



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЗУБЧАТОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ *

Нечипай А. М., Шишин К. В., Зобнина М. В., Черкасова Л. М., Кривоусков В. А.
ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ,
ГБУЗ МКНЦ ДЗМ г. Москвы
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
ГКБ № 57

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

SERRATED COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Nechipay A. M., Shishin K. V., Zobnina M. V., Cherkasova L. M., Krivopuskov V. A.
Polyclinic № 1 of the Business Administration for the President of the Russian Federation
Moscow Clinical Research Center
Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Municipal Hospital № 57

Андрей Михайлович Нечипай — д.м.н., проф., зав. кафедрой эндоскопии, ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
Шишин Кирилл Вячеславович — д.м.н., зав. отделением оперативной эндоскопии, ГБУЗ МКНЦ ДЗМ г. Москвы
Зобнина Мария Владимировна — врач-эндоскопист, ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ,
Черкасова Лилия Михайловна — зав. отделением эндоскопических методов диагностики и лечения, ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ
Кривоусков Василий Александрович — врач-патоморфолог, ГКБ № 57

Зобнина Мария Владимировна
Zobnina Maria V.
dudka-m@mail.ru

Резюме

Цель: Описать клинический случай эндоскопической диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки. Показать основные морфологические и генетические характеристики опухолей данного типа, определить тактику ведения пациентов с данной патологией.

Заключение: С 2010 года зубчатые неоплазии по праву относятся к предопухолевым изменениям. В 10–15% случаев они являются предшественниками спорадического колоректального рака (КРР), развивающегося по альтернативному — зубчатому пути. Данный тип опухоли получил название — зубчатая аденокарцинома. Злокачественные образования, возникающие на фоне зубчатых неоплазий, имеют определенные микроскопические и генетические признаки, что позволяет провести их дифференциальную диагностику с КРР, который развивается в результате малигнизации типичных аденом. Зубчатые аденокарциномы, в отличие от типичного КРР, характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), имеют положительный CIMP фенотип (CpG island methylator phenotype, CIMP+), наличие последнего позволяет провести дифференциальную диагностику с опухолями при синдроме Линча. Присутствие в опухоли микросателлитной нестабильности ассоциировано с целым рядом клинически значимых признаков. КРР с микросателлитной нестабильностью имеет относительно благоприятный прогноз, так как высокая частота соматических мутаций способствует иммуногенности опухоли. Кроме того, данный тип образований чаще отвечает на терапию с применением фторпиримидинов, ввиду того, что характеризуется сниженной способностью к компенсации повреждений ДНК.

Ключевые слова: колоректальный рак, зубчатая аденокарцинома, микросателлитная нестабильность.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 47–50

Summary

The aim. To present a clinical case of serrated colon adenocarcinoma. To demonstrate morphological and genetic features of these tumors and to determine their clinical management.

Key points. Described case shows diagnostics of serrated colon adenocarcinoma. A 67-year-old woman presented for colonoscopy because of long constipation besides abdominal pain and distention have appeared recently. Colonoscopy was performed and she was found to have a 3.0x3.0-cm tumor next to hepatic flexure and pedunculated 1.2x0.7 cm polyp in sigmoid colon (type Ip according to Paris classification). Endoscopic biopsies of these lesions were consistent with serrated adenocarcinoma and tubulovillous adenoma with foci of severe dysplasia. Additional diagnostic methods revealed no distant metastases. Patient was underwent right hemicolectomy with D3 lymphodissection, lesion in sigmoid colon was removed using snare with electrocautery. Final pathology revealed no residual tissue in margins and no malignant cells in removed lymph nodes. Genetic diagnostics by PCR found high level of microsatellite instability and positive CpG island methylator phenotype (CIMP+) in tumor tissue.

Conclusions. According to WHO classification serrated lesion are considered to have malignant potential. They serve as the precursors for approximately 10% to 15% of sporadic colorectal cancer developed through the serrated pathway. These tumors were named serrated adenocarcinoma and had special morphological criteria that allow us to differentiate them with colorectal adenocarcinomas developed through the traditional pathway. Serrated adenocarcinoma has high level of microsatellite instability and positive CpG island methylator phenotype (CIMP+). Presence of microsatellite instability in tumor determines its more favorable prognosis because of tumor immunogenicity. Besides this type of cancer is more often responding to therapy with fluoropyrimidines.

Keywords: Colorectal cancer, serrated adenocarcinoma, microsatellite instability

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 47–50

Колоректальный рак (КРР) — злокачественная эпителиальная опухоль, по распространённости в России занимает второе место среди онкологических заболеваний. В 2009 году в нашей стране зарегистрировано 32 334 новых случаев рака ободочной кишки и 25 029 случая рака прямой кишки. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак ободочной кишки занимает 5-е место (5,5%), женского населения — 4-е место (6,9%), а рак прямой кишки — 6-е (5,0%) и 8-е места (4,7%) соответственно.

Отмечается тенденция к значительному росту заболеваемости КРР: прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2004 года по 2009 год составил 11,3%; раком прямой кишки — 9,9%.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований КРР также занимает второе место (после рака лёгкого).

Смертность от рака ободочной кишки в России с 2004 года по 2009 год увеличилась на 2% у мужчин и на 2,7% у женщин [1]. Рост данных показателей, на наш взгляд, связан прежде всего с отсутствием соответствующей федеральной скрининговой программы, а также с неосведомленностью медицинских работников в современных представлениях о толстокишечном канцерогенезе и предопухолевых изменениях слизистой оболочки толстой кишки. К последним (по рекомендациям ВОЗ от 2010 года), кроме типичных аденом относятся также все «представители» группы так называемых зубчатых образований: гиперпластические полипы (ГП), зубчатые образования на широком основании (или сидячие зубчатые образования — СЗО), традиционные зубчатые аденомы (ТЗА) [3, 9].

По данным литературы предшественниками sporadического КРР в 60% случаев являются типичные аденомы, 30% раков толстой кишки развиваются на фоне зубчатых неоплазий, 10% составляют моногенетические наследственные формы рака толстой кишки [2, 20].

В настоящее время КРР рассматривается, как гетерогенная группа опухолей с различающимися механизмами канцерогенеза, макро- и микроскопическими характеристиками, а также с различным прогнозом пятилетней выживаемости [4, 6, 21].

Пути развития рака толстой кишки можно условно подразделить на хромосомно нестабильный, характеризующийся грубыми хромосомными нарушениями, и микросателлитно нестабильный путь, характеризующийся нарушением в системе репарации неспаренных оснований ДНК [11]. По пути хромосомной нестабильности, на фоне типичных аденом, в результате хромосомных амплификаций, трансформаций и потери гетерозиготности, развивается большинство sporadических злокачественных опухолей толстой кишки. [2, 4, 6]. Вследствие активации второго (микросателлитно нестабильного) пути возникает развивающийся из зубчатых образований рак толстой кишки, а также множественные опухоли при синдроме Линча [5, 6, 12]. КРР, развившийся в результате малигнизации зубчатых неоплазий, получил название «зубчатая аденокарцинома». Следует отметить, что микросателлитная нестабильность при синдроме Линча характеризуется появлением инактивирующих герминальных мутаций в генах, кодирующих белки системы репарации неспаренных оснований ДНК, в то время как при зубчатой аденокарциноме такая нестабильность — обусловлена избыточным метилированием так называемых CpG островков

Основные характеристики зубчатой аденокарциномы

Таблица 1.

Основные характеристики зубчатой аденокарциномы	
Генетические характеристики	MSI-H, CIMP+
Микроскопические характеристики	Папиллярно-криброзное строение опухоли, выраженный ядерный полиморфизм с наличием ядрышек и большого количества митозов, участки со слизееобразованием, прилегающая к опухоли слизистая оболочка с зубчатым рельефом эпителия крипт
Макроскопические характеристики	Правосторонняя локализация (94%), II-О тип ямочного рисунка по периферии образования (по T. Kimura)

(CpG island methylator phenotype, CIMP). Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК [4, 5, 6, 10, 14].

Мы имеем возможность представить клинический случай диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки и на его примере проиллюстрировать основные морфологические и генетические характеристики опухолей данного типа.

Пациентка А. 69 лет в течение 30 лет страдает запорами, по поводу чего самостоятельно длительное время принимала Сеннозиды А и В. В ноябре 2014 года появились жалобы на вздутие живота и ноющие боли по ходу толстой кишки. В декабре 2014 года впервые обратилась в отделение эндоскопии ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ для проведения диагностической колоноскопии.

При эндоскопическом осмотре слизистая оболочка левых отделов толстой кишки розовая, блестящая, сосудистый рисунок регулярный, четко прослеживается. В правых отделах слизистая оболочка пестрая, с коричневым оттенком. В проксимальной части поперечной ободочной кишки (на границе с печеночным изгибом) визуализируется утолщенная, мелкобугристая складка слизистой оболочки. При подтягивании ее биопсийными щипцами, за складкой определяется экзофитное опухолевое образование неправильной формы, розового цвета, размерами 3.0х3.0 см. Поверхность образования покрыта налетом фибрина. Произведено отмывание слизистой оболочки раствором эспумизана с ацетилцистеином. При детальном осмотре слизистой оболочки в режиме NBI + DF тип рисунка поверхности в центре образования не определяется, по периферии визуализируются единичные расширенные ямки (II-О тип по T. Kimura), что с наибольшей долей вероятности соответствует зубчатому образованию [7]. При инструментальной пальпации образование плотной консистенции, смещаемое относительно подлежащих слоев кишечной стенки. Биопсия № 1. При биопсии ткань фрагментируется, умеренно кровотоцит (рис. 1).

Кроме того, в дистальной трети сигмовидной кишки (ближе к ректо-сигмоидному изгибу) визуализируется полиповидное образование неправильной формы, розового цвета, размерами 1.2х0.7 см на ножке длиной до 1.0 см, которая представлена неизменной слизистой оболочкой (Ir тип по Парижской классификации). При детальном осмотре в режиме NBI + DF (рис. 2) определяется III и IV типы ямочного рисунка по классификации S. Kudo [8]. Биопсия № 2.

Результаты морфологического исследования № 1 (биоптаты из образования поперечно-ободочной

кишки): в двух из пяти кусочков слизистой оболочки толстой кишки определяется рост опухоли папиллярного/криброзного строения, представленной клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, содержащими крупные полиморфные (преимущественно округлой/овальной формы) ядра с ядрышками и большим количеством митозов. В остальных трех кусочках слизистой оболочки толстой кишки — картина сидячего зубчатого образования (рис.3).

Заключение: умеренно дифференцированная зубчатая аденокарцинома.

Результаты морфологического исследования № 2 (биоптаты из образования сигмовидной кишки): фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с железами тубулярного/виллезного строения, состоящие из клеток с гиперхромными полиморфными вытянутыми ядрами с участками потери ориентации к базальной мембране (рис. 4). Заключение: Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией тяжелой степени.

По результатам морфологического исследования биопсийного материала установлен диагноз:

1. Зубчатая, умеренно дифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки.
2. Тубуло-ворсинчатая аденома сигмовидной кишки с фокусами тяжелой дисплазии.

С целью тотальной биопсии выполнена полипэктомия образования в сигмовидной кишке путем петлевой электроэксцизии. При морфологическом исследовании удаленного образования — картина тубуло-ворсинчатой аденомы с тяжелой степенью дисплазии; сосудисто-фиброзная ножка без признаков инвазивного роста.

По результатам дополнительных методов обследования данных за наличие отдаленных метастазов не получено.

По поводу доказанной аденокарциномы поперечно-ободочной кишки проведено хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3.

При гистологическом исследовании операционного материала в стенке толстой кишки обнаружены разрастания зубчатой, умеренно дифференцированной аденокарциномы с фокусами внеклеточного слизееобразования, растущей в слизистой оболочке и подслизистом слое с начальными признаками инвазии внутреннего слоя мышечной оболочки толстой кишки. В краях резекции без признаков опухолевого роста. В 8 удаленных лимфатических узлах элементов опухолевого роста нет.

Послеоперационный период протекал гладко. *Заключительный диагноз:* 1. Рак печеночного изгиба ободочной кишки T2N0M0 [IIa ст.].

Состояние после правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3. 2. Тубуло-ворсинчатая аденома сигмовидной кишки с тяжелой степенью дисплазии. Состояние после эндоскопической полипэктомии.

Проведено молекулярно-генетическое исследование операционного материала. Методом ПЦР в тканях удаленной опухоли выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), а также положительный CIMP статус (CIMP+, гиперметилирование участка гена MLH1). Обобщение результатов всех методов исследования, позволило выделить основные критерии диагностики зубчатых аденокарцином толстой кишки [7, 17, 18] (табл. 1).

Резюме: Злокачественные образования, возникающие на фоне зубчатых неоплазий, имеют определенные микроскопические и генетические признаки, что позволяет провести их дифференциальную диагностику с аденокарциномами, которые развиваются в результате малигнизации типичных аденом, а также с опухолями при синдроме Линча.

Зубчатые аденокарциномы характеризуются более высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), чем опухоли при синдроме Линча, но, в отличие от последних, имеют положительный CIMP статус (CpG island methylator

phenotype, CIMP+) [12, 14]. КРР, развивающийся на фоне типичных аденом, является, как правило, микросателлитно стабильным.

Присутствие в опухолях микросателлитной нестабильности ассоциировано с целым рядом клинически значимых признаков: правосторонняя локализация опухоли, относительно благоприятный прогноз (так как высокая частота соматических мутаций способствует иммуногенности опухоли). Кроме того, наличие микросателлитной нестабильности (МСН) влияет на выбор схемы адъювантной ПХТ. По данным литературы у пациентов со второй стадией заболевания при риске метастазирования и наличии в опухоли МСН предпочтительнее назначать комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX, XELOX), чем монотерапию фторпиримидинами. При МСН опухолях можно назначать как фторпиримидины в монорежиме, так и комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина.[13, 16].

Таким образом, определение МСН показано не только у пациентов при подозрении на синдром Линча [15], а также у пациентов с правосторонней локализацией опухоли и наличием микроскопических характеристик, соответствующих зубчатой аденокарциноме, что в дальнейшем будет способствовать правильному выбору тактики ведения пациентов с данной патологией [13, 16, 19].

Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2011, т. 22, № 3 (85) (прил. 1).
2. Davidov M. I., Aksel E. M. Journal of Russian Cancer Research Center named N.N. Blokhin, 2011, t. 22, № 3 (85) (suppl. 1).
3. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология, 2009, 3–12, С.19–26;
4. Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Role of microsatellite instability in colon cancer. Oncological Coloproctology, 2009, vol. 3–12, pp.19–26
5. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours), World Health Organization; (October 2010).
6. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 1990, Vol. 61, pp. 759–767.
7. Fogt F., Brien T., Brown C. A. et al. Genetic alterations in serrated adenomas. Comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps. Hum. Pathol, 2002, Vol. 33, pp. 87–91.
8. Snover D. C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum. Pathol, 2011, Vol. 42, pp. 1–10.
9. Kimura T., Yamamoto E., Yamano H. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. Am. J. Gastroenterol, 2012, Vol. 107, pp. 460–469.
10. Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest. Endosc, 1996, Vol. 44, pp. 8–14.
11. Jass J. R. Serrated adenoma of the colorectum. Curr. Diagn. Pathol, 2002, Vol. 8, pp. 42–49.
12. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. J Biol Chem 2006; 281:30305–9.
13. Zaanen A., Meunier K., Sangar F. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. Cell Oncol 2011, Vol. 34(3), pp. 155–76.
14. Umar A., Boland C. R., Terdinam J. P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst, 2004, Vol. 96, pp. 261–8.
15. Warusavitarne J., Schnitzler M. The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. Int J Colorectal Dis, 2007, Vol. 22(7), pp. 739–48.
16. Ogino S., Nosho K., Kirkner G. J. et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. Gut, 2009; Vol. 58, pp. 90–6.
17. Vasen H. F., Möslin G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet, 2007, Vol. 44(6), pp. 353–62.
18. Peltomäki P. Lynch syndrome genes. Fam Cancer, 2005, Vol. 4(3), pp. 227–32.
19. Storojeva I., Boulay J. L., Heinemann K. et al. Prognostic and predictive relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. Oncol Rep, 2005, Vol. 14(1), pp. 241–9.
20. Berkeley N., Dora Lam-Himlin, Arnold M. A. et al. The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. Gastrointest. Endosc, 2013, Vol. 77, pp. 3.
21. Oka S., Tanaka S., Hiyama T. et al. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. Gastrointest. Endosc, 2004, Vol. 59, pp. 213–219.
22. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. Gastrointestinal Endoscopy, 2013, Vol. 77, pp. 6.

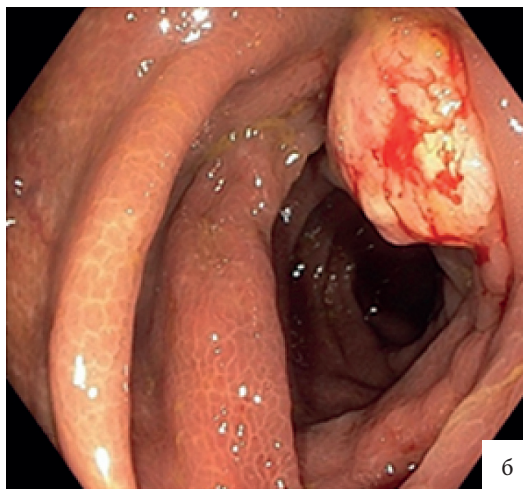
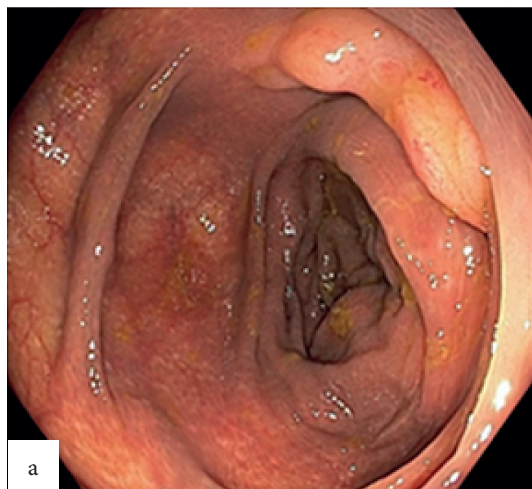


Рисунок 1.
Пациентка А. 69 лет.
Иллюстрация новообразования проксимальной части поперечно-ободочной кишки (эндофото): зубчатая аденокарцинома толстой кишки (эндоскопический осмотр в белом свете):
а — утолщенная складка;
б — экзофитная опухоль;
в — П-О тип ямочного рисунка по периферии образования

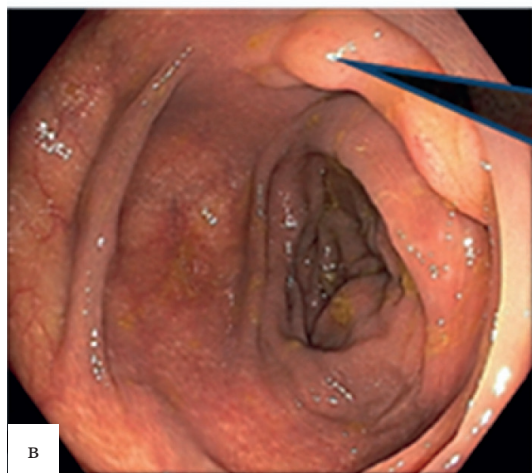


Рисунок 2.

То же наблюдение. Иллюстрация полиповидного образования сигмовидной кишки (эндифото): а — эндоскопический осмотр в белом свете, б — осмотр в режиме NBI+DF

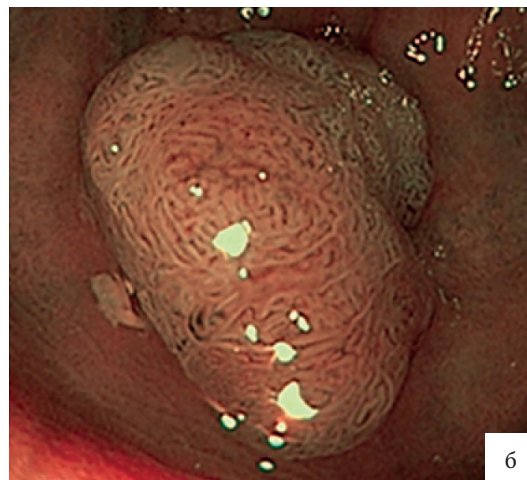
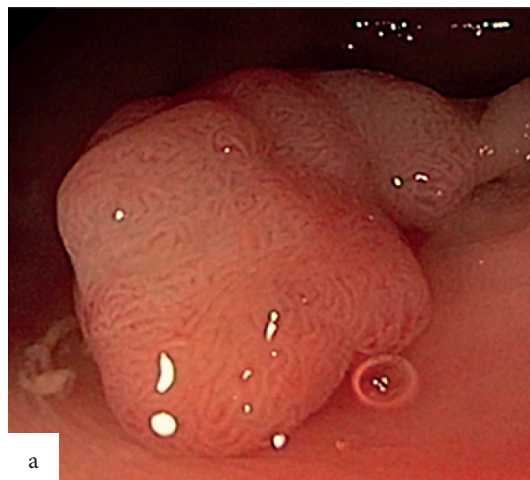


Рисунок 3.

То же наблюдение. Зубчатая аденокарцинома толстой кишки (микрофото). Морфологические признаки: а — прилегающая к опухоли слизистая оболочка толстой кишки с зубчатым рельефом эпителия крипт ($\times 10$), б — папиллярная опухоль, малое увеличение ($\times 5$), в — сформированные истинные и псевдопапиллярные структуры, формирующие кривозные фигуры ($\times 20$), г — выраженный ядерный полиморфизм с наличием ядрышек и большого количества митозов ($\times 20$).

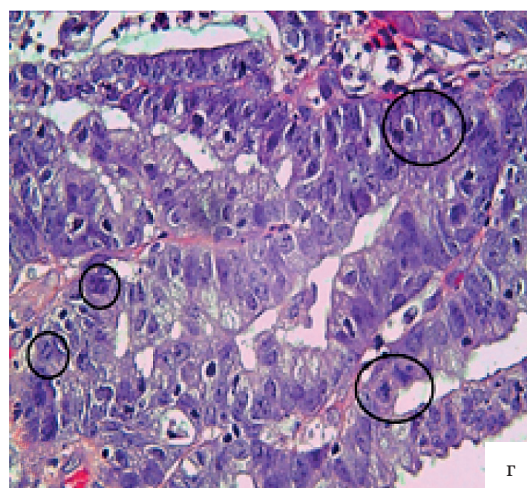
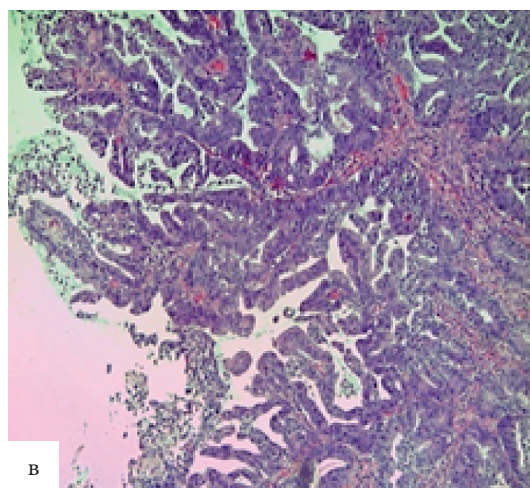
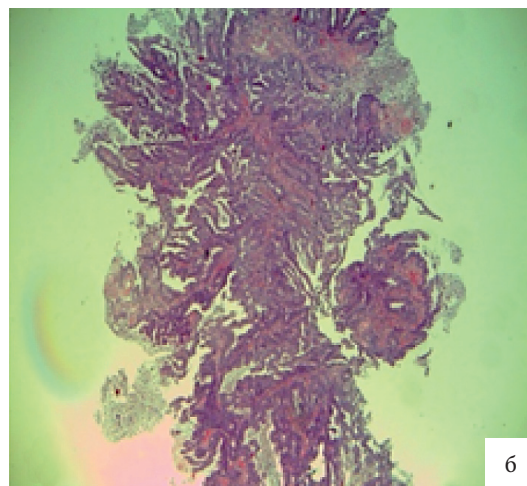
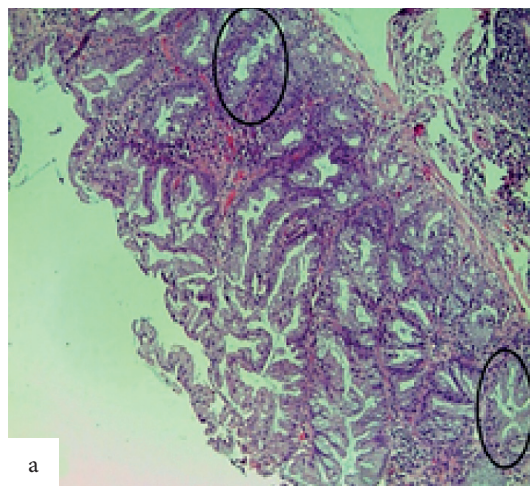


Рисунок 4.

То же наблюдение. Тубуло-ворсинчатая аденома с фокусами тяжелой дисплазии эпителия (микрофото, $\times 10$). Морфологические признаки: железы тубулярного/виллезного строения, состоящие из клеток с гиперхромными вытянутыми ядрами с участками потери ориентации к базальной мембране.

