

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАННЕГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Никишаев В.И., Патий А.Р. *, Тумак И.Н. **, Коляда И.А. **

Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Украина
Николаевская центральная районная больница, Львовская область, Украина*
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина**

The Endoscopic Diagnostics of Early Colorectal Cancer

V.I. Nikishaev, A.R. Patiy*, I.N. Tumak**, I.A. Kolyada**

Kiev Municipal Clinical Emergency Hospital, Ukraine
Nikolaev` Central Regional Hospital, Lvov district, Ukraine*
Lvov` National Medical University named by Danila Galitskiy, Ukraine**

Received: October 19, 2011
Accepted: December 4, 2011

Адреса для кореспонденції:

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги
вул. Братиславська, 3
Київ, 02660, Україна
тел.: +38-044-518-27-16
e-mail: nikishaev@endoscopy.com.ua

Выявление и последующее эндоскопическое удаление колоректальных опухолей, включая аденоматозные полипы и ранние раки, улучшило результаты лечения колоректального рака в развитых странах (и особенно в Японии), основанного на концепции последовательного развития рака из аденоматозного полипа [32]. В данное время признается фактически социальная важность скрининговой колоноскопии и полипэктомии, поскольку колоректальный рак занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от рака в мире. С каждым годом эти цифры увеличиваются. По данным международного агентства по изучению рака (IARC) в 2000 году в мире колоректальным раком заболело 950 000, а умерло 500 000 человек, в 2002 году — 1 023 152 и 528 978 соответственно, а в 2008 году 1 233 711 и 608 644 человек соответственно. В Украине также отмечается рост заболеваемости и смертности от этого заболевания.

Исследования, проведенные в последнее время, существенно изменили взгляды на развитие колоректального рака, собственно предраковые измене-

ния и состояния. Прежде всего, пересмотру (расширенному толкованию) подвергся традиционный постулат: «рак толстой кишки развивается из аденоматозного полипа с традиционной цепочкой мутаций», который не был способен объяснить значительную часть случаев рака толстой кишки.

Во-первых, благодаря применению современного оборудования (эндоскопия с увеличением в сочетании с хромоэндоскопией и эндоскопия с усилением четкости изображения), эндоскописты показали, что рак может развиваться из неполиповидных и углубленных поражений слизистой. *Во-вторых*, патоморфологи описали довольно широкий спектр зубчатых образований, к которым сегодня относят также гиперпластические полипы (ГП). Неопластическая подгруппа этих образований представляет собой альтернативный путь колоректального канцерогенеза [67]. *В-третьих*, молекулярные биологи определили 3 отдельных типа повреждений генома, комбинация которых формирует несколько альтернативных цепочек мутаций при развитии рака [16,25,56].

Однако, до сих пор имелись различные мнения среди экспертов при определении рака *de novo*, определении высокодифференцированного и низкодифференцированного рака, и соответствующей роли структурных альтераций и клеточной атипии в определении неоплазии. Целью международного симпозиума (февраль 2008, Киото, Япония) явилось принятие консенсуса между экспертами соответствующих дисциплин в отношении роли неполиповидных поражений как предшественников колоректального рака [32].

Влияние колоноскопии на профилактику рака зависит от ее надежности в диагностике колоректальной неоплазии, когда поражение не распространяется за пределы подслизистого слоя и потенциально излечимо. Визуально оценка риска прогрессии заболевания базируется на прогнозировании гистологии по внешнему виду, при этом учитывается как тип (направление) роста, так и строение поверхности поражения, оцениваемое при эндоскопии с увеличением. В целом она включает: различие опухолевых и не опухолевых (не неопластических) образований; идентификацию различных категорий незубчатых и зубчатых поражений; определение локализации поражений в проксимальной или дистальной части толстой кишки, поскольку имеется связь между локализацией и морфологической характеристикой, а так же прогрессией поражения. Результатом работы специалистов была вышедшая, так называемая, «Прагматическая классификация поверхностных колоректальных неопластических поражений» [36], иначе ее можно назвать клинически ориентированной. Эта классификация не затрагивает некоторые особые ситуации, такие как неоплазия при воспалительных заболеваниях кишечника или случаи, являющиеся результатом полипозных синдромов с множественными гамартомами, таких как семейный ювенильный полипоз или синдром Пейтца-Егерса.

Данная работа базируется на знании геномных профилей, ранних стадий колоректального онкогенеза и отдельных категорий поражений, принадлежащих к незубчатым и зубчатым образованиям и путям их развития в рак.

Предлагается стратегия постановки эндоскопического диагноза с прогнозированием гистологического характера образования (до микроскопии препарата) и тактики для колоректальных поражений, имеющих вид поверхностных образований, как зубчатого, так и не зубчатого типа.

Эндоскопическая классификация полиповидных и неполиповидных поверхностных образований — общая характеристика

Предраковые и злокачественные неопластические образования слизистой пищеварительного тракта называют

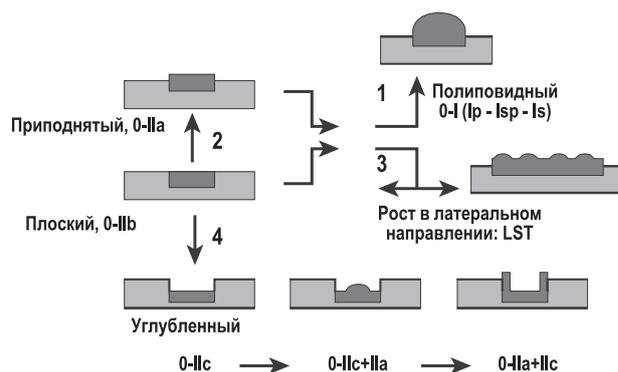


Рис. 1

Модели неопластического роста в толстой кишке:

1. полиповидный рост (вверх);
2. неполиповидный, остается плоским либо слегка приподнятым;
3. по типу LST (латеральный стелющийся рост);
4. неполиповидный углубленный (вниз, в глубину). 0-IIa, 0-IIb могут оставаться стабильными, прогрессировать в полиповидные образования или LST, углубленный подтип 0-IIc прогрессирует в образования смешанного вида 0-IIc+0-IIa и затем 0-IIa+0-IIc — при прогрессировании в глубину поверхность неоплазии может приподниматься.

поверхностными в тех случаях, когда эндоскопические данные указывают на ограничение глубины их распространения слизистой (*mucosa* — «m») или подслизистой (*submucosa* — «sm») оболочками (последнее не относится к пищеводу, там поверхностными считают поражения только слизистой). По морфологическому строению поверхностные злокачественные и незлокачественные образования в слизистой оболочке толстой кишки разделяют на выступающие (полиповидные) и плоские (неполиповидные), в т.ч. углубленные. Морфология таких образований, в принципе, зависит от направления роста пролиферирующих клеток (рис. 1).

Неполиповидные (плоские — *flat*) малые неопластические образования встречаются у человека часто, и некоторые из них могут быстро прогрессировать в рак (малигнизироваться), несмотря на то, что размер их остается небольшим. При отсутствии остаточного аденоматозного строения, такие образования считаются раком «*de novo*». Углубленные образования быстро растут вглубь с более частой инвазией в подслизистый слой, риском быстрой малигнизации. Попытки их эндоскопического удаления требуют применения специальной техники вмешательств — диссекции в подслизистом слое.

Внешний вид при эндоскопическом исследовании поверхностных неопластических образований, описанных японскими эндоскопистами, был классифицирован в подтипы, где подтипу 0 соответствует поверхностная инвазия, а подтипам I-V — раки с инвазией за пределы подслизистого слоя. Парижская классификация 2002 г. подобна японской [72]. Полиповидные образования могут быть на ножке (*pedunculated*, 0-Ip), «сидячими» — на широком основании (*sessile*, 0-Is), или смешанными (0-Isp). Неполиповидные образования разделяют на слегка приподнятые (*slightly elevated*, 0-IIa) (выступают менее чем на 2,5 мм над уровнем слизистой), полностью плоские (*completely flat*, 0-IIb) и слегка углубленные (*slightly depressed*, 0-IIc). Полностью плоские и углубленные обра-

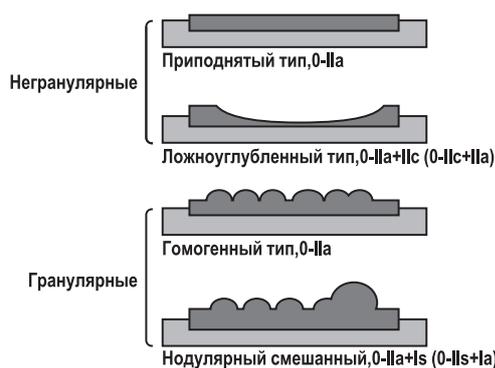


Рис. 2

Варианты образований, распространяющихся в латеральном направлении (LST).

образования в слизистой толстой кишки встречаются редко, тогда как слегка приподнятые образования выявляются чаще. Крайне редки изъязвленные, подрывые (*excavated*, 0-III) поверхностные образования. Особенно важно распознавать слегка углубленные образования (0-IIc), потому, что они часто оказываются инвазивными карциномами, несмотря на малый диаметр. В ходе дальнейшего роста непוליповидные образования, зависимо от начального подтипа (рис. 1), могут трансформироваться в полиповидные, распространяющиеся в латеральном направлении (*laterally spreading tumor*, LST) или углубленные смешанного строения.

Опухоли, распространяющиеся в латеральном направлении (LST), в связи с горизонтальным типом роста, должны далее классифицироваться с учетом их гранулярной или негранулярной, гомогенной или негомогенной структуры. К LST относят образования диаметром не менее 10 мм, притом что выраженного вертикального роста (перпендикулярно поверхности слизистой) не наблюдается. Определение подтипа, согласно Парижской классификации, для таких образований может быть крайне сложным. Некоторые LST-образования можно классифицировать как непוליповидные, относящиеся к подтипам 0-IIa или 0-IIa+IIc, другие — близки к полиповидным (0-Is) или иным подтипам непוליповидных образований. Некоторые негранулярные виды LST-образований называют ложноуглубленными, чтобы подчеркнуть их разницу с простыми углубленными образованиями (0-IIc) (рис. 2).

Геномные профили в колоректальном онкогенезе

Колоректальные неопластические образования являются результатом не единственной мутации или цепочки мутаций, а следствием ряда комбинаций различных типов повреждения генома — как нарушений транскрипции генов, так и эпигенетических альтераций [16,25,56].

Среди генетических альтераций выделяют две взаимоисключающие категории нестабильности. **Хромосомная нестабильность** (*chromosomal instability* — CIN) развивается после инактивирующей мутации гена-супрессора опухоли (APC — *adenomatous polyposis coli*, аденоматозного полипоза кишечника) в 5 хромосоме с разрывом сигнального механизма Wnt и поражения всех или части хромосом. Это приводит к анеуплоидии, потере гетерозиготно-

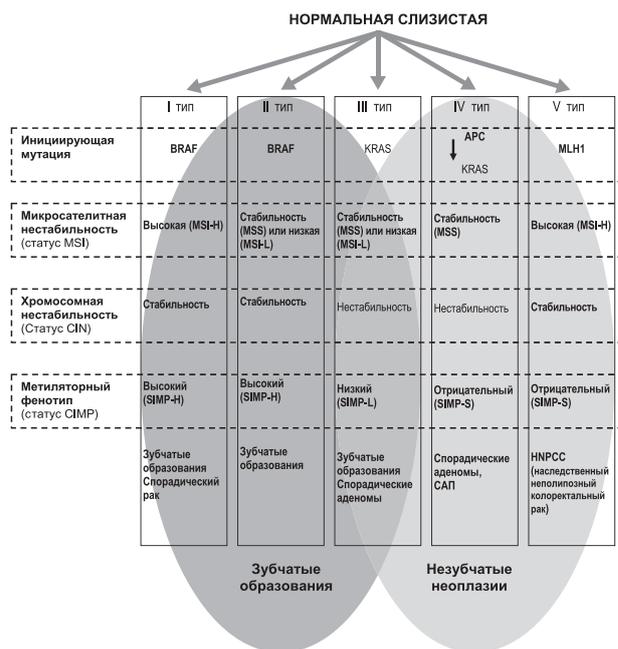


Рис. 3

Взаимосвязь между геномным профилем и морфологией колоректальных неоплазий.

сти (LOH), активации онкогенов KRAS, BRAF (которая может быть первичной, без предшествующей мутации гена APC) либо инактивации супрессорных генов (TP53). Соответственно, геном классифицируется как CIN-положительный или отрицательный (стабильный). Альтернативой является **микросателлитная нестабильность (MSI)**, развивающаяся после инактивирующей мутации генов репарации ДНК (*mismatch repair* — MMR) MLH1 и MSH2 и приводит к множественным мутациям и делециям. MSI классифицируется как высокая, низкая и отсутствие (стабильность).

В основе **эпигенетических альтераций** лежит гиперметилиция протомерной области множества генов, так называемого CpG islands, которая особенно богата динуклеотидами цитозин-гуанин. Соответственно, определяют **метилаторный фенотип CIMP** (*CpG island methylator phenotype*), который классифицируется как высокий, низкий и отсутствие. Высокая степень гиперметилиции аберрантного протомера вызывает «молчание» множества генов, в т.ч. генов репарации ДНК (6-0-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). Высокий уровень CIMP характерен для развития рака из зубчатых образований и связан с изначальной мутацией онкогена BRAF, экспримирующего протеин с активностью BRAF-киназы, в 7 хромосоме. Мутация BRAF угнетает нормальный апоптоз эпителиоцитов толстой кишки.

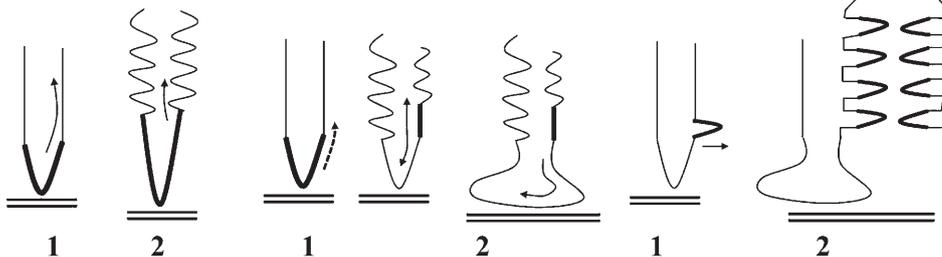
Молекулярные изменения присутствуют уже на ранней стадии поверхностных неоплазий и неопластических образований (рис. 3), их характер определяет клинические, морфологические и биологические особенности образований [25]. Исходя из вышесказанного, геномный профиль образований из слизистой толстой кишки, описывают путем определения статуса CIN, MSI, CIMP и начальных мутаций онкогенов KRAS и BRAF и APC. Соответственно, Jass выделяет 5 категорий генома с

Рис. 4

Путь развития карциномы через зубчатые образования:

А.

1. Нормальная крипта. Пролiferация происходит в основании крипты (до одной трети длины) и клетки созревают в направлении просвета кишки (стрелка).



2. Гиперпластический полип с расширенной зоной пролиферации (до половины длины крипты). Созревание клеток происходит в направлении просвета, однако снижение апоптоза и избыточное накопление клеток приводит к зубчатости просвета.

В.

1. Ранняя стадия SSA (зубчатого образования на широком основании) — смещение пролиферативной зоны на боковую стенку крипты (пунктирная стрелка) и созревание клеток происходит в двух направлениях (сплошная стрелка).

2. Прогрессия SSA с ростом созревающего эпителия по направлению к основанию приводит к растяжению и деформации (извитости) крипты. Мышечная пластинка препятствует растяжению крипты вниз.

С.

1. Ранняя стадия традиционной зубчатой аденомы с пролиферативной зоной на боковой поверхности крипты; рост за пределы стенки приводит к образованию эктопической крипты сбоку от исходной (отмечено стрелкой).

2. Полностью развившаяся традиционная зубчатая аденома с множественными эктопическими криптами, создающими сложный рисунок (цитируется по Torlakovic E.E. с соавт., 2008).

различными комбинациями генетических механизмов канцерогенеза, где практически взаимоисключающими являются 1 и 4 типы, а остальные — являются комбинациями их особенностей.

При развитии аденокарцином из незубчатых образований выделяют два основных генетических профиля. При первом, приблизительно до 60% всех карцином толстой кишки, начальной является соматическая мутация гена APC. Такой профиль (4 тип по Jass J.R.) CIN-положительный, MSI и CIMP-отрицательный, мутаций BRAF нет; он характерен для спорадических неоплазий и семейного аденоматозного полипоза, встречается также при семейном полипозе с аутосомальной рецессивной биаллельной наследственной мутацией гена репарации ДНК *MUTYH*. Именно такой путь развития описан в традиционной модели Fearon-Vogelstein [13]. В альтернативном, более редком варианте (около 5% всех случаев карцином) начальной является мутация в системе гена MMR. Это соматическая мутация в гене MLH1 при спорадических неоплазиях и наследственные мутации генов MLH1 и MLH2 при наследственном неполипозном раке толстой кишки (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC). Такой профиль (5 тип по Jass J.R.) CIN-отрицательный, CIMP-отрицательный, с высоким уровнем MSI, мутаций BRAF нет. Между этими двумя вариантами имеются существенные различия в темпах развития опухоли. При классическом каскаде Fearon-Vogelstein аденома может вообще не подвергнуться злокачественной трансформации либо для этого необходимо 10 и более лет [63]. Эта особенность обуславливает высокую эффективность принятых скрининговых программ с удалением выявленных полипов. В противоположность этому, геномная нестабильность при HNPCC сопровождается быстрым развитием рака, часто в пределах 36 мес. после колоноскопии с нормальными результатами [26]. Поэтому носителям мутаций HNPCC рекомендуется ежегодная колоноскопия и профилактическая колэктомия при выявлении неоплазий высокой степени.

Развитие карциномы из зубчатых образований. Для образования зубчатой аденомы из гиперпластического полипа или зубчатого образования на широком основании, преимущественно начальной является мутация онкогена BRAF (которой не бывает при прогрессии незубчатых образований) независимо от статуса MSI и CIMP [64]. Выделяют 2 варианта генома зубчатых образований. Чаще (от 20% до 35% всех колоректальных карцином) после начальной мутации BRAF наступает эпигенетическая метиляция многих генов, инактивация генов MMR с «молчанием» гена MLH1. Такой профиль CIN — отрицательный, MSI высокая или низкая и CIMP — высокий (1 и 2 типы по Jass J.R.). Считается, что прекурсором спорадической карциномы с высоким уровнем MSI является как незубчатая аденома, развившаяся вследствие соматической мутации в гене MLH1, так и зубчатое образование вследствие мутации BRAF, т.е. имеется определенное сродство зубчатых и незубчатых предшественников опухоли [31]. Хотя проспективных клинических исследований не имеется, однако с точки зрения генетики опухоли, фенотип CIMP+MSI сопровождается быстрым прогрессированием карциномы.

Реже наблюдается путь с начальной мутацией гена KRAS, которой последуют эпигенетические метиляции многих генов, связанные с нарушением гена репарации ДНК MGMT и генов-супрессоров опухоли. Геномный профиль опухоли CIN — положительный на поздних стадиях прогрессии с потерей гетерозиготности, мутациями p53, низким уровнем MSI или ее отсутствием, низким уровнем CIMP. Этот профиль (3 тип по Jass J.R.) более характерен для, так называемых, «традиционных» зубчатых аденом, чем для зубчатых образований на широком основании (сидячих), однако он также наблюдается при классической последовательности «аденома-карцинома» через незубчатые образования.

Анализ вариативности комбинаций различных мутаций, проведенный Higata I. с соавторами (2007), наводит на мысль о взаимодействии между факторами внешней среды и генетическими альтерациями. Особенности генетики при

неполиповидных образованиях изучались при трех вариантах последних: плоские аденомы; стелющиеся неоплазии с латеральным распространением (LST); плоские карциномы и рак *de novo*. Обнаружено, что в непполиповидных неоплазиях частота мутации Kras и APC ниже, чем в полиповидных, это касается как плоских аденом, так и плоских карцином [44,74,76]. Мутации Kras в LST встречаются чаще, чем в полиповидных аденомах и с различной частотой, в зависимости от типа поверхности LST. В целом эти данные противоречивы [19,69]. В то же время, частота мутаций TP53 выше в карциномах *de novo*, чем в поверхностных раках, развившихся из аденомы. [14]. В непполиповидных карциномах чаще обнаруживали MIS в 17 хромосоме [43].

Ранние неопластические изменения

Нарушение гомеостаза слизистой оболочки

Гомеостаз крипт слизистой толстой кишки определяется балансом между делением стволовых клеток базального сегмента, их миграции к поверхности и генетически запрограммированного апоптоза на ней. В основе прогрессии от изменений в единственной крипте до макроскопически видимого образования лежит два возможных механизма. Наиболее признанная теория “*top-down*” [13,60] предполагает, что патологические мутировавшие клетки, образовавшиеся на дне одной из крипт, пассивно мигрируют на поверхность, размножаются и распространяются в латеральном направлении, проникая на дно соседних крипт. При этом на дне крипты, в которой они образовались, клетки нормальны. Такая последовательность изменений с начальной мутацией гена APC и микросателлитной стабильностью ответственна за большинство случаев спорадического толстокишечного рака.

Теория “*bottom-up*”, предложенная Tomlinson и Wright [50] предполагает, что стволовые клетки основания крипты колонизируют всю крипту с латеральной экспансией в промежутки (шели) между криптами.

Расстройство гомеостаза кишечной слизистой преимущественно возникает в **очагах аберрантных крипт** (*aberrant crypt foci* — ACF) — небольших кластерах (2 и более крипты) увеличенных крипт с дилатированным устьем, приподнятых над окружающей слизистой.

Согласно упрощенной классификации ВОЗ они бывают диспластическими и гиперпластическими (метапластическими) — рис. 4. Диспластические ACF — предшественники неопластического каскада развития незубчатых образований, а метапластические — предшественники развития зубчатых образований, в т.ч. неоплазий. Их потенциал, как источник развития колоректального рака из незубчатых образований, все еще спорен [67].

Метапластические ACF без дисплазии разделяют на:

1. ACF с нормальной слизистой — морфология их не зубчатая, эпителий без существенных изменений, ядра лишь несколько увеличены и удлинены, просвет крипт круглый, но увеличен в 1,5 раза, увеличивается также количество муцина в просвете;
2. Зубчатые ACF с гиперплазией — просвет и отверстие увеличенных крипт зубчатый с увеличенным количеством муцина, у верхушки крипт может наблюдаться разветвленность, ядра увеличены без стратификации;

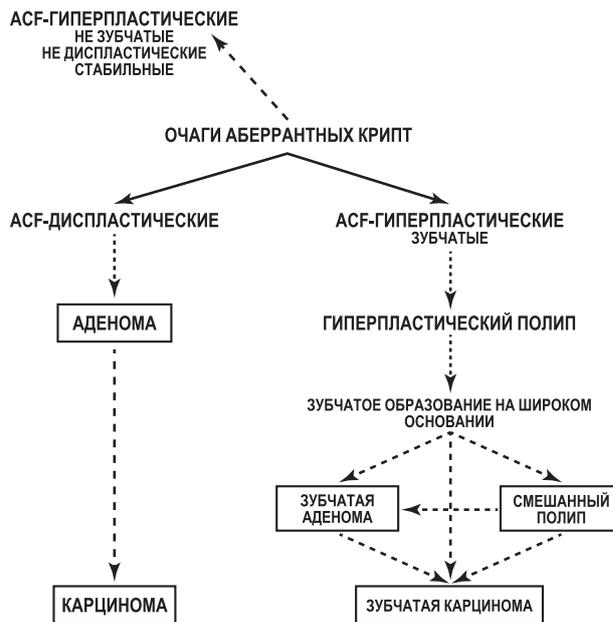


Рис. 5

Прогрессия диспластических и метапластических ACF в рак — незубчатый и зубчатый пути.

3. Неопластические (диспластические) ACF со слоистой (стратифицированными) увеличенными ядрами.

Возможно смешанное строение ACF. Диспластические ACF характеризуются пролиферацией в верхней части крипт и могут рассматриваться как микроаденомы. Они чаще выявляются при семейном аденоматозном полипозе, чем при спорадических колоректальных неоплазиях. При метапластических (гетеропластических) ACF пролиферация происходит в нижней части крипт.

Количество ACF увеличивается в направлении от проксимальных отделов толстой кишки к дистальным и их плотность наиболее высока в сигмовидной и прямой кишке. Другой важной характеристикой является количество крипт в ACF (“*crypt multiplicity*”), в противовес плотности ACF оно снижается в дистальном направлении толстой кишки. Хромозендоскопия (0,2% раствор индигокармина или 0,01% раствор метиленового синего) с увеличением позволяет выявить и сосчитать ACF. Обычно считают их на протяжении 10 либо 20 см прямой кишки. Количество ACF увеличивается с возрастом, что коррелирует с частотой рака, однако они не стабильны — по прошествии времени часть их перестает идентифицироваться, но появляются новые. При наличии аденом количество ACF в прямой кишке больше, чем при отрицательных результатах колоноскопии, а при карциномах — еще больше [11,55]. Подобная связь отмечена и в отношении количества крипт в ACF [9]. Таким образом, в целом ACF считаются наиболее ранним монокрипталным предшественником кишечных неоплазий, и их подсчет в прямой кишке может быть полезным при наблюдении за группой риска, особенно на фоне воспалительных заболеваний кишечника. Генетические различия между зубчатыми и незубчатыми неоплазиями обнаруживаются уже на этапе ACF.

Предраковые неопластические образования связаны со структурными изменениями: уплотнением (скученно-

стью) крипт, латеральной экспансией базального сегмента, клеточной альтерацией и атипией (утратой полярности клеток, увеличением ядер и многоядностью клеток). Макроскопический внешний вид образований определяется преимущественным направлением роста: вверх (в просвет кишки) — при полиповидных и непалиповидных, но без депрессии, неоплазиях; вниз (вглубь стенки) — при углубленных (вдавленных) неоплазиях и в поперечном направлении (тангенциально относительно поверхности) при стелющихся образованиях (LST). Распространение в нескольких направлениях обуславливает комбинированный или переходный характер образования.

На рис. 5 показана потенциальная прогрессия диспластических и метапластических АСФ в рак соответственно незубчатого и зубчатого типа. Последний может развиваться как со стадией зубчатых аденом, или смешанных полипов, так и напрямую, минуя их.

Путь к колоректальному раку незубчатых поражений

Интраэпителиальная неоплазия

Аденома

Аденома является предраковым образованием, которое ограничивается эпителиальным слоем слизистой без инвазии сквозь базальную мембрану в строму слизистой. Идентификация аденом основана на оценке двух типов изменений — на структурном и клеточном уровне. Структурные изменения включают простые и сложные скопления желез, латеральную экспансию и их неправильное строение (*irregularity*). По структуре/архитектонике они делятся на тубулярные, виллезные и тубуло-виллезные (преобладающий компонент составляет менее 75-80% объема аденомы) и на высокую и низкую степень дисплазии по атипии клеток, то есть неопластические изменения на клеточном уровне имеются всегда. Согласно модифицированной классификации ВОЗ гастроинтестинальных опухолей, такая дисплазия теперь называется **интраэпителиальной неоплазией (ИЭН)**. Определение предусматривает отсутствие инвазии в *lamina propria* и/или подслизистый слой. Выраженные структурные нарушения дают основание относить аденому к интраэпителиальной неоплазии высокой степени (**HGIN — high grade intraepithelial neoplasia**). К цитологическим признакам клеточной атипии принадлежат 2-5 рядов палисадных или увеличенных ядер с дисперсным рисунком хроматина и выраженными ядрышками. Грубые цитологические нарушения — потеря полярности клеток, стратификация, атипические фигуры митоза обычно сопутствуют нарушениям архитектоники и могут вызвать трудности в дифференциации с интрамукозной карциномой.

Интрамукозная карцинома

Интрамукозная карцинома характеризуется высокой степенью клеточной атипии, высоким ядерно/цитоплазматическим отношением, раздутыми ядрами с увеличенными ядрышками и потерей полярности клеток; искаженной решетчатой архитектоникой крипт с множественными разветвлениями и латеральной экспансией (латеральным ростом, именно это характерно для рака); инвазией в

lamina propria, т.е. слиянием соседних тубул, ростом в толще *lamina propria* отдельных неопластических клеток или небольших их “гнезд”. Прорастание сквозь эпителиальную базальную мембрану не наблюдается в высокодифференцированных неоплазиях, вследствие их способности образовывать свою собственную базальную мембрану. Одиночные опухолевые клетки наблюдаются преимущественно в менее дифференцированных опухолях. Если поражение не проникает сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки (*l. muscularis mucosae*), оно классифицируется как интрамукозная карцинома (категория 4-4 согласно Венской классификации), как уже принято в пищевод, желудке и тонкой кишке. Риск лимфатической и сосудистой инвазии в таком случае оценивается как минимальный.

Субмукозная карцинома

При инвазии в подслизистый слой, риск развития распространенного рака и метастазов в лимфоузлы зависит от степени инвазии. Оценка инвазии достоверна в препаратах, полученных при хирургической операции, поскольку они включают всю стенку кишки. После эндоскопической резекции образований на ножке возможна полуколичественная оценка подслизистой инвазии согласно классификации Haggitt R.C. [17], где 1 уровень соответствует инвазии подслизистой только в головке полипа, а 4 уровень — инвазии за пределы ножки (рис. 6 а).

Японская школа морфологов (Kikuchi R и соавт., 1995) разработала полуколичественный метод оценки препаратов, полученных при эндоскопической резекции полипов на широком основании и непалиповидных образований (рис. 6 б).

Выделяется 3 уровня глубины подслизистой инвазии: sm1, sm2, sm3. В зависимости от глубины инвазии отмечается различная частота метастазирования в лимфатические узлы. При sm1 она отмечается в 2%, sm2 — в 8% и sm3 — в 23% [45]. Также выделяют 3 уровня распространения в латеральном направлении (sm1a, sm1b, sm1c) в поверхностном слое подслизистой. Слабой (sm-s) инвазия считается в случаях sm1a или sm1b. В случаях уровней sm1c, sm2 или sm3 инвазия массивная (sm-m). Более точным является измерение глубины инвазии в микрометрах от края *l. muscularis mucosae*. Низким считается риск, если глубина инвазии не превышает 1000 мкм, и высоким — когда инвазия превышает эти размеры. Это особенно важно при исследовании образцов, полученных при петлевой мукоэктомии (либо диссекции в подслизистом слое), поскольку в таком случае невозможно оценить расстояние до мышечного слоя кишечной стенки. Другой вариант оценки для повседневной практики патогистолога: поражение менее половины толщи подслизистого слоя в удаленном препарате оценивается как sm1, более того — sm2 и при поражении края разреза — sm3. Дополнительными критериями является почкование (*budding*) или диссоциация опухолевых клеток по фронту инвазии, а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

Как интрамукозная карцинома, так и прорастание в подслизистый слой считается “ранним” или поверхностным раком, распространение глубже — называется распространенным (“*advanced*”) раком.

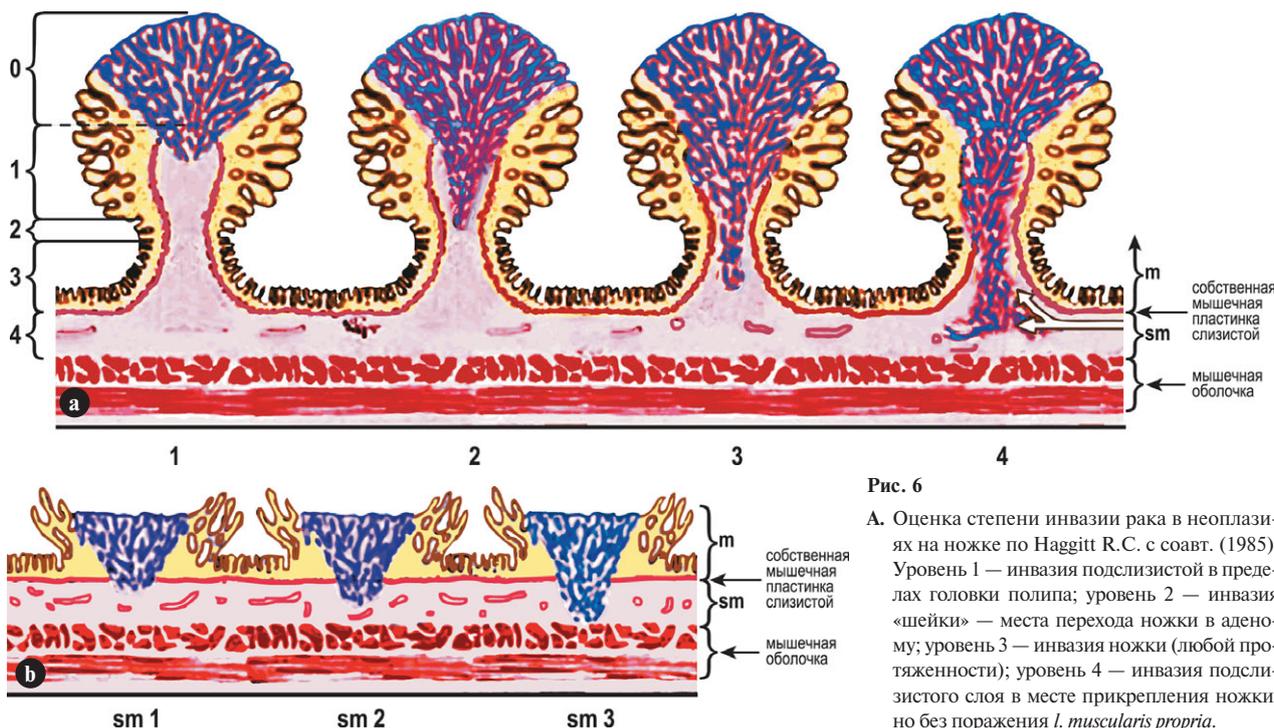


Рис. 6

А. Оценка степени инвазии рака в неоплазиях на ножке по Haggitt R.C. с соавт. (1985). Уровень 1 — инвазия подслизистой в пределах головки полипа; уровень 2 — инвазия «шейки» — места перехода ножки в аденому; уровень 3 — инвазия ножки (любой протяженности); уровень 4 — инвазия подслизистого слоя в месте прикрепления ножки, но без поражения *l. muscularis propria*.

В. Оценка степени инвазии рака в образованиях на широком основании по Kikuchi R. с соавт. (1995) по 3 уровням глубины подслизистой инвазии; m — слизистая оболочка, sm — подслизистый слой.

Карцинома de novo

Таковыми считаются плоские либо углубленные маленькие (<1 см) карциномы без резидуальной аденоматозной ткани. Название предполагает отсутствие стадии предрака. Неполиповидная модель неопластического роста подтверждена в исследованиях на животных, она возникла как спонтанно у бабуинов, так и после применения канцерогена диметилгидразина у крыс. Плоские карциномы встречаются с одинаковой частотой во всех отделах толстой кишки, тогда как выступающие образования более характерны для дистальных отделов. Такие агрессивные опухоли обладают специфическим геномным профилем с низкой долей мутаций APC и K-ras и большой — мутаций TP53. По разным данным из таких карцином развивается в среднем 40% (в диапазоне от 20% до 90%) всех случаев рака толстой кишки. По данным Shimoda T. с соавт. (1989), в образцах раннего полиповидного рака остаточная аденоматозная ткань была выявлена в 91%, в то же время при неполиповидном раннем раке, который встречался гораздо реже (18%), ни в одном образце не было обнаружено аденоматозной ткани. При небольшом диаметре таких неоплазий инвазия в подслизистый слой возникает чаще. По данным Kuramoto S. и Oohara T. (1995), остаточная аденоматозная ткань обнаруживалась только в 10,3% ранних плоских карцином в отличие от полиповидных ранних раках, в которых она выявлялась в 83,4%.

Сходные данные получены при анализе распространенных карцином. Гипотеза возникновения рака *de novo* подтверждается также различной частотой полиповидной и неполиповидной макроскопической формой ранних и распространенных карцином (до 30-40%).

Карцинома in situ

Это определение относится к карциномам, которые ограничиваются слоем эпителия. Для таких плоскоклеточных неоплазий критерии в литературе четко описаны. Однако идентифицировать карциному, которая не выходит за пределы единственного слоя цилиндрического эпителия, очень сложно. Проблемой является ее дифференциальная диагностика с ИЭН высокой степени (HGIN) и интрамукозной карциномой. Поэтому сегодня не рекомендуют употреблять термин “карцинома *in situ*” применительно к цилиндрическому эпителию.

Градации карцином

Классификация ВОЗ рака толстой кишки согласно цитологическим и структурным критериям выделяет 4 категории:

1. высоко дифференцированная;
2. умеренно дифференцированная;
3. слабо (плохо) дифференцированная;
4. недифференцированная.

В дополнение к этой классификации японская школа патологов подразделяет высокодифференцированные карциномы на основании клеточной атипии, акцентируя именно на ней, а не структурных критериях желез: высокой и низкой степени злокачественности [2,39].

Высокодифференцированная карцинома низкой степени злокачественности отличается гиперхромными удлинными ядрами в базальной части клеток и менее инвазивна. Эти карциномы составляют большинство интрамукозных карцином и преимущественно имеют полиповидное макроскопическое строение. Для высокодифференцированной карциномы высокой степени характерна повышенная концен-

трация круглых, больших ядер неправильной формы, их смещение в апикальную часть клетки, повышенный митотический индекс и склонность к более инвазивному росту. Эти карциномы составляют большинство субмукозных карцином и углубленных неоплазий. Даже при интрамукозном росте их, возможно метастазирование в лимфоузлы. В этих опухолях повышены индекс Ki-67 — положительных клеток (маркера пролиферации), экспрессия бета-катенина и дисадгерина. Такой рак может требовать хирургической резекции даже при интрамукозном поражении.

Венская классификация (2000) и ее пересмотренный вариант (2002) являются результатом консенсуса между экспертами-патологами Востока и Запада. В ней выделяют:

1. отсутствие неоплазии;
2. неопределенность относительно наличия неоплазии;
3. неинвазивная ИЭН (аденома/дисплазия) низкой степени;
4. ИЭН (аденома/дисплазия) высокой степени, карцинома *in situ*, подозрение на инвазию и интрамукозная карцинома;
5. субмукозная карцинома.

Применительно к толстой кишке, исходя из вышесказанного, международная группа экспертов (Kudo S., Lambert R., Allen J. et al., 2008) предложила для клинической практики, так называемую, “прагматическую” классификацию для выбора тактики лечения (таблица 1). В пересмотренной Венской классификации используется термин неоплазия, который является синонимом с прежде используемым термином “дисплазия”. Из классификации, во-первых, исключены группы неопределенности в наличии и степени неоплазии и, во-вторых, включено разделение карцином на низкую и высокую степень. Соответственно, в группу неоплазий низкой степени кроме неинвазивных интраэпителиальных неоплазий (низкой и высокой степени) вошли карциномы низкой степени злокачественности без факторов риска, в т.ч. с инвазией в подслизистый слой. В группу неоплазий высокой степени включены карциномы высокой степени с факторами риска даже при инвазии только в строму слизистой. К факторам риска принадлежат сосудистая инвазия, неполная резекция при эндоскопическом удалении, плохая дифференциация, отпочковывание опухолевых клеток, инвазия до нижней трети подслизистого слоя и

глубже. Перстневидноклеточная карцинома соответствует карциноме высокой степени. Такая классификация применима как к классической последовательности аденома-карцинома, так и к неоплазиям в зубчатых образованиях.

Зубчатый путь развития колоректального рака

Для всех зубчатых образований характерна сходная архитектура верхней части эпителиальных крипт с зубчатой картиной просвета и фенотипом с мутацией гена BRAF [41,47,48].

Не неопластические зубчатые образования

Прекурсором (предшественником) гиперпластических полипов (ГП) и зубчатых неоплазий является метапластический и зубчатый подтип **фокусов аберрантных крипт (ACF)**, исходящих из единственной крипты. Для зубчатых ACF характерны удлиненные крипты с неравномерно расширенным, зубчатым (пилообразным) просветом в верхнем сегменте и нормальной пролиферацией клеток в базальном — без зубчатости просвета. Зубчатость просвета связана с усиленным дозреванием эпителиоцитов при их прогрессии в сторону поверхности и угнетением апоптоза вследствие снижения экспрессии рецептора Fas (CD 95) — трансмембранного рецептора к фактору некроза опухолей (TNF), который активирует апоптоз.

В дальнейшем по характеру роста метапластические ГП могут быть полиповидными образованиями (сидячими либо на ножке) или неполиповидными (слегка приподнятыми, плоскими или вдавленными) [64,70]. Большинство ГП не превышают в размере 10 мм и чаще всего относятся к категории 0-IIa, с зубчатостью в проксимальной части крипт. Деление клеток в базальном сегменте нормальное, без атипии, просвет хоть и зубчатый, но преимущественно прямой. Ядра клеток небольшие, одинаковые в базальной части клетки, в верхней части крипт стратификации не наблюдается, то есть, нет ни структурных, ни клеточных признаков неоплазии. Большие ГП встречаются редко, их строение отличается усиленной зубчатостью и дилатацией просвета крипт (рис. 7).

Таблица 1. Параллели Прагматической и Венской классификаций

	Прагматическая	Соответствие в Венской классификации	Клиническое значение
Нормальная слизистая или воспаление, гиперплазия (метаплазия)	Неоплазии нет	Отрицательные данные в отношении неоплазии	Эндоскопическое лечение
Неоплазия низкой степени	Неинвазивная (аденома низкой или высокой степени)	Неизвестно, есть ли интраэпителиальная неоплазия	
		Неинвазивная интраэпителиальная неоплазия низкой степени	
Неоплазия высокой степени	Инвазивная* (карцинома низкой степени злокачественности без факторов риска)	Неинвазивная интраэпителиальная неоплазия высокой степени	Эндоскопическое или хирургическое лечение
		Неопределенность в отношении инвазии	
	Инвазивная (карцинома высокой степени злокачественности с факторами риска)	Интрамукозная или подслизистая карцинома	Хирургическое лечение

* В строму слизистой оболочки или подслизистый слой.

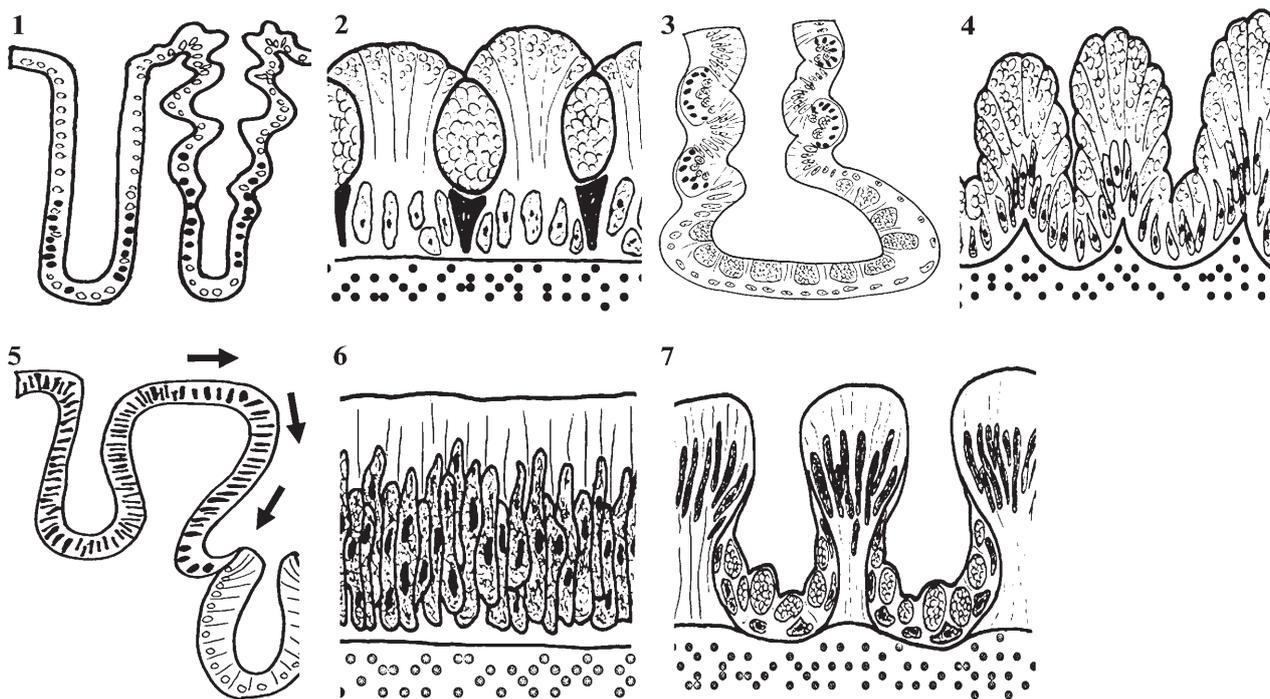


Рис. 7

Морфологическое строение зубчатых и аденоматозных образований (по Jass J.R.):

1. Гиперпластический полип — зубчатый (пилообразный) просвет, размножение клеток, рост в направлении «bottom-up».
2. Вариант ГП — тип, богатый бокаловидными клетками с нормальными ядрами.
3. Зубчатое образование на широком основании — крипты с зубчатым просветом, перемежающиеся зоны пролиферации, расширение базальной части крипт в горизонтальном направлении со зрелыми бокаловидными клетками.
4. Вариант зубчатого образования на широком основании — увеличенное количество слизи, удлиненные ядра.
5. Аденома — размножение клеток, рост в латеральном направлении и «top-down».
6. Классическая аденома — удлиненные плотные ядра с клеточной атипией.
7. Классическая зубчатая аденома — удлиненные ядра, клеточная атипия, вертикальное направление базальных крипт с интраэпителиальными микроацинарными включениями.

Гистологически выделяют три типа ГП (таблица 2): микровезикулярный, богатый бокаловидными клетками и бедный муцином (редко), однако на практике различить их сложно. Считается, что микровезикулярный тип может быть предшественником сидячих зубчатых образований, а богатый бокаловидными клетками — традиционных зубчатых аденом (*traditional-serrated adenomas* — TSA).

Диагноз **гиперпластического полипоза** ставят в случае обнаружения в толстой кишке, выше сигмовидной кишки, более 30 ГП, или при наличии свыше 5 больших ГП (>10 мм) или выявлении ГП у близких родственников (1 степень родства) больных с гиперпластическим полипозом. В таких полипах повышенный индекс зубчатости, крипты латерально разветвлены, а созревание клеток нарушено (митозы, изменения ядер). Повышенный риск рака у таких больных связан с синхронным наличием аденом либо наличием ГП с атипичной структурой, т.н. сидячих зубчатых образований. Кроме того, синдром семейного рака при гиперпластическом полипозе связан с биаллельной мутацией гена *MUTYH* [8]. При таком смешанном наследственном полипозе ГП имеют отдельный фенотип зубчатых образований.

Термин «зубчатые поражения на широком основании (сидячие зубчатые поражения, *sessile serrated lesions* —

SSL)» считается более приемлемым, чем употребляющийся уже 15 лет «зубчатые аденомы на широком основании». Термин «аденома» не совсем корректен, поскольку в них имеются структурные изменения, но нет интраэпителиальной неоплазии, некорректным также считается термин «зубчатый полип на широком основании», поскольку подтип 0-Is встречается редко. В целом, эта нечетко определенная подгруппа (до 20% всех зубчатых образований) чаще имеет неполиповидный вид (0-IIa+IIc, 0-Is+IIa, 0-IIa+IIc), чем форму полипа на широком основании, что затрудняет их дифференциацию с LST. В более ранних исследованиях их частоту оценивали в 2% от всех толстокишечных полипов, теперь считается, что она выше и достигает 9% или 20% от всех зубчатых образований. Гистологически они сходны с большими ГП с дальнейшим усилением пролиферации: зубчатые изменения распространяются на базальный сегмент крипт, крипты дилатированы и разветвлены с горизонтальным ростом (по типу L и перевернутого T над мышечной пластинкой). Зона пролиферации асимметрично распространяется на среднюю треть крипт, отношение эпителий/строма часто превышает 50%. Отмечается чрезмерное выделение слизи, это приводит к тому, что образования имеют характерную

“шапочку” из слизи. Ядра несколько увеличены, с четкими ядрышками. Различение между SSL, в т.ч. при обнаружении участков неоплазии, и TSA преимущественно основано на цитологических критериях. Torlakovic E.E. с соавт. (2008) указывают также на выраженную эозинофильность цитоплазмы клеток СЗО.

Зубчатые образования на широком основании чаще встречаются в проксимальных отделах ободочной кишки, мутация BRAF в них встречается чаще, чем в зубчатых аденомах [27]. Хотя они, по сути, и не являются аденомами, но в связи с существенным риском быстрой прогрессии в карциному рекомендуется удаление СЗО правых отделов ободочной кишки, а не просто биопсия.

Зубчатые неоплазии

Неопластическая прогрессия маленьких ГП в дистальных отделах толстого кишечника случается исключительно редко, они считаются не неоластическими. В то же время большие ГП, преимущественно в правых отделах ободочной кишки считаются пограничными образованиями с потенциалом неоластических изменений и малигнизации. Полипы смешанного строения (гиперпластический и аденоматозный компоненты) представляют промежуточный этап в развитии зубчатой аденомы.

Традиционные зубчатые аденомы (traditional-serrated adenomas — TSA) представляют собой комбинацию зубчатых образований (зубчатость в верхнем сегменте) и аденом (в нижнем сегменте) с большой пролиферативной способностью, стратификацией ядер в 2-3 ряда, и наличием клеток с избытком эозинофильной цитоплазмы. Типичные зубчатые аденомы часто прогрессируют в зубчатые карциномы с картиной муцинозного или трабекулярного роста. Рост таких зубчатых карцином более агрессивен по сравнению с карциномами, развившимися из SSL или классических аденом. От 15% до 20% всех карцином в правых отделах ободочной кишки возникает из зубчатых образований, в дистальных отделах их доля гораздо меньше.

Таблица 2. Классификация зубчатых колоректальных образований*

Образования	Риск злокачественной трансформации***	Неоплазия
Зубчатые образования — гиперпластические полипы : зубчатость в верхней части крипт, нормальная пролиферация в нижней части, маленькие ядра в базальной части клеток	Микровезикулярный тип — преобладание микровезикулярных клеток	Не неоластические**
	Тип, богатый на бокаловидные клетки	
	Тип со скудным содержанием муцина (внутриклеточно)	
Зубчатые образования: зубчатость в верхней части крипт, нарушенная пролиферация в нижней части, повышенное содержание слизи	SSL : Зубчатые образования на широком основании	Неоластические
	TSA : базальные крипты, вертикальный рост, неоплазия (структурно и цитологически)	
Смешанные полипы : часть образования имеет строение ГП, часть — аденомы	ГП + классическая аденома	Повышен, точных данных нет
	ГП + зубчатая аденома	

* Термин “зубчатый” относится к пилообразному неровному контуру просвета крипт. Такие образования бывают неоластическими и не неоластическими, а также содержать сектора различного строения. Зубчатые образования на широком основании не считаются неоластическими, поскольку в зубчатой зоне с ненормальной архитектурой нет клеточной атипии.

** Не неоластические образования теоретически могут содержать скрытые очаги неоплазии. Их расценивают как неоплазию, развившуюся в не неоластическом образовании, или относят к группе смешанных полипов.

*** Для сравнения — для тубулярных и villous аденом злокачественной трансформации повышен, но средний срок ее продолжительности составляет 17 лет. Цитируется по Segnan N., Patnick J., von Karsa L. (2010).

Смешанные полипы — образования, содержащие больше одного гистопатологического типа зубчатых образований (ГП и/или TSA, SSL) или, по крайней мере, один тип в комбинации с аденомой [24]. О соответствующих типах поражения в смешанном полипе нужно сообщать, и **термин “смешанный полип” должен использоваться в скобках после диагноза индивидуальных компонентов (например, аденома и гиперпластический полип, или традиционная зубчатая аденома плюс аденома). Смешанные полипы должны быть полностью удалены.** Если есть аденоматозный компонент, поражение должно наблюдаться так же как аденомы. Соответственно, тактика определяется наличием неоластической ткани.

Топографические особенности поверхностных колоректальных поражений

Определение проксимальной и дистальной частей толстой кишки

В качестве границы между проксимальной и дистальной частями толстой кишки принят селезеночный изгиб, что, в принципе, соответствует бассейнам кровоснабжения. Это деление основывается на различиях в анатомии, биологии, и метаболизме [21]. Проксимальная часть толстой кишки кровоснабжается верхней брыжеечной артерией, тогда как дистальная часть толстой кишки — нижней брыжеечной артерией. Экспрессия антигенов групп крови А и В характерна только для клеток проксимальной части толстой кишки. В этом отделе происходит внутрипросветная ферментация и ее воздействие на метаболизм желчных кислот, продукция жирных кислот с короткой цепью, бактериальных ферментов, которые причастны к образованию мутагенных метаболитов. Различие экологических факторов имеет отношение к различиям в частоте и особенностям опухолей проксимальных и дистальных отделов толстой кишки. Исходя из этого, неоплазии, локализованные в слепой, восходящей ободочной и поперечной

ободочной кишке, считают локализованными в проксимальной части толстой кишки. Нисходящую ободочную, сигмовидную и прямую кишку называют дистальной частью толстой кишки. Понятия «правосторонней» и «левосторонней» локализации колоректальных неопластических изменений основаны на том же разграничении.

Незубчатая неоплазия: значение расположения

Тенденция роста частоты колоректального рака в развитых странах относится только к проксимальным опухолям. В противовес этому, в развивающихся странах, отмечается рост только дистальных карцином.

Локализация аденом, прогрессирующих в рак, в двух основных категориях наследственного колоректального рака — FAP и HNPCC, различна. При FAP вся слизистая оболочка толстой кишки покрыта большим количеством маленьких аденом, но большинство из них стабильны, рак развивается преимущественно в дистальной части толстой кишки. При HNPCC, аденом меньше, они менее стабильны, характерно развитие рака проксимальной части толстой кишки.

Различие между проксимальными и дистальными опухолями подтверждено и геномными профилями: проксимальные опухоли являются главным образом диплоидными, в них редко отмечены мутации TP53 и часто высокий уровень MSI и CIMP. Дистальные опухоли — анеуплоидные, с частыми мутациями KRAS и p53, преимущественно низким уровнем MSI и CIMP [10,68]. Большинство спорадических опухолей с высоким уровнем MSI встречаются в проксимальной части толстой кишки, тогда как большинство спорадических опухолей с CIN-позитивным статусом располагается в дистальной части толстой кишки [38]. Проксимальные опухоли с высоким уровнем MSI связаны с лучшим прогнозом, чем дистальные, и более чувствительны к химиотерапии 5-фторурацилом [12].

Зубчатая неоплазия: значение расположения

Для зубчатых образований также характерна зависимость их морфологии от расположения. Проксимальные ГП имеют более расширенные крипты и выраженное распространение зубчатости в базальном сегменте крипт, чем расположенные в дистальных отделах [5]. Традиционные зубчатые аденомы [22] в виде полиповидных образований преимущественно наблюдаются в дистальных отделах, а неполиповидные в проксимальных отделах толстой кишки. Полиповидные традиционные зубчатые аденомы чаще выявляют у мужчин, они реже прогрессируют в рак. Проксимальные зубчатые образования чаще классифицируются как зубчатые патологические изменения на широком основании, тогда как дистальные поражения соответствуют зубчатым аденомам [22]. Проксимальный зубчатый рак связан с лучшим прогнозом, чем дистальный [40, 41].

Различие между проксимальными и дистальными опухолями также подтверждено геномными профилями: большинство проксимальных зубчатых аденом, развивались после BRAF мутации, CIN-отрицательны, с высокими уровнями MSI и CIMP. Большинство дистальных опухолей развивается после мутации KRAS, — CIN-положительны, с низкими уровнями MSI и CIMP [31].

Стратегия для постановки эндоскопического диагноза и лечения поражений, относящихся к опухолям

Приоритетная роль колоноскопии обусловлена двумя аспектами: снижение количества случаев рака благодаря раннему выявлению и устранению изменений — предшественников карцином; снижение смертности после обнаружения и лечения рака на ранней, курабельной стадии.

Эндоскопическое обнаружение и характеристика

Обнаружение

Патологическая область на поверхности слизистой оболочки обнаруживается без увеличения и хромокопии по наличию любого из следующих элементов: (1) явная приподнятость или депрессия; (2) изменение цвета слизистой оболочки; (3) обрыв сети поверхностных капилляров. Специальное внимание требуется в исследовании слепой и восходящей ободочной кишок, где даже большие непוליповидные образования могут быть покрыты содержимым и плохо видны. Хромокопия с индигокармином помогает оценить распространение и внешний вид поражения. Если размер не измерен специальным инструментом, оно должно, по крайней мере, быть классифицировано как очень маленькое (≤ 5 мм), маленькое или промежуточное (6-9 мм), или большое (≥ 10 мм).

Внешний вид описывается согласно подтипам категории 0 Парижской классификации [72], как это указано выше (рис. 1).

Прагматическая классификация незубчатых поражений

Полиповидные аденомы

Аденомы на ножке или на широком основании отнесены к подтипам Ip, и Is по Парижской классификации [72]. Направление их роста — вверх, увеличивая их объем вверх больше, чем в глубину. Большинство полиповидных аденом являются маленькими или небольшими в размере. Большие аденомы (≥ 10 мм) и те, которые имеют, по крайней мере, 25% ворсинчатого строения (по другим данным — 20%) или содержат ИЭН высокой степени, часто называются “*advanced adenoma*”^{*}.

Частота злокачественного преобразования увеличивается пропорционально размерам и коррелирует с прогрессивным изменением поверхностной структуры ямок от категории III к VN.

^{*} термин “*advanced adenoma*” является клинически уместным с точки зрения тактики лечения (высокий риск прогрессии в рак). Общепринятый в современной англоязычной литературе, он трудно переводим в буквальном смысле, потому что advance переводится как «развитый», «продвинутый». Так, например, применительно к злокачественным опухолям он подразумевает их выраженное локальное распространение или метастазирование. В данном контексте этот термин подразумевает наличие больших изменений, чем в большинстве мелких аденом, относится к неоплазиям диаметром 10 мм и более, и/или с villous структурой и/или HGIN.

Неполиповидные и неуглубленные аденомы

Образования, возвышающиеся <2,5 мм над уровнем слизистой оболочки, классифицируются как подтип Па [72]. Редко выявляют полностью плоские аденомы — подтип Пв. Маленькие аденомы (<10 мм) часто пропускаются при эндоскопическом исследовании. Хромоскопия более эффективна для их обнаружения. Их также называют маленькими плоскими аденомами или маленькими углубленными аденомами, когда их поверхность гладкая с углублением в центре. Структура ямочного рисунка часто относится к категории III и коррелирует с низким риском прогрессии в аденокарциному. Маленькие аденомы могут в дальнейшем быть стабильными, регрессировать, расти в латеральном направлении или вверх (превращаясь в полипы).

Неполиповидные (плоские — *flat*) малые неопластические образования встречаются у человека часто, и некоторые из них могут быстро прогрессировать в рак (малигнизироваться), несмотря на то, что размер их остается небольшим. При отсутствии остаточного аденоматозного строения, такие злокачественные неоплазии считают раком «*de novo*». Плоские карциномы встречаются с одинаковой частотой во всех отделах толстой кишки, тогда как выступающие образования более характерны для дистальных отделов.

Различия между полиповидными и непполиповидными образованиями и специфические черты углубленных образований в толстой кишке были широко изучены Kudo S. На точность анализа негативно влияет много факторов, но ошибок можно избежать, если эндоскописты и патоморфологи будут описывать макроскопическую морфологию эндоскопических находок и препаратов, удаленных хирургическим путем, используя унифицированные определения Парижской классификации.

Во-первых, непполиповидные образования менее заметны в сравнении с полиповидными, потому их часто пропускают, в особенности эндоскописты, которые не обучены технике осмотра, применяемой в Японии. Использование видеоэндоскопов с высокой разрешающей способностью в этом плане более эффективно. *Во-вторых*, непполиповидные, слегка приподнятые (0-Па) образования часто ложно классифицируются как сидячие, на широком основании (0-Is). *В-третьих*, все подтипы непполиповидных образований часто называют “плоскими”, не выделяя при этом важные, но редкие, углубленные образования, которые часто оказываются инвазивными опухолями. *В-четвертых*, непполиповидные неопластические образования в разных своих секторах могут иметь смешанное строение, характерное как для полипов на широком основании, так и для непполиповидных образований.

Латерально стелящиеся опухоли

Латерально стелящиеся опухоли (LST), описанные Kudo S., относительно редки и имеют диаметр >10 мм. Направление роста преимущественно латеральное, а не вертикальное, соответственно, в целом это непполиповидные образования, но часто наблюдаются аденомы смешанного строения с элементами полипов на широком основании. Латерально стелящиеся аденомы [32] делятся на две группы: зернистые (гранулярные) LST-G — приподнятые с гомогенной или узловой поверхностью, их можно клас-

сифицировать как подтипы Па или Па+Is; незернистые (негранулярные) аденомы — LST-NG. Последние бывают приподнятыми или даже с псевдоуглубленной поверхностью и, в отличие от узлового типа, классифицируются как подтип Па или Па+Пс. Определение подтипа согласно Парижской классификации для таких образований может быть крайне сложным. Некоторые негранулярные виды LST-образований называют ложно углубленными, чтобы подчеркнуть их отличие от простых углубленных образований (0-Пс) (рис. 2). Рисунок ямок, относящийся к категориям III или IV, подтверждает относительно низкий потенциал прогрессии в аденокарциному.

Неполиповидные и углубленные аденомы

Они являются редкими и составляют не более 5% поверхностных неопластических образований. По характеру роста — главным образом в глубину. Их относят к подтипу Пс [72]. Комбинация углубления с небольшим краевым возвышением определяется как Пс+Па или Па+Пс. В поражениях Пс+Па, возвышающая структура не всегда аденоматозная и поверхность ее может иметь рисунок ямок, соответствующий гиперпластическому образованию. Углубленные поражения (Пс) отличаются от так называемых плоско-вдавленных аденом обрывистым краем центрального углубления. Ямочный рисунок категорий III-S-VN коррелирует с высокой частотой прогрессии в аденокарциному. Злокачественная трансформация не зависит от размеров и часто имеет место в образованиях < 10 мм, кроме того, частота инвазии в подслизистый слой гораздо выше, чем при других подтипах. В двух очень больших исследованиях проведенных в Японии (25 862 и 12 811 пациентов) инвазия в подслизистый слой имела место при углубленных поражениях у 27-35,9%, при полиповидных — у 0,7-1,3%, при непполиповидных неуглубленных — у 2,1-2,4% [32].

Рак в полиповидных и непполиповидных образованиях

Частота рака с инвазией в подслизистый слой среди поверхностных образований в зависимости от их внешнего вида строения была проанализирована в нескольких эндоскопических исследованиях в Японии. В работе из клиник Акиты и Йокогамы процент рака с инвазией в подслизистый слой был очень высоким в группе больных с углубленными непполиповидными образованиями: 35,9% (210 из 585 пациентов). В исследовании из университетского госпиталя Хиросимы для данной категории образований доля раков с инвазией была также очень большой: 27% (77 из 285 больных). Частота рака с инвазией в подслизистый слой в полиповидных образованиях в обеих работах была, наоборот, очень низкой: 2,4% и 0,7%, соответственно. В статистическом отчете национального скрининга рака в Японии за период с 2004 по 2005 год доля инвазивного рака среди углубленных непполиповидных образований был также значительной, и составила 64% всех ранних карцином. Глубина инвазии в подслизистый слой была проанализирована у 146 пациентов с поверхностным колоректальным раком в работе из патологического отделения Национального онкологического центра, Токио, Япония (Shimoda T., неопубликованные данные 2008, цитируется по [32]). Исследование охватывало как полиповидные, так и непполиповидные опухоли. Глубина

инвазии измерялась, принимая за исходную точку мышечную пластинку слизистой, и классифицировалась как sm1, если инвазия не превышала 1000 мкм, и sm2 при инвазии глубже 1000 мкм. Среди 87 полиповидных карцином, инвазия sm1 встречалась в 52,9% случаев, а средний размер таких опухолей составлял 21,5 мм; инвазия sm2 выявлена в 47,1%, со средним размером образований 27,7 мм. Из 59 неполиповидных карцином инвазия sm1 была выявлена в 27,1%, а средний размер этих образований составил 12,2 мм; инвазия sm2 встречалась у 72,9%, со средним размером опухолей 14,8 мм. Таким образом, по сравнению с полиповидными образованиями, неполиповидные опухоли были меньше по размеру и имели склонность к более массивной инвазии. В странах Запада частота рака в зависимости от внешнего вида поверхностных образований (дифференциация между опухолями с внутрислизистой и подслизистой инвазией не проводилась) была проанализирована в нескольких эндоскопических исследованиях и также была выше в группе с углубленными образованиями, составив от 11,7% до 50%, в зависимости от работы. Напротив, процент рака в полиповидных образованиях был очень низким и варьировал между 0,6% и 1,2%.

Рак в LST-образованиях

Риск развития рака в LST-образованиях нарастает с увеличением их размера и зависит от подтипа. В исследовании, проведенном в клиниках Акиты и Йокогамы в период с апреля 1985 года по июль 2007 года (Kudo S., Kashida H., неопубликованные данные 2008, цитируется по [32]), 1209 LST-образований были разделены на три группы в зависимости от их размера (10–19 мм, 20–29 мм, 30 мм и больше). Процент рака с инвазией в подслизистый слой в этих группах составил 4,4%, 13,1% и 20,6%, соответственно. Степень риска развития рака был связан с подтипами LST-образований и был выше в опухолях с гранулярным строением со смешанными дольками, а также в образованиях с негранулярным и ложноуглубленным строением. Из 181 образования с гранулярным строением со смешанными дольками, доля рака с инвазией в подслизистый слой в вышеописанных трех группах составила 7,1%, 20,4% и 38%, соответственно, а из 123 образований с негранулярным и ложноуглубленным строением — 12,5%, 32,4% и 83,3%, соответственно.

Рак de novo

Это поражение является маленьким, <10 мм в диаметре, с плоской или углубленной неполиповидной формой, и относится к подтипам IIa–IIc [72]. Ямочный рисунок относится к категориям Vi или VN. Несмотря на небольшой размер, инвазия в подслизистый слой является частой, как и его прогрессия в язвенную распространенную форму рака. Частота рака *de novo* среди поверхностных злокачественных поражений является невысокой, это частый предшественник запущенного рака вследствие агрессивного характера.

Прагматическая классификация зубчатых образований

Гиперпластические полипы

Чаще всего ГП мелкие, до 10 мм, и, по сути, макроскопически не являются полипами — слегка приподнятые или

даже плоские, классифицируются как подтип IIa или IIb. Поверхностная структура ямок их соответствует категории II, с большими звездчатыми открытиями ямками. Мелкие ГП — стабильные, не неопластические образования. Большие ГП (>10 мм) встречаются гораздо реже, если в них преобладает латеральный рост, их относят к подтипу IIa, если растут вверх — форма полиповидная, соответствующая подтипам Ip или Is. Значительный риск злокачественного развития в гиперпластическом полипе связан с наличием синхронных аденом или зубчатых образований на широком основании.

Зубчатые образования на широком основании

Большинство этих поражений являются большими (>10 мм) и имеют преобладающий латеральный рост. Их общий макроскопический фенотип — неполиповидный или образования с комбинацией неполиповидных и полиповидных изменений на широком основании, напоминающие LST. Поэтому их классифицируют как подтип IIa или IIa+Is. Поверхность поражения гомогенна и часто покрыта желтым слоем слизи, который должен быть тщательно смыт, поскольку он маскирует микроархитектонику и не дает выявить преобладающий тип структуры ямок. Хотя эти образования не являются аденомами, тем не менее, риск прогрессии к зубчатой аденоме значителен.

Смешанные гиперпластические и аденоматозные полипы

Поверхность этих поражений неоднородна, с узелками и часто покрыта слоем желтой слизи. Исследование ямочного рисунка выявляет мозаику структур, подобных гиперпластическим типам и типов III и IV в аденоматозных участках.

Традиционные зубчатые аденомы/карциномы

Эти поражения часто достигают размера 10 мм, рост происходит как вверх, так и вниз, но они также растут и латерально. Макроскопический вид — полиповидный или неполиповидный [42], соответствующий подтипам Ip, Is и IIa [72]. Ямочный рисунок варьирует от II типа в маленьких зубчатых аденомах до типов III и IV в больших аденомах и типов Vi или VN в карциномах. Гистопатологическое изучение традиционных зубчатых аденом [49] показало, что ИЭН высокой степени атипичности чаще встречается в неполиповидных поражениях (25,2%) чем в полиповидных (9,2%). Зубчатые аденомы часто прогрессируют в зубчатый рак, и некоторые были описаны как смежные с раком [40].

Рак в зубчатых образованиях

Потенциал озлокачествления зубчатых аденом ниже, чем обычных аденом. В исследовании, проведенном в Корее Song S.Y. с соавт. (2007), изучили 124 пациентов с зубчатыми аденомами (зубчатое строение в 20% и более крипт, характерные цитологические изменения ядер) в сравнении с 419 больными с обычными аденомами. Распространенность неоплазии высокой степени или раков была ниже (3,2%) в зубчатых аденомах в сравнении с обычными аденомами (9,3%). Хотя большинство зубчатых образований на широком основании не перерождаются в рак, некоторые из них, особенно большие, с локализацией в проксимальных отделах толстой кишки, могут

быстро трансформироваться в зубчатую карциному [15]. Большие образования в проксимальных отделах толстой кишки, с преимущественно неполипозидным строением на эндоскопии, требуют особого внимания с целью раннего выявления зубчатых раков и их предшественников. В широкую категорию больших образований, которые могут встречаться в данных отделах толстой кишки, входят зубчатые образования на широком основании, а также предшественники незубчатых раков, такие как плоские или слегка приподнятые аденомы, а также LST-образования.

Соотношение зубчатых и незубчатых раков можно определить довольно точно, так как колоректальные раки, развивающиеся из зубчатых образований, вдобавок к специфическим генетическим маркерам и микросателлитной нестабильности (*microsatellite instability* — MIS), имеют четкие гистологические особенности, которые включают персистентный зубчатый характер роста, скопления муцина, эозинофилию цитоплазмы и отсутствие некрозов. Зубчатые аденокарциномы составляют около 7,5% из всех колоректальных раков и 17,5% из раков, расположенных в наиболее проксимальных отделах толстой кишки [41]. Процент зубчатых карцином выше в проксимальных отделах толстой кишки и нижних отделах прямой кишки.

Эндоскопическая характеристика поверхности обнаруженных образований

До получения патологического заключения надо классифицировать эндоскопически внешний вид поражения как не относящееся к новообразованию или относящееся, для оценки риска злокачественного развития, до принятия решения о методе лечения. Характеристика основана на анализе поверхностной микроархитектуры и сети поверхностных капилляров.

Классификация ямочного рисунка

Оптическое увеличение (от $\times 50$ до $\times 100$ крат на 14 дюймовом мониторе), электронное увеличение или применение объектива с адаптивным фокусным расстоянием в сочетании с хромоскопией или эндоскопия с усилением четкости изображения (NBI, FICE и др.) применяют для описания поверхностной микроархитектуры или структуры ямок (*pit*) эпителия.

Классификацию прогрессирующих изменений ямочного рисунка, соответствующих характеру неопластических образований впервые предложил Kudo:

1. в нормальной слизистой, отверстия крипт круглые, узкие, расположены равномерно;
2. в незлокачественных гиперпластических образованиях отверстия крипт большие, звездчатые;
3. в неопластических образованиях эпителиальные гребни и складки заменяют вышеописанный сотовый рисунок;
4. при раке поверхность нерегулярная, без эпителиальных складок или полностью аморфная и бесструктурная.

С тех пор правомерность такого подхода подтверждена многими исследователями. В Японии была предложена градация прогрессии неоплазии на основе изменений ямочного рисунка (стадии от I до VN) — таблица 3, которую сравнили с гистологическими находками в очень большом исследовании (>23000) поверхностных неопластических образований слизистой толстой кишки. Исследование подтвердило, что углубленные неполипозидные образования, как правило, более злокачественны и ямочный рисунок V типа встречается у 41% из них. Доля ямочного рисунка V типа среди неуглубленных (неполипозидных или полипозидных) образований составляет менее 5%. Клиническое значение классификации, которая рассматривает ямочный рисунок 7 типов, все еще обсуждается. Тип I характерен для нормальной слизистой оболочки. Тип II — для гиперпластических образований, а не неоплазий. Типы III, IIIs, IV, Vi, и VN предполагают наличие неоплазии с прогрессом от низкого к высокому риску злокачественного развития. Типы IIIs, III, IV в большинстве случаев характерны для аденоматозных образований. Риск малигнизации возрастает в следующей последовательности: III < IIIs < IV. Умеренная или высокая степень нерегулярности структур ямок Vi, прогнозирует глубину инвазии в подслизистую ниже или выше предела 1000 мкм [28].

Однако широко применяется более простая классификация с использованием 3 стадий: (1) отсутствие неоплазии (тип I и II), (2) неоплазия низкой степени (тип III) и (3) неоплазия высокой степени (тип IV и V).

Оценка инвазии в подслизистый слой по поверхностному ямочному рисунку

Ямочный рисунок слизистой толстой кишки может быть изучен при помощи эндоскопии с увеличением в сочетании с хромоскопией или NBI. Исследования с гистологи-

Таблица 3. Категории ямочного рисунка (*pit pattern*) поверхности слизистой оболочки толстой кишки (осмотр с увеличением и применением хромоскопии либо NBI)

Гистология	<i>Pit pattern</i>	Лечение
Не неопластическая	Нормальная слизистая — нормальные круглые ямки, однородный рисунок	I
	Гиперпластические полипы — увеличенные звездчатые крипты, однородный рисунок	II
Неоплазия, аденома	Удлиненные волнистые гребни	III
	Суженные круглые ямки, неоднородный рисунок	IIIs
	Разветвленные или мозговидные гребешки (валики)	IV
Неоплазия, рак	Неоднородная поверхность	Vi
	Аморфная (бесструктурная) поверхность	VN

Не требуется

Эндоскопическая резекция

Хирургическое лечение

ческим контролем, выполненные различными эндоскопическими группами в Японии, подтвердили, что некоторые типы ямочного рисунка являются характерными для инвазии рака в подслизистый слой. Из 7740 неопластических колоректальных образований, изученных в клинике в Йокогаме, рак с распространением в подслизистый слой был гистологически подтвержден у 33,7% опухолей с “нерегулярным” ямочным рисунком и у 91% образований с “аморфным” рисунком (тип V), тогда как пропорция таких раков в образованиях с ямочным рисунком типа III или IV была крайне малой (0,64%). Более того, “нерегулярный” или “аморфный” подтипы ямочного рисунка имели ценность прогнозировать степень инвазии (незначительная или массивная) в подслизистый слой. Ямочный рисунок V типа “аморфного” подтипа, по данным той же работы, всегда соответствовал массивной инвазии в подслизистый слой (sm1c, sm2 и sm3).

Классификация сосудистого рисунка

Рисунок поверхностных капилляров слизистой кишки определяется при увеличении в белом свете или с NBI [29] или FICE [71] без хромоэндоскопии. В настоящее время четких описаний типов сосудистого рисунка в слизистой толстой кишки немного. Например, в нормальной слизистой оболочке отверстия крипт окружают четко очерченные капилляры. Группа эндоскопистов из *Northern Yokohama Hospital* проанализировала патологические изменения капилляров, используя следующие критерии: степень видимости, увеличенный или неоднородный диаметр, отсутствие симметрии в направлении хода капилляров. Сосудистый рисунок был разделен на 5 типов: “нечеткий (*faint*)”, “сетевидный (*network*)”, “плотный (*dense*)”, “неоднородный (*irregular*)” и “скудный (*sparse*)”. В том же эндоскопическом отделении тип сосудистого рисунка поверхностных образований был сравнен с гистологическими находками. Чувствительность и специфичность “нечеткого” сосудистого рисунка для гиперпластических полипов составили 98,2% и 90,2%, соответственно. “Четкий” сосудистый рисунок, в который объединили остальные 4 типа сосудистых рисунков, нашли в 823 из 843 неопластических образований и, только, в 4 из 41 гиперпластических. Классификация сосудистого рисунка способствует дифференциации между незлокачественными, предраковыми и раковыми образованиями, а также между обычными и зубчатыми аденомами (таблица 4).

Оценка инвазии в подслизистый слой по поверхностному сосудистому рисунку

Сосудистый рисунок слизистой толстой кишки, который изучают при помощи эндоскопии с увеличением в сочетании с NBI, имеет ценность для прогнозирования выявления рака. Сосудистый рисунок на поверхности 843 поверхностных неопластических образований толстой кишки был изучен эндоскопическим коллективом клиники в Йокогаме. “Нерегулярный” или “скудный” сосудистый рисунок был выявлен только у 1 из 639 пациентов с зубчатыми аденомами, у 22 из 133 больных с внутрислизистым раком и у 59 из 71 пациентов с раками с инвазией в подслизистый слой. Роль сосудистого рисунка в прогнозировании глубины инвазии была исследована этим же коллективом в период с января 2006 по сентябрь 2007 года (Kudo S., Kashida H., неопубликованные данные 2008, цит. по [32]). В работе с гистологическим контролем были изучены 204 поверхностных неопластических образования. Инвазия классифицировалась как незначительная или массивная по критериям, использованным для оценки ямочного рисунка. “Сетевидный” или “плотный” сосудистый рисунок был обнаружен в 123 образованиях, из которых 120 были с незначительной, а 3 — с массивной инвазией в подслизистый слой. “Нерегулярный” или “скудный” сосудистый рисунок был найден в 81 образовании, из них 28 имели незначительную инвазию, а 53 — массивную. Чувствительность и специфичность “нерегулярного” и “скудного” типов сосудистого рисунка для массивной инвазии в подслизистый слой составили 94,6% и 81,1%, соответственно. Таким образом, пришли к мнению, что ямочный рисунок имеет большую ценность прогнозирования для массивной инвазии в подслизистый слой.

Лечение с учетом предварительного диагноза патологии

Следующий шаг после эндоскопического обнаружения колоректального образования — выбор метода лечения. Варианты — никакого лечения (наблюдение), эндоскопическая резекция/диссекция слизистой или хирургическое лечение. Эндоскопическая резекция слизистой не дает возможности удалить поражение единым блоком при размерах более чем 25 мм. Последнее возможно с помощью техники эндоскопической диссекции в подслизистом слое, однако она требует большего времени и технических средств, навыков и в данное время нуждается в стандартизации для применения в толстой кишке.

Таблица 4. Категории сосудистого рисунка поверхности слизистой толстой кишки (осмотр с увеличением и применением NBI)

Гистология	Сосудистый рисунок		Лечение
Не неопластическая	Нормальный	Четкий рисунок капилляров вокруг отверстий ямок	Не требуется
	Ослабленный	Капилляры вокруг увеличенных ямок плохо просматриваются	
Неоплазия, тубулярная или villous аденома	Сетчатый	Сосуды образуют большие правильные (равномерные) ячейки	Эндоскопическая резекция/диссекция в подслизистом слое
	Густой, плотный	Увеличенные сосуды одинакового размера на вершущах удлиненных эпителиальных валиков	
Рак	Направленный, неоднородный	Увеличенные сосуды неравномерного диаметра и в расходящихся направлениях	Хирургическое лечение
	Редкий	Скудный рисунок сосудов неравномерного диаметра и в расходящихся направлениях	

Правильность выбора метода лечения подтверждается результатами патогистологического исследования с использованием Венской классификации гастроинтестинальной неоплазии, адаптированной к толстой кишке [54]. *In vivo* (до полного удаления образования) надежно прогнозировать патологистологическое заключение возможно при эндоскопии, однако эта техника еще не доступна для рутинного использования. В то же время стратегия эндоскопического диагноза с прогнозированием патогистологии, основанная на эндоскопии с высоким разрешением и увеличением в сочетании с хромоскопией или NBI, уже доступна для большинства эндоскопических центров за рубежом.

Образования слизистой оболочки без неоплазии — риск отсутствует

Эти изменения/поражения соответствуют 1 и 2 категориям по Венской классификации, сюда относят нормальный эпителий, воспаление и маленькие ГП (<10 мм в диаметре). Для этих поражений не обосновано никакое лечение, и дальнейшее эндоскопическое наблюдение не обязательно. Исключением являются большие ГП и зубчатые образования на широком основании, для которых рекомендуется эндоскопическая резекция слизистой оболочки.

Неоплазия низкой степени — низкий риск

Соответствует категориям 3 и от 4-1 до 4-4 Венской классификации, и относится к низкой степени ИЭН, неинвазивным ИЭН высокой степени, подозрению на инвазивный рак, и высокодифференцированному внутрислизистому раку с низкой степенью клеточной атипии. Риск метастазирования в лимфатические узлы, как полагают, близок к нулю. Рекомендуется эндоскопическая резекция поражения (таблица 5) и наблюдение с интервалами, определенными согласно патологистологическому заключению.

Неоплазия промежуточной степени — промежуточный риск

Соответствует категории 4-4 Венской классификации и частично 5 категории и включает 3 типа поражений:

1. дифференцированный внутрислизистый рак с высокой степенью клеточной атипии;
2. низкодифференцированный внутрислизистый рак с перстневидными клетками;
3. высокодифференцированный подслизистый рак с глубиной инвазии в подслизистую <1000 мкм и с низкой степенью клеточной атипии.

Риск метастазирования в лимфатические узлы низкий (1-4,8%). Имеется выбор между эндоскопическим и хирургическим вмешательством. После эндоскопического лечения необходимо наблюдение через короткие интервалы. Если патологистологическое заключение указывает на поражение высокого риска — рекомендуется хирургическая операция.

Неоплазия высокой степени — высокий риск

Это соответствует 5 категории Венской классификации и относится к 2 типам поражений: подслизистый низкодифференцированный рак (1) и высокодифференцированный подслизистый рак (2) с клеточной атипией высокой степени или инвазией глубже 1000 мкм. Требуется хирургическое лечение с неoadьювантной терапией или без нее.

Заключение

Прагматическая классификация эндоскопических характеристик поверхностных неопластических и не неопластических патологических изменений колоректальной слизистой оболочки предназначена для классификации риска прогрессии к распространенной неоплазии в трех степенях (низкий, промежуточный, высокий) и облегчения выбора соответствующего лечения и наблюдения. Однако, эффективность диагностики пока еще ниже

Таблица 5. Тактика лечения в соответствии с Прагматической классификацией

Тип образований	Подтип	Группа риска	Тактика
Не неопластические зубчатые образования	Гиперпластические полипы <10 мм	Отсутствует риск злокачественной трансформации	Лечение ее требуется
	Гиперпластические полипы >10 мм; Зубчатые образования на широком основании.	Низкий риск злокачественной трансформации	Эндоскопическая резекция
Аденома/ карцинома (зубчатая и незубчатая)	Аденома, ИЭН низкой и высокой степени. Карцинома: интрамукозная, высокодифференцированная, низкая степень (злокачественности)	Низкий риск	Эндоскопическая резекция
	Карцинома: интрамукозная • высокодифференцированная, высокая степень (злокачественности); • низкодифференцированная.	Промежуточный риск	Эндоскопическая резекция или хирургическое лечение
	Карцинома: субмукозная • высокодифференцированная (<=1000 мкм).		
	Карцинома: субмукозная • высокодифференцированная, высокая степень (злокачественности); • высокодифференцированная (>1000 мкм); • низкодифференцированная.	Высокий риск	Только хирургическое лечение

оптимальной и нуждается в улучшении и проверке качества в следующих моментах:

- I. технология, повсеместное использование новейших эндоскопов с высоким разрешением;
- II. диагностика плохо видимых неполипозидных предшественников — маленьких углубленных поражений и больших приподнятых образований либо зубчатых и незубчатых предшественников на широком основании, особенно в правых отделах ободочной кишки;
- III. лечение и обучение оперативной эндоскопии, в т.ч. новейших технологий резекции/диссекции слизистой оболочки при неполипозидных патологических изменениях.

Роль колоноскопии в защите от колоректального рака

Роль колоноскопии в предупреждении колоректального рака включает два аспекта: во-первых — это диагностика рака на ранних операбельных стадиях и выявление предраковых заболеваний путем выборочного скрининга у бессимптомных пациентов и организованного скрининга у пациентов с положительными тестами на скрытую кровь в кале; во-вторых — использование колоноскопии как лечебной процедуры, которая предоставляет возможность эндоскопической резекции/диссекции предраковых образований и поверхностных раков без массивной инвазии в подслизистый слой. Степень защиты, обеспеченная колоноскопией, может быть изучена у пациентов, у которых не было выявлено патологии при колоноскопии, и у пациентов, у которых при первичной колоноскопии были обнаружены и удалены неопластические образования. В связи с этим, возникает проблема оптимальных промежутков, предлагаемых для контрольных исследований.

Защищенность пациента при негативных результатах колоноскопии

Оценка доли пропущенной патологии путем проведения тандемных колоноскопий

Выявление неопластических образований через несколько лет после негативной первичной колоноскопии, может свидетельствовать о пропущенной патологии, то есть ложноотрицательном результате исследования. Количество пропущенной патологии было изучено в Западных странах путем проведения повторной колоноскопии другим специалистом в день проведения первичного исследования (тандемные колоноскопии). В наглядном исследовании, проведенном Rex D.K. с соавт. (1997) в США, тандемные обследования выявили аденомы у 24% из 183 пациентов, у которых при первичном исследовании патология не была выявлена. Процент варьировал в зависимости от размера пропущенных аденом и составил 27% для аденом размером меньше 5 мм, 13% для аденом размером от 6 до 9 мм и 6% для аденом размером свыше 10 мм. Логично предположить, что данный процент должен уменьшаться с введением в практику новых эндоскопов с высокой разрешающей способностью и широким углом обзора. Однако, в недавнем исследовании с использованием тандемных колоноскопий, которые были проведены у 286 пациентов во Франции Heresbach D. с соавт. (2008),

общая доля пропущенной патологии оставалась высокой (20%), с показателем 26% для аденом размером до 5 мм и 9% для аденом размером более 5 мм. Даже когда слизистая толстой кишки методически осматривалась колоноскопами с высокой разрешающей способностью, распространенность малых аденом была настолько высокой (в пределах от 30% до 50%), что определенный процент пропущенной патологии был неизбежен.

Неопластические образования, выявленные после негативной колоноскопии

Несмотря на отсутствие неопластических образований при первичной колоноскопии, в промежуток до повторной колоноскопии могут развиваться доброкачественные и злокачественные метахронные неопластические образования. Такие неоплазии могут быть результатом как пропуска патологии при первичной эндоскопии, так и развития метахронных эволюционных образований. Рак, выявленный вскоре после полной колоноскопии, часто является метахронной опухолью с быстрым ростом, а не патологией пропущенной при первичном исследовании. Это в особенности относится к плоским и углубленным неполипозидным образованиям, которые часто классифицируются как рак *de novo*. В исследовании Sawhney M.S. с соавт (2006) у 51 пациента с интервальными раками, выявленными на протяжении 5 лет после первичной колоноскопии, и у 112 пациентов с не интервальными раками обнаружено, что опухоли с микросателлитной нестабильностью (MIS-позитивные) наблюдались в 3,7 раза чаще в группе интервальных карцином. Squillace S. с соавт (1994) обследовали 29 пациентов в среднем через 5,7 лет после первичной негативной колоноскопии: аденомы были выявлены у 12 пациентов (41,4%). Neugut A.I. с соавт (1995) выполнили повторные колоноскопии у 99 пациентов в среднем через 3 года после негативного первичного исследования и выявили аденомы у 24 больных (24%). Rex D.K. с соавт (1996) обследовали 154 пациентов в среднем через 5,5 лет после негативной колоноскопии и выявили аденомы у 41 пациента (27%). В мультицентровом исследовании Lilly (Ransohoff D., неопубликованные данные 2008, цитируется по [32]) 1256 пациентов были осмотрены в среднем через 5,3 года после негативной колоноскопии и аденомы были выявлены в 201 случае (16%), выраженные неоплазии у 16 пациентов (1,2%).

Несмотря на некоторые недостатки, негативная колоноскопия обеспечивает существенную защиту и дает довольно надежные гарантии в отношении низкого риска развития колоректального рака. [62] Степень защиты была оценена в большом ретроспективном исследовании типа «случай-контроль» с использованием базы данных *MediCal* (Калифорния, США). Сделан вывод, что колоноскопия предоставляет лучшую защиту, чем сигмоидоскопия, и такая тактика более эффективна у мужчин, чем у женщин. Это объясняется меньшей частотой полноценного осмотра проксимальных отделов толстой кишки у женщин. В Японии гарантии в отношении отсутствия спорадических неопластических образований при негативной колоноскопии была оценена в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 6 отдельных центрах: относительный риск выявления спорадического рака был очень низким через 1 год (0,1) и выше через 3 года (0,8) [32].

Защита от неоплазий после колоноскопии с полипэктомией

Неопластические образования слизистой толстой кишки, выявленные через несколько лет после первичной колоноскопии с полной резекцией всех поверхностных неопластических образований могут быть результатом 3 сценариев: (1) данные образования были пропущены при первичном обследовании, (2) в промежутке между колоноскопиями развились новые образования и (3) образования не были полностью удалены при первичном вмешательстве. Доля неопластических образований, выявленных при вторичном исследовании, была изучена в странах Запада [3,4,6,7,58,75]. Процент таких образований колебался между 32% и 60%. В США в *National Polyp Study* процент пациентов со спорадическими аденомами через 3 года после первичной колоноскопии составил 32% [75]. В работе с использованием контрольных колоноскопий, проведенной в Дании, данная цифра составила 35% через 4 года, и 60,1% через 8 лет. [26] Доля патологических образований была меньшей, если подсчет ограничивался метакронными образованиями с неоплазиями тяжелой степени.

Наличие патологии на контрольных колоноскопиях подтверждает постоянный повышенный риск развития неоплазии у пациентов с позитивными находками при первичном осмотре; однако, величина риск рецидива зависит от тяжести первичной патологии. В США в объединенном исследовании, которое проводилось в 13 различных центрах, относительный риск развития интервальных образований, зависел от тяжести первичной патологии, и был выше от 1,92 до 13,56 раз в сравнении с пациентами, у которых при первичном исследовании патологии не выявили. Подобное исследование было проведено *Japan Polyp Working Group* в 6 центрах Японии. Относительный риск развития рецидивных образований через 3 года был в 0,8-5,7 раз выше в сравнении с пациентами с негативной первичной колоноскопией, и варьировал в зависимости от тяжести первичных образований (*Retrospective cohort study from the japan polyp study working group*, Matsuda T., неопубликованные данные 2008, цитируется по [32]).

Стратегия постановки эндоскопического диагноза

Поверхностные образования в слизистой толстой кишки были впервые описаны при выполнении ригидной ректосигмоидоскопии, позже — фиброволоконной колоноскопии. С этого времени произошел значительный технический прогресс, последние модели видеоколоноскопов имеют высокую разрешающую способность, функции увеличения, эндоскопия с усилением четкости изображения (структурная детализация, определение индекса Nb, FICE, NBI автофлюоресценция и др.). В связи с этим, количество пациентов с патологическими находками, выявленными на колоноскопии, стало выше. Однако, то, что мы лучше видим, не значит, что выявляем всю патологию. Эндоскопия с высоким разрешением не заменяет внимательного и тщательного осмотра слизистой оболочки и проведение дифференциального анализа находок.

Стратегия четырех шагов для проведения качественного осмотра и выбора правильной тактики лечения

Качественный осмотр для постановки эндоскопического диагноза требует применения поэтапной методики как единственной защиты от гипердиагностики, не выявлению патологии и необоснованного лечения [35]:

- I. Идеальная подготовка кишечника, так как любое твердое или жидкое содержимое, которое может сохраняться на поверхности слизистой оболочки, может маскировать маленькие неполипозидные поражения.
- II. Второй шаг — выявление участков с ненормальным строением при использовании стандартной визуализации, без технологий обработки изображения или хромоскопии. На данном этапе неполипозидные образования с легкостью могут быть пропущены, если эндоскопист недостаточно обучен и не имеет достаточного опыта в определении незначительных изменений по цвету слизистой оболочки и изменению подэпителиальных капилляров при установлении границ поражения.
- III. Третьим шагом является характеристика образования. Рутинная хромоскопия с индигокармином (0,1-0,5% раствор) помогает оценивать края поражения и идентифицировать возвышение или депрессию поверхности поражения. Внешний вид поражения идентифицируется согласно категориям Парижской классификации. Хромоскопия с крезил-фиолетом (0,2% раствор) или кристалл-фиолетом (карболовым генциан-фиолетом) (0,05% раствор), дает более длительную фиксацию красителя, но использование этих красителей предназначено для очень маленьких поражений, наблюдаемых при увеличении. Капиллярная сеть исследуется в белом свете, без хромоскопии с небольшим увеличением или с NBI. Техника NBI сейчас является критерием стандарта для классификации сосудистого рисунка в неопластических и неопластических образованиях. Оценка микроархитектоники эпителиальной поверхности образования проводится с использованием увеличения в комбинации с хромоскопией или с эндоскопией с усилением четкости изображения. Определение типа ямочного рисунка используется для прогнозирования наиболее вероятного гистологического строения.
- IV. Четвертый шаг — постановка диагноза и выбор тактики лечения с учетом морфологического строения образования и его локализации. Тактика предполагает выбор между наблюдением, эндоскопической резекцией, или хирургическим вмешательством. Для эндоскопической резекции неполипозидных образований единым блоком может потребоваться сложная техника эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Прагматический подход к выбору лечения

- I. Поверхностные поражения, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки часто являются более опасными в сравнении с расположенными в дистальных отделах. Большинство маленьких ГП не несут риска прогрессии в злокачественное образова-

ние, в то время как большие ГП в проксимальных отделах толстой кишки часто прогрессируют в неоплазию высокой степени.

- II. Большие полиповидные и непалиповидные образования имеют больший риск малигнизации. Большинство малых образований типа 0-IIa или 0-IIb несут неоплазию низкой степени, а образования типа 0-IIc часто имеют неоплазию высокой степени с инвазией в подслизистый слой.

Контроль качества в колоноскопии

Главные требования для проведения качественной колоноскопии включают использование видеокколоноскопов новых поколений с высокой разрешающей способностью, рутинное применение хромоскопии с индигокармином как первого шага в характеристике любого образования, которое в свою очередь должно быть отнесено к подтипу соответственно Парижской классификации. Такая последовательность должна быть отображена в протоколе исследования (так же как и в патологоанатомическом отчете, если образование удалено). При подозрении на неоплазию высокой степени применяют эндоскопию с увеличением в сочетании с усилением четкости изображения с целью более точно оценить тяжесть неоплазии и ее инвазию в подслизистый слой.

Выводы

Проблема выявления повреждений слизистой оболочки толстого кишечника целиком ложится на врачей эндоскопистов (*о врачах гастроэнтерологах в рекомендациях европейской комиссии по скринингу колоректального рака даже не упоминается*) которые должны быть обучены соответствующим образом, оснащены современным оборудованием (проведение колоноскопии фиброволоконными аппаратами даже не обсуждается) и ежегодно повышать свой профессиональный уровень [51,59]. Однако точность диагностики и выбор метода лечения целиком зависит от патоморфолога. В рекомендациях европейской комиссии по скринингу колоректального рака [59] в разделе посвященном гарантии качества определяемой патологии первой рекомендацией является использование пересмотренной Венской классификации. К сожалению, наши морфологи не только не используют, но и критикуют ее [1] продолжая пользоваться терминами «дисплазия 1-3 степени» т.е. теми терминами, которые с момента принятия Венской классификации давно не рекомендуются к применению, хотя и могут считаться синонимами [59]. Учитывая особую важность заключения, которое дает морфолог, европейская комиссия по скринингу колоректального рака отмечает необходимость каждый год проводить новое обучение морфологов,

а дважды в год проводить внешнюю проверку качества их заключений. Понимая временную недоступность решения этих проблем в нашей стране, считаем целесообразным:

1. Проводить идеальную подготовку кишечника к исследованию.
2. Проводить обнаружение патологического очага с помощью тотальной хромоскопии с индигокармином.
3. Проводить биопсию при малейших подозрениях на патологическое образование, а по возможности полностью его удалять, что существенно повысит качество морфологического заключения.
4. В сомнительных случаях и невозможности самостоятельно удалить найденное образование направлять пациента в другие учреждения, где занимаются этой патологией (проводят резекцию слизистой, диссекцию в подслизистом слое), а не оперировать пациентов с предопухольевыми образованиями, выполняя необоснованно обширные резекции кишки.

Литература

1. Курик О.Г., Каленська О.В., Баздирев В.В., Митурич Г.Д. (2011) Морфологічний діагноз — дисплазія чи рак? Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 15; 1: 23-28
2. Ajioka Y., Watanabe H., Kazama S. et al. (2000) Early colorectal cancer with special reference to the superficial nonpolypoid type from a histopathologic point of view. *World J. Surg.* 24: 1075-1080
3. Alberts D.S., Martínez M.E., Roe D.J. et al. (2000) Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 342: 1156-1162
4. Arber N., Eagle C.J., Spicak J. et al. (2006) Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N. Engl. J. Med.* 355: 885-895
5. Baker K., Zhang Y., Jin C. et al. (2004) Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colo-rectum: different lesions or a biological spectrum? *J. Clin. Pathol.* 57: 1089-1093
6. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S. et al. (2006) A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 131: 1674-1682
7. Bertagnolli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G. et al. (2006) Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 355: 873-884
8. Boparai K.S., Dekker E., van Eeden S. et al. (2008) Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 135: 2014-2018
9. Bouzourene H., Chaubert P., Seelentag W., Bosman F.T., Saraga E. (1999) Aberrant crypt foci in patients with neoplastic and non-neoplastic colonic disease. *Hum. Pathol.* 30: 66-71
10. Bufill J.A. (1990) Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann. Intern. Med.* 113:779-788
11. Cheng L., Lai M.D. (2003) Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 9; 12: 2642-2649

12. Elsaleh H., Joseph D., Griew F. et al. (2000) Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet*. 355: 1745-1750
13. Fearon E.R., Vogelstein B. (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 61: 759-767
14. Fujii H., Ajioka Y., Kazami S. et al. (2002) Loss of heterozygosity in the clonal evolution of flat colorectal neoplasms. *J. Pathol*. 197: 298-306
15. Goldstein N. (2006) Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma. *Am. J. Clin. Pathol*. 125: 132-145
16. Grady W.M., Carethers J.M. (2008) Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 135: 1079-1099
17. Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E., Wruble L.D. (1985) Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 89: 328-336
18. Heresbach D., Barrioz T., Lapalus M.G. et al. (2008) Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 40: 284-290
19. Hiraoka S., Kato J., Tatsukawa M. et al. (2006) Laterally spreading type of colorectal adenoma exhibits a unique methylation phenotype and K-ras mutations. *Gastroenterology*. 131: 379-389
20. Hirata I., Wang F.Y., Murano M. et al. (2007) Histopathological and genetic differences between polypoid and non-polypoid submucosal colorectal carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 13: 2048-2052
21. Iacopetta B. (2002) Are there two sides to colorectal cancer? *Int. J. Cancer*. 101: 403-408
22. Jaramillo E., Watanabe M., Rubio C. et al. (1997) Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings. *Endoscopy*. 29: 1-3
23. Järvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al. (2000) Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 118: 829-834
24. Jass J.R., Baker K., Zlobec I. et al. (2006) Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology*. 49: 121-131
25. Jass J.R. (2007) Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 50: 113-130
26. Jørgensen O.D., Kronborg O., Fenger C. (1993) The funen adenoma follow-up study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand. J. Gastroenterol*. 28: 239-243
27. Kambara T., Simms L.A., Whitehall V.L. et al. (2004) BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*. 53: 1137-1144
28. Kanao H., Tanaka S., Oka S. et al. (2008) Clinical significance of type V(I) pit pattern sub-classification in determining the depth of invasion of colorectal neoplasms. *World J. Gastroenterol*. 14: 211-217
29. Kanao H., Tanaka S., Oka S. et al. (2009) Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest. Endosc.* 69; 3: 631-636
30. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. (1995) Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis. Colon Rectum*. 38: 12; 1286-1295
31. Kim Y.H., Kakar S., Cun L. et al. (2008) Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. *Int. J. Cancer*. 123: 2587-2593
32. Kudo S., Lambert R., Allen J.I. et al. (2008) Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest. Endosc.* 68; 4: 3-47
33. Kudo S. (1993) Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 25; 7: 455-461
34. Kuramoto S., Oohara T. (1995) How do colorectal cancers develop? *Cancer*. 75: 1534-1538
35. Lambert R., Saito H., Saito Y. (2007) High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer dawn in the East. *Endoscopy*. 39: 232-237
36. Lambert R., Kudo S., Vieth M. et al. (2009) Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 70: 6: 1182-1199
37. Liang J.J., Alrawi S., Tan D. (2008) Nomenclature, molecular genetics and clinical significance of the precursor lesions in the serrated polyp pathway of colorectal carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 1: 317-324
38. Lindblom A. (2001) Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr. Opin. Oncol*. 13: 63-69
39. Maeo S., Ajioka Y., Watanabe H. et al. (1995) The proliferating cell nuclear antigen (PCNA) index correlates with the grade of cytologic atypia in well-differentiated early adenocarcinomas of the large intestine. *Pathol. Int*. 45: 359-365
40. Mäkinen M.J., George S.M., Jernvall P. et al. (2001) Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma prevalence, histological features, and prognosis. *J. Pathol*. 193: 286-294
41. Mäkinen M.J. (2007) Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*. 50: 131-150
42. Morita T., Tamura S., Miyazaki J. et al. (2001) Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon. *Endoscopy*. 33: 761-765
43. Mueller J.D., Haegle N., Keller G. et al. (1998) Loss of heterozygosity and microsatellite instability in de novo versus ex-adenoma carcinomas of the colorectum. *Am. J. Pathol*. 153: 1977-1984
44. Mukawa K., Fujii S., Takeda J. et al. (2005) Analysis of K-ras mutations and expression of cyclooxygenase-2 and gastrin protein in laterally spreading tumors. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 20: 1584-1590
45. Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S., Larson D.R. (2002) Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon Rectum*. 45; 2: 200-206
46. Neugut A.I., Jacobson J.S., Ahsan H. et al. (1995) Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology*. 108: 402-408
47. Ogino S., Noshu K., Kirkner G.J. et al. (2009) CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*. 58: 90-96
48. O'Brien M., Yang S., Huang C.S. et al. (2008) The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma. *Diagn. Histopathol*. 14: 78-93
49. Oka S., Tanaka S., Hiyama T. et al. (2004) Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest. Endosc.* 59: 213-219
50. Preston S.L., Wong W.-M., Chan A.O. (2003) Bottom-up histogenesis of colorectal adenomas: origin in the monocryptal adenoma and initial expansion by crypt fission. *Cancer Res*. 63: 3819-3825
51. Quirke P., Risio M., Lambert R., von Karsa L., Vieth M. (2011) Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis — European recommendations. *Virchows Arch*. 458; 1: 1-19
52. Rex D.K., Cummings O.W., Helper D.J. et al. (1996) 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology*. 111: 1178-1181
53. Rex D.K., Cutler C.S., Lemmel G.T. et al. (1997) Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 112: 24-28
54. Rubio C.A., Nesi G., Messerini L. et al. (2006) The Vienna classification applied to colorectal adenomas. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 21: 1697-1703

55. Rudolph R.E., Dominitz J.A., Lampe J.W. et al. (2005) Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 605-608
56. Samowitz W.S., Slattery M.L., Sweeney C. et al. (2007) APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol. Cancer Res.* 5: 165-170
57. Sawhney M.S., Farrar W.D., Gudiseva S. et al. (2006) Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology.* 131: 1700-1705
58. Schatzkin A., Lanza E., Corle D. et al. (2000) Lack of effect of a low-fat, highfiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 342: 1149-1155
59. Segnan N., Patnick J., von Karsa L. (2010) European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis — First edition (in press) doi: 10.2772/1458 (Printed version)
60. Shih Ie-Ming, Wang Tian-Li, Traverso Giovanni et al (2001) Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *PNAS.* 98; 5: 2640-2645
61. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J. et al. (1989) Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer.* 64: 1139-1146
62. Singh H., Turner D., Xue L. et al. (2006) Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination. Evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 295: 2366-2373
63. Snover D.C. (2011) Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum. Pathol.* 42; 1: 1-10
64. Sobin L.H. (1985) Inverted hyperplastic polyps of the colon. *Am. J. Surg. Pathol.* 9: 265-272
65. Song S.Y., Kim Y.H., Yu M.K. et al. (2007) Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. *J Gastroenterol. Hepatol.* 22: 1786-1790
66. Squillace S., Berggreen P., Jaffe P. et al. (1994) A normal initial colonoscopy after age 50 does not predict a polyp-free status for life. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 1156-1159
67. Suehiro Y., Hinoda Y. (2008) Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci.* 99: 1071-1076
68. Sugai T., Habano W., Jiao Y.F. et al. (2006) Analysis of molecular alterations in left- and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinomas. *J. Mol. Diagn.* 8: 193-201
69. Takahashi T., Nosho K., Yamamoto H. et al. (2007) Flat-type colorectal advanced adenomas (laterally spreading tumors) have different genetic and epigenetic alterations from protruded-type advanced adenomas. *Mod. Pathol.* 20: 139-147
70. Tamura S., Ueta H., Miyamoto T. et al. (2004) Depressed-type hyperplastic lesion in the colon. *Endoscopy.* 36: 1131
71. Teixeira C.R., Torresini R.S., Canali C. et al. (2009) Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest. Endosc.* 69; 3: 750-756
72. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions (2003) *Gastrointest. Endosc.* 58; 6: 3-43
73. Torlakovic E.E., Gomez J.D., Driman D.K. et al. (2008) Sessile serrated adenoma vs. traditional serrated adenoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 32: 21-29
74. Umetani N., Sasaki S., Masaki T. et al. (2000) Involvement of APC and K-ras mutation in non-polypoid colorectal tumorigenesis. *Br. J. Cancer.* 82: 9-15
75. Winawer S.J., Zauber A.G., O'Brien M.J. et al. (1993) Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.* 328: 901-906
76. Yamagata S., Muto T., Uchida Y. et al. (1994) Lower incidence of K-ras codon 12 mutation in flat colorectal adenomas than in polypoid adenomas. *Jpn. J. Cancer Res.* 85: 147-151