный тип
3. муцин-недостаточный тип

И-за трудности различения разных подтипов в практике [14] и спорности сообщённой клинической значимости этих подтипов [23], рабочей группой не рекомендуется подразделять гиперпластические полипы при рутинной диагностике.

Риск малигнизации для большинства мелких гиперпластических полипов, локализующихся в дистальных отделах ободочной кишки и прямой кишке, очень низкий. В противоположность этому, гиперпластические полипы, имеющие диаметр более 10 мм и локализующиеся в проксимальных отделах ободочной кишки следует полностью удалять, потому что изучение нескольких случаев и исследование небольших групп (изучение аденокарцином, ассоциированных с крупными и гигантскими гиперпластическими полипами) наводят на мысль, что по крайней мере некоторые гиперпластические полипы обладают потенциалом малигнизации [24, 25]. Возникновение множественных гиперпластических полипов в рамках гиперпластического полипозного синдрома ассоциировано с колоректальными карциномами [26-28].

Определение гиперпластического полипоза является следующим [29]:

1. по меньшей мере пять микроскопически подтверждённых гиперпластических (зубчатых) полипов проксимальнее сигмовидной кишки, два из которых диаметром >1 см или
2. любое количество гиперпластических (зубчатых) полипов проксимальнее сигмовидной кишки у пациентов, у ближайших кровных родственников которых диагностирован гиперпластический полипоз, или
3. более 30 гиперпластических (зубчатых) полипов независимо от их размера и локализации.

Когда встречается один из этих критериев, диагноз гиперпластического полипоза должен быть доведён до сведения клиницистов. Последние данные свидетельствуют о том, что существует не только рецессивно наследуемый синдром, но и аутосомно-доминантный наследственный синдром гиперпластического полипоза (синдром зубчатого пути) [30].

Традиционная зубчатая аденома

Традиционная зубчатая аденома (ТЗА) – самый редкий вариант зубчатых поражений (1-6%). Эта аденома известна с 1990 г. под термином «зубчатая аденома» как редкий вариант среди аденом (1%) [31]. Макроскопически ТЗА – полипы на ножке или ворсинчатые полипы, которые чаще встречаются в левой (60%), чем в правой половине толстой кишки, в основном, у пожилых пациентов. По определению, ТЗА микроскопически демонстрирует интраэпителиальную неоплазию (*т.е. дисплазию – прим. перев.*) (90% дисплазия I ст. и 10% дисплазия III ст.). Примечательная зубчатость и диффузная цитоплазматическая эозинофилия с появлением так называемого эктопического крипт-образования (ЭКО) также обнаруживаются в традиционных зубчатых аденомах. ЭКО состоит из мелких зарождающихся aberrантных крипт, утративших свою ориентацию по отношению к мышечной пластинке слизистой оболочки (Рис. 2; Табл. 2) [32].

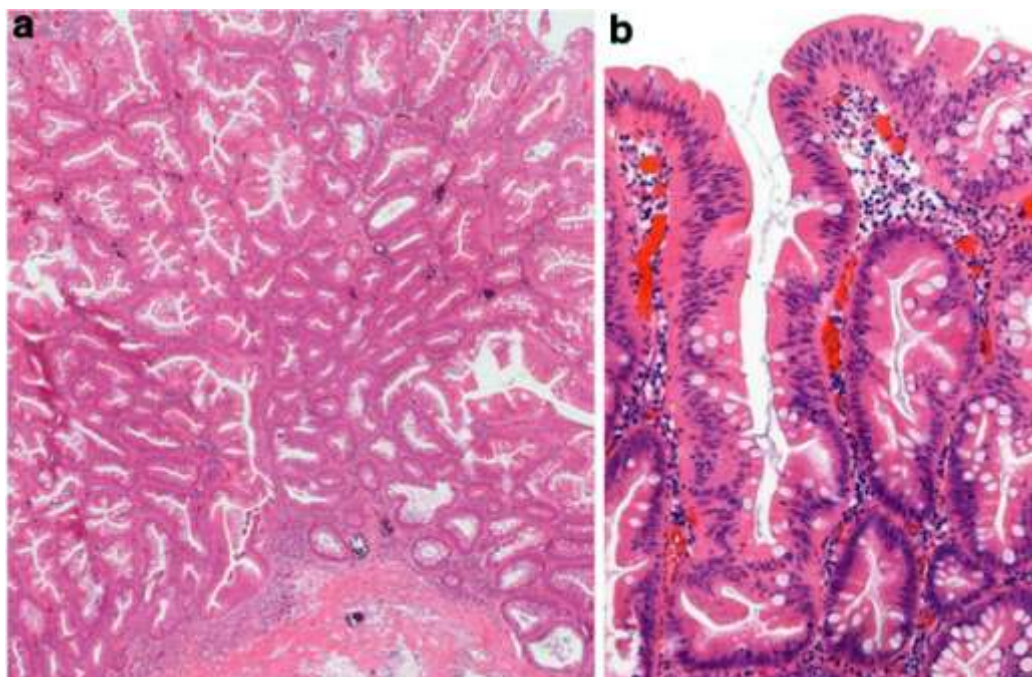


Рис. 2. Традиционная зубчатая аденома: а. полиповидная неоплазия с зубчатым паттерном, эозинофильной цитоплазмой и клеточной атипией/дисплазией I ст. ($\times 2.5$); б. Эозинофильная цитоплазма, везикулярные и слоистые ядра ($\times 10$).

Таблица 2. Характерные особенности традиционной зубчатой аденомы

- Локализация: чаще в левой половине ободочной кишки и прямая кишка
 - Полиповидная форма
- Микроскопически:
- Дисплазия/внутриэпителиальная неоплазия
 - Диффузная эозинофилия цитоплазмы
 - ЭКО (эктопические крипт-образования)
 - Примечательная зубчатость

Нитевидные зубчатые аденомы с пальцевидными выступами и рельефной зубчатостью являются нетипичным вариантом ТЗА с сопоставимыми паттернами окрашивания для гена MGMT, исправляющих последовательность нуклеотидов протеинов, β -катенина, антигена Ki-67, и белка p53. Они демонстрируют предрасположенность к прямой кишке [33].

Зубчатая аденома на широком основании (SSA – sessile serrated adenoma)

С частотой 15-20% SSA является второй наиболее распространенной формой зубчатых полипов. Макроскопически SSA плоского или слегка приподнятого типа, обычно >5 mm в диаметре и локализуются в правой половине ободочной кишки. Микроскопические отличительные черты SSA заключаются в сверхзубчатости и дилатации крипт (с уменьшением стромы и тесным расположением расширенных крипт) с T- или L-образной формой ветвления в основании крипт. Мышечная пластинка слизистой оболочки выглядит тоньше, чем в норме, а инвертированные крипты можно обнаружить под мышечной пластинкой слизистой (т.н. псевдоинвазия). Другими характерными признаками SSA является наличие зрелых бокаловидных клеток в базальной части крипт, наличие пролиферации в средней трети крипты и выявление слегка увеличенных везикулярных ядер с ядрышками [12, 14] (Рис. 3; Табл. 3).

Согласно консенсусу, четыремя наиболее важными диагностическими признаками SSA являются:

- сверхзубчатость/зубчатость в нижней трети крипт (с или без ветвления);
- T- или L-образной формы крипты над мышечной пластинкой слизистой;
- инвертированные крипты (псевдоинвазия) под мышечной пластинкой слизистой;
- столбчатая дилатация в нижней трети крипт (с или без слизи)¹

¹ Комментарий: Многофакторный анализ 212 зубчатых поражений показал, что наличие бокаловидных клеток в основании крипт оказалось важной отличительной особенностью SSA при отличении от ГП [34].

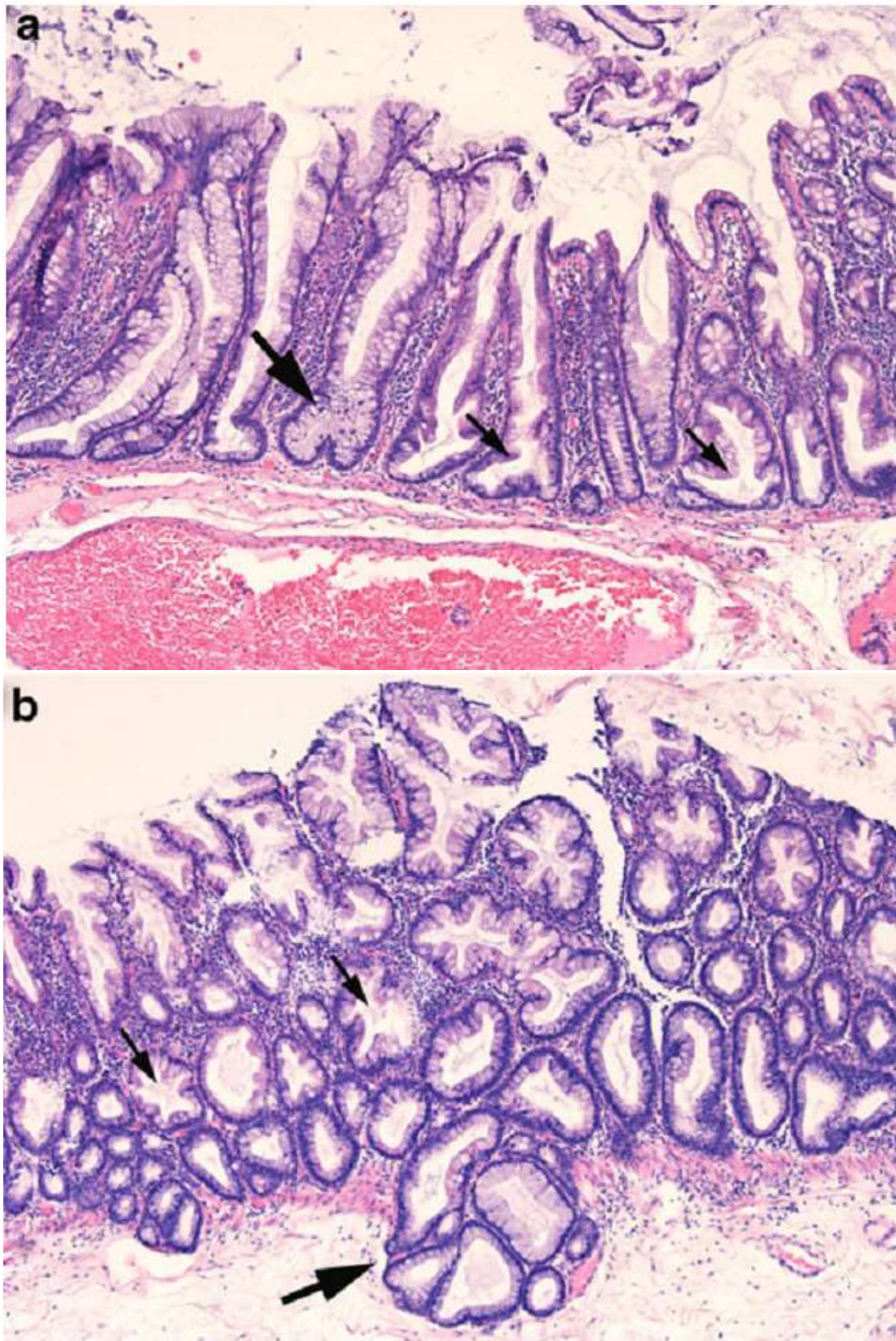


Рис. 3. Зубчатая аденома на широком основании (SSA): а. Разветвлённые крипты (жирная стрелка), Т- и L-образная форма оснований крипт (тонкие стрелки) и столбчатое расширение крипт ($\times 2.5$); б. Зубчатость, достигающая нижней трети крипт (тонкие стрелки), инвертированные крипты под мышечной пластинкой слизистой оболочки (жирная стрелка), ($\times 2.5$) (с разрешения PD. Dr. M. Vieth).

Таблица 3. Характерные особенности зубчатых аденом на широком основании (решающие критерии диагностики напечатаны курсивом)

- Локализация: правая половина ободочной кишки
 - Широкое основание
 - Диаметр >5 мм
- Микроскопически:
- Сверхзубчатость, зубчатость в нижней трети крипт с или без разветвления крипт
 - Т- или L-образной формы крипты над мышечной пластинкой слизистой
 - Инвертированные крипты (псевдоинвазия) под мышечной пластинкой слизистой
 - Столбчатая дилатация в нижней трети крипт (с или без наличия слизи)
- Дополнительно:
- Смещение зоны пролиферации в среднюю треть крипт
 - Везикулярные ядра с ядрышками
 - Зрелые бокаловидные клетки в базальной части крипт

На сегодняшний день отсутствуют количественные критерии для диагностики SSA, потому что зубчатые аденомы на широком основании обладают многосложной структурой, служащей ориентиром для диагностики. В силу прагматических причин, согласительная группа предполагает, что два из четырёх наиболее важных диагностических признаков должны присутствовать, по крайней мере, в двух различных криптах, чтобы гарантировать диагностику SSA. Эти крипты не должны соседствовать друг с другом. Данными диагностическими критериями необходимо также пользоваться в отношении аппендикса. Этот прагматичный подход к диагностике зубчатых аденом на широком основании использован членами согласительной рабочей группы с хорошей согласованностью заключений различных исследователей, но конечно должен быть подтверждён будущими проспективными исследованиями.

Существует некая полемика по поводу использования MUC6-окрашивания, которое было продемонстрировано в ряде исследований [35] для отличия гиперпластического полипа (MUC6-негативный) от SSA (MUC6-позитивная). Более поздние анализы показали относительно высокую специфичность (82%), но относительно низкую чувствительность к MUC6-экспрессии в зубчатых аденомах на широком основании [36]. По этой причине согласительная группа не рекомендует ген MUC6 в качестве диагностического инструмента для дифференциальной диагностики гиперпластического полипа и SSA.

Весьма важной для диагностики SSA является возможность оценить базальную слизистую оболочку, поэтому, когда базальные части поражения

отсутствуют, рекомендовано использовать термин зубчатый полип на широком основании (SSP – sessile serrated polyp). В протоколе патоморфологического исследования необходимо представить обсуждение дифференциального диагноза и объяснение, по какой причине не мог быть определён точный диагноз. Применение термина зубчатый полип на широком основании, тем не менее, нужно ограничить случаями, в которых базальная слизистая не попала в препарат, а использовать смутную, нечёткую формулировку диагноза типа “wastebasket diagnosis” не следует.

Как уже упоминалось, в последних обзорах зубчатые аденомы на широком основании также называют зубчатыми поражениями на широком основании. Этот новый термин объясняется авторами тем, что интраэпителиальная неоплазия (*т.е. дисплазия – прим. перев.*) отсутствует в зубчатой аденоме на широком основании (SSA), поэтому термин аденома является неадекватным для этого образования [14]. Термин «поражение» был создан в первую очередь для макроскопического проявления и может быть полезен для эндоскопии, но мы бы хотели выразить некоторые сомнения в правомерности термина «зубчатое поражение на широком основании» для микроскопической диагностики, поскольку он оставляет большие возможности для интерпретации. Вопрос, какой из двух терминов – зубчатая аденома на широком основании (SSA) или зубчатое поражение на широком основании (SSL) – будет превалировать на национальном и международном уровнях, по-прежнему открыт. Согласительная конференция рекомендует использовать термин SSA, который включён в последнее руководство German S3 по диагностике и лечению колоректального рака [20].

Ещё одним спорным вопросом в диагностике и номенклатуре являются зубчатые аденомы на широком основании с интраэпителиальной неоплазией (*т.е. с дисплазией – прим. перев.*) (Рис. 4). Недавно аденомоподобная интраэпителиальная неоплазия (обычно от поверхности к основанию) была отличена от зубчатой дисплазии (зубчатый тип), которая возникает нерегулярно (в большинстве случаев от основания к поверхности) в зубчатых аденомах на широком основании (Рис. 4). В международной литературе пользуются термином «смешанный полип» для зубчатых аденом на широком основании с интраэпителиальной неоплазией (*т.е. с дисплазией – прим. перев.*). По мнению консенсусной группы, это может привести к вводящему в заблуждение смешению терминов, которое игнорирует злокачественный потенциалом SSA с «зубчатой дисплазией». Соответственно, рекомендуется временно классифицировать эту группу как «SSA с дисплазией/интраэпителиальной неоплазией» (либо интраэпителиальной неоплазией низкой степени или интраэпителиальной неоплазией высокой степени). Этот термин предоставляет чёткое отличие от смешанных полипов с аденомоподобной интраэпителиальной неоплазией, которое может быть

важно по причине различного биологического поведения этих двух поражений.

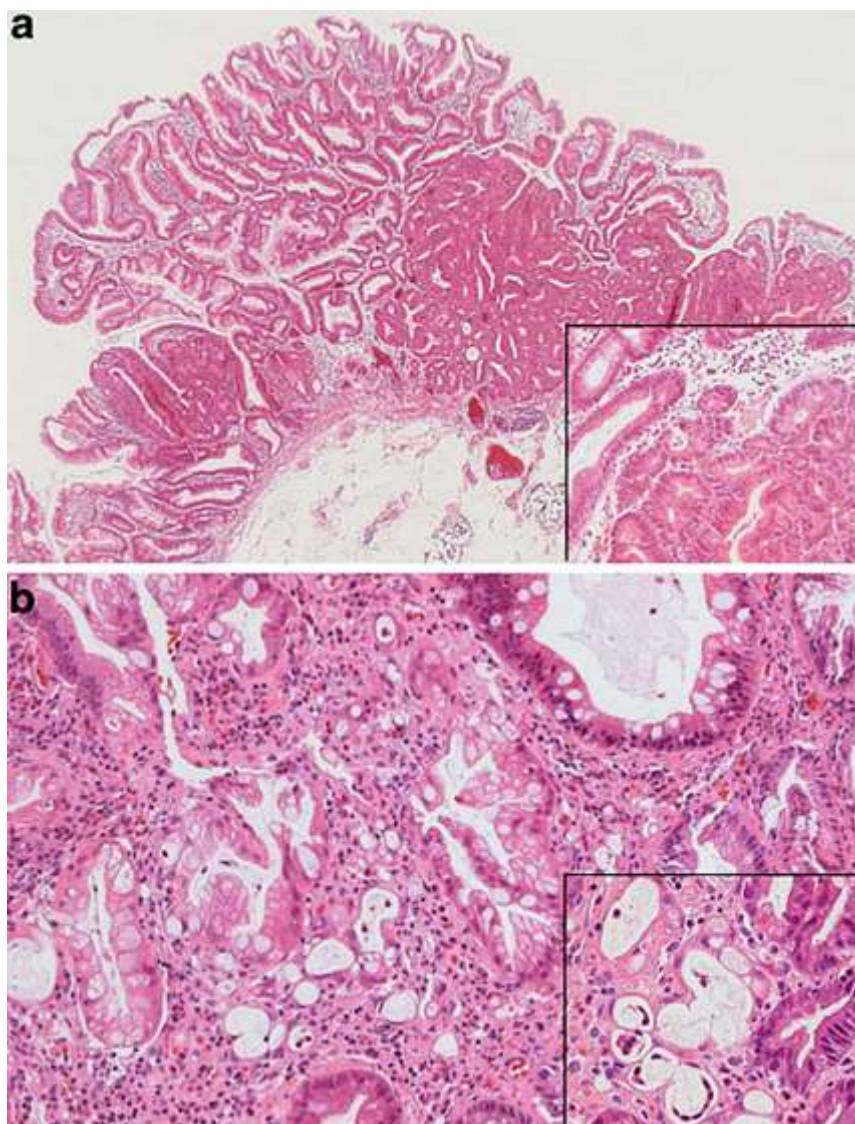


Рис. 4. SSA с зубчатой интраэпителиальной неоплазией (ИЭН): а. ИЭН высокой степени с формацией железа в железе и морфологией «от основания к поверхности» ($\times 1.25$, Вставка $\times 10$); б. ИЭН с частично муцинозной и частично перстневидно-клеточной дифференцировкой ($\times 10$, Вставка $\times 40$).

Смешанный полип

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, смешанные полипы являются комбинациями обычных (тубулярных, тубуло-ворсинчатых и ворсинчатых) аденом с различной степенью ИЭН (обычно с морфологией от поверхности к основанию) и зубчатых поражений. Ранее эти поражения расценивались как коллизионные опухоли (Рис. 5).

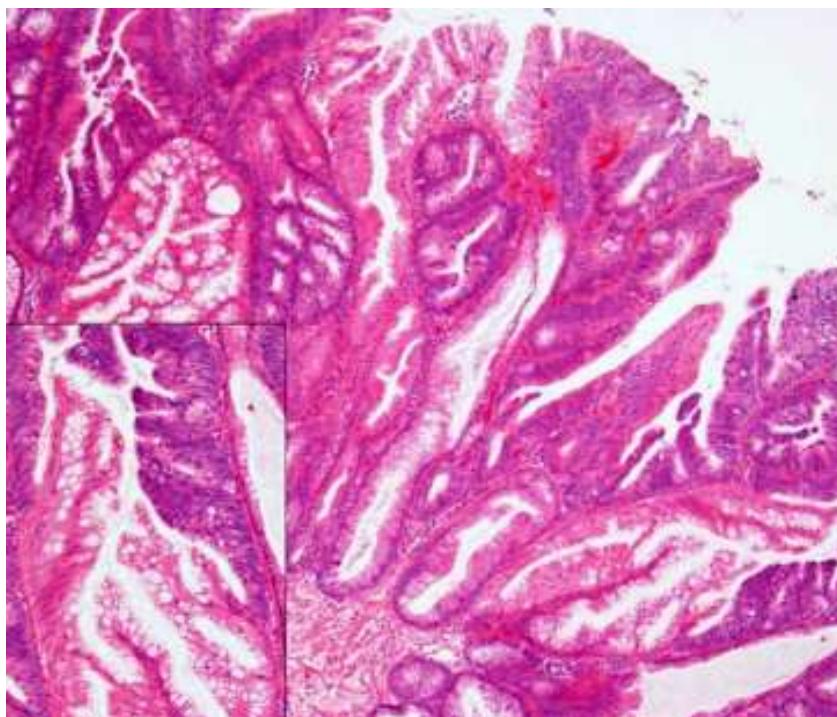


Рис. 5. Тубулярная аденома с ИЭН (дисплазией) высокой степени и SSA (смешанный полип) ($\times 4$, Вставка $\times 20$).

Термин смешанный полип полностью утрачивает ориентир на изначально присущую ИЭН (дисплазию), поэтому рассматривается согласительной группой, как потенциально вводящий в заблуждение, потому что не раскрывает надлежащим образом преинвазивный характер этих поражений. Тем не менее, термин «смешанный полип» определен и применяется на международном уровне, поэтому им следует пользоваться для этих поражений в патоморфологических протоколах. Рекомендуется, однако, сначала описывать компоненты «смешанного полипа», а затем заключать термин «смешанный полип» в круглые скобки (например, зубчатая на широком основании и тубуло-ворсинчатая аденома (смешанный полип) с дисплазией низкой степени).

Существуют различные формы смешанных полипов в соответствии с их компонентами:

- SSA и традиционная зубчатая аденома (ТЗА)
- SSA и обычная аденома
- ТЗА и обычная аденома,
- и, как редкое сочетание: гиперпластический полип и обычная аденома.

Каждую из этих форм надлежит диагностировать с детализацией степени ИЭН (дисплазии): (смешанный полип) с дисплазией низкой степени или дисплазией высокой степени. Следующие термины, однако,

использовать не следует: «зубчатый полип с атипичной пролиферацией», «пилообразный полип» и «SSA и ГП (смешанный полип)».

Клиническое течение и значимость

SSA, ТЗА и смешанные полипы должны быть полностью удалены.

При описании мукозэктомий, выполненных для удаления SSA, ТЗА или гиперпластических полипов, микроскопический диагноз должен включать статус резекции. В случае неполной резекции или невозможности оценки патоморфологом статуса резекции (вследствие техники резекции по частям), патоморфолог должен порекомендовать контрольную эндоскопию, чтобы убедиться в полном удалении. Эндоскопическое наблюдение должно осуществляться, как это указано в последнем руководстве German S3 «Колоректальная Карцинома» (Табл. 4). Типичные гиперпластические полипы прямой кишки не связаны с риском малигнизации. В этом случае нет необходимости в детальном описании статуса резекции и последующем эндоскопическом наблюдении.

Таблица 4. Зубчатые полипы – рекомендации по последующему наблюдению согласно немецкому руководству S3 «Колоректальный рак» [20]

Диагноз	Риск малигнизации	Интервал для контроля
ГП	Нет	Нет показаний для наблюдения
SSA	Имеется, степень риска неизвестна	3 года
ТЗА	Имеется, такой же высокий, как у классической аденомы, возможно выше	3 года
Смешанный полип	Имеется	3 года

Указанные интервалы контроля применяются к полностью удаленным поражениям. В случае неполного удаления или технике удаления по частям, контрольное эндоскопическое обследование и биопсия должны проводиться через 2-6 месяцев.

Помня об ограниченных знаниях о биологическом поведении зубчатых поражений, мы должны увеличить наши усилия по выявлению и накоплению случаев с правильным клиническим наблюдением, которые могут быть изучены для оценки злокачественного потенциала этих новообразований.

Ссылки на литературу (см. в оригинальной статье)