

Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки

А.М. Нечипай, М.В. Зобнина, Л.М. Черкасова,
И.Б. Перфильев, В.А. Кривоусков

ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ,
Москва, Российская Федерация
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57», Москва, Российская Федерация

Morphological and endoscopic diagnostic criteria of serrated adenomas of the colon

A.M. Nechipay, M.V. Zobnina, L.M. Cherkasova, I.B. Perfilyev, V.A. Krivopuskov

Federal government-financed institution «Polyclinic # 1», General affairs departments of the President of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
State educational state-funded institution «Russian medical academy of postgraduate education», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
Federal government-financed healthcare institution «City clinical hospital #57», Moscow, the Russian Federation
Municipal Hospital № 57

Цель обзора. Обобщить данные литературы об эндоскопической и морфологической диагностике зубчатых аденом толстой кишки.

Основные положения. В 2010 г. ВОЗ был принят новый вариант гистологической классификации опухолей толстой кишки, согласно которому зубчатые новообразования выделены в отдельную группу предопухолевых изменений, наряду с аденомой толстой кишки. На сегодняшний день установлено, что гиперпластические полипы и другие представители из этой группы в 15–20% случаев являются предшественниками спорадического или бессимптомного колоректального рака, локализующегося преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки и развивающегося по иному, зубчатому, пути. Диагностика таких образований как на микроскопическом, так и на макроскопическом уровнях до сих

The aim of review. To generalize literature data on endoscopic and morphological diagnostics of serrated adenomas of the colon.

Key points. In 2010 a new variant of histological classification of colonic tumors have been accepted by WHO, according to which serrated neoplasms were defined as separate group of preneoplastic changes, along with colonic adenomas. At the present time hyperplastic polyps and other serrated neoplasms are considered to be precursor lesions for 15 to 20% of sporadic or asymptomatic colorectal cancers located mainly in proximal colon, that progress by specific serrated adenoma-related pathway. Diagnostics of such lesions both on microscopic and macroscopical levels is associated with significant difficulties due to absence of the uniform nomenclature, definite morphological features and endoscopic semiotics.

Нечипай Андрей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Зобнина Мария Владимировна — врач-эндоскопист ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ. Контактная информация: dudka-m@mail.ru; 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

Zobnina Maria V. — endoscopist doctor, Federal government-financed institution «The polyclinic #1» General affairs departments of the President of the Russian Federation. Contact information: dudka-m@mail.ru; 119002, Moscow, Sivtsev Vrazhek sidestreet, 26/28.

Черкасова Лилия Михайловна — заведующая отделением эндоскопических методов диагностики и лечения ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ

Перфильев Илья Борисович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ
Кривоусков Василий Александрович — врач-патоморфолог ГБУЗ «ГКБ № 57»

пор представляет значительные трудности в связи с отсутствием единой общепринятой номенклатуры, четких морфологических характеристик и эндоскопической семиотики.

Заключение. Определение основных морфологических и эндоскопических критериев диагностики всех представителей группы зубчатых аденом позволит не только успешно их выявлять, но и дифференцировать с другими эпителиальными образованиями толстой кишки, что необходимо для выбора правильной тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, зубчатые аденомы, эндоскопическая диагностика.

Conclusion. Definition of main morphological and endoscopic diagnostic criteria of all types of serrated adenomas will provide successful diagnostics along with differentiation with other epithelial colonic lesions that is required for proper choice of management approach.

Key words: colorectal cancer, serrated adenomas, endoscopic diagnostics.

Диагностика ранних форм *колоректального рака* (КРР) и предопухоловой патологии *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК) является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины. В структуре онкологической заболеваемости и смертности в США, по данным SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) за 2013 год, КРР занимает 3-е место, одинаково часто встречаясь среди женщин и мужчин [1, 6], в странах центральной и восточной Европы находится на 2-м месте после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин [2, 7]. В России за последние 20 лет рак толстой кишки по этим показателям переместился с 6-го на 4-е место у женщин и на 3-е место у мужчин, уступая лишь раку легкого, раку желудка и раку молочной железы [3].

Благодаря широкому применению скрининговых программ, направленных на выявление и своевременное лечение ранних форм КРР и его предшественников, в США, Японии, а также в отдельных странах Западной Европы отмечается статистически достоверное снижение уровня заболеваемости КРР [1, 4]. В России из-за очевидных причин подобной тенденции пока не наблюдается.

К основным предраковым изменениям СОТК до недавнего времени относились лишь различного вида аденомы (тубулярная, villous, тубуловиллезная) [8]. Отличительной особенностью таких образований является наличие дисплазии *слизистой оболочки* (СО) различной степени выраженности, что на микроскопическом уровне проявляется нарушением архитектоники крипт и цитоморфологическими изменениями [9]. В 1975 г. Т. Muto описал механизм развития КРР путем стадийного «перехода» аденомы в карциному [9]. В 1988 г. Е. Fearon и В. Vogelstein была предложена генетическая модель развития КРР [5, 12]. Эта теория долгое время являлась единственным общепринятым объяснением механизма возникновения рака толстой кишки (рис. 1).

Согласно названной теории начальным этапом развития КРР является мутация супрессорно-

го гена APC, в результате которой происходит транскрипция и активация генов Kras, DCC, являющихся промоторами клеточного деления. Указанные изменения ведут к повышенной пролиферации нормального эпителия и образованию фокусов диспластических aberrantных крипт, а в последующем и аденом с различным уровнем дисплазии.

В процессе перехода от поздних аденом к раку важнейшая роль принадлежит мутации супрессорного гена P53. Этот ген является почителем клеточного геноза, в норме главная его функция — распознавание поврежденного ДНК, остановка клеточного цикла, «ремонт» дефектов ДНК или отправление поврежденной клетки в апоптоз. В результате мутации данного гена происходит ингибирование апоптоза и развитие злокачественной опухоли.

Роль *гиперпластических полипов* (НР) в колоректальном канцерогенезе расценивалась неоднозначно. Представления о неопластическом потенциале НР были весьма противоречивыми, а в литературе имелись лишь единичные сообщения об отдельных случаях развития КРР на фоне гиперпластического полипоза СОТК [13].

В 1983 г. J.R. Jass одним из первых предложил революционную теорию о взаимосвязи НР и КРР [10] и обосновал еще одну модель канцерогенеза «гиперплазия—карцинома» [11], которая отличалась от существовавшей на протяжении многих лет концепции «аденома—карцинома». В начале 90-х годов было отмечено, что НР представляют собой гетерогенную группу неоплазий с особой морфологией, отдельными молекулярными основами, клинико-патологическими характеристиками. Некоторые представители из этой группы имеют значительный риск в отношении злокачественного перерождения. Из-за своеобразной зубчатости эпителиальной выстилки крипт СОТК, а также наличия диспластических изменений указанные образования получили название «зубчатые аденомы» [15].

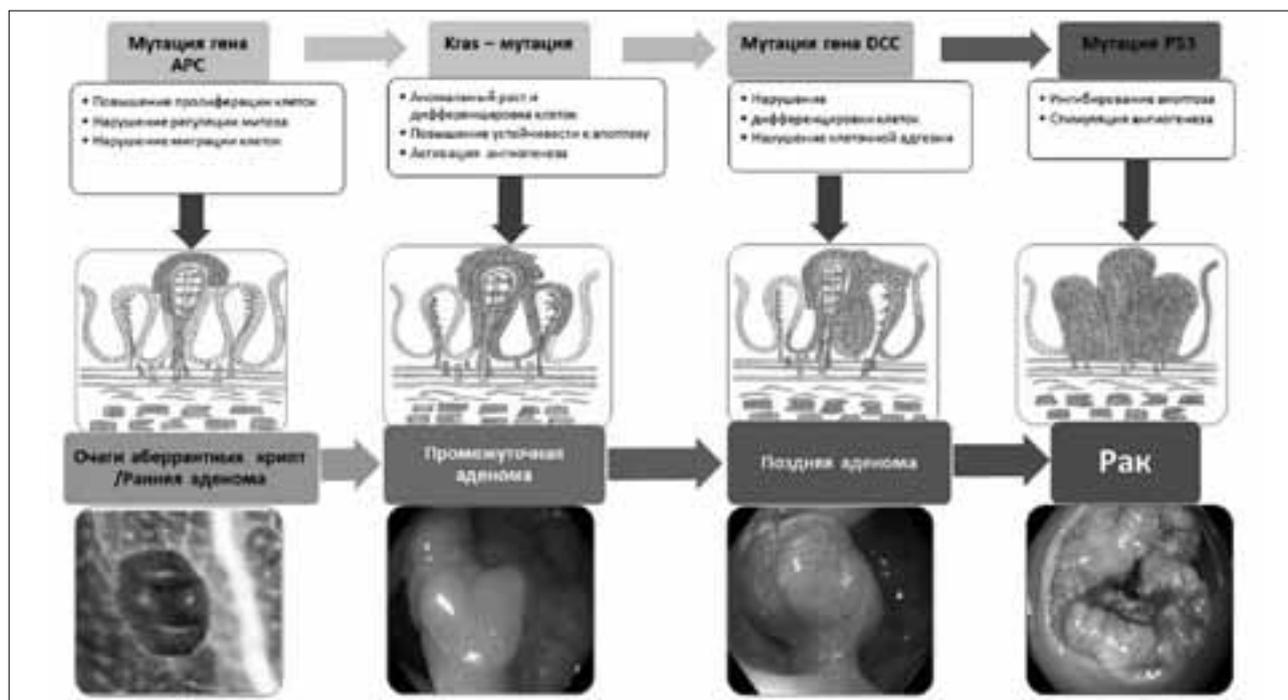


Рис. 1. Схема развития КРР путем стадийного перехода аденомы в карциному

Спустя 20 лет E. Torgasovic и соавт. [26] выделили из группы зубчатых аденом различающиеся между собой традиционные зубчатые аденомы (*traditional serrated adenoma, TSA*) и зубчатые аденомы на широком основании (*sessile serrated adenoma, SSA*), описав их основные характеристики.

В 2010 г. ВОЗ предложен новый вариант гистологической классификации опухолей толстой кишки, согласно которому зубчатые образования отнесены в отдельную группу [2]. В данной классификации отражены наиболее значимые **характеристики для каждого типа зубчатых образований.**

1. Гиперпластический полип (HP):

- микровезикулярный гиперпластический полип (MVHP),
- гиперпластический полип, содержащий бокаловидные клетки (GCHP),
- гиперпластический полип, содержащий малое количество муцина (MPHP);

2. Зубчатые образования на широком основании (SSA);

3. Зубчатые образования на широком основании с цитологической дисплазией;

4. Традиционная зубчатая аденома (TSA);

5. Зубчатый полипоз.

Установлено, что HP и некоторые представители из группы зубчатых образований в 15–20% случаев являются предшественниками спорадического или бессимптомного КРР, локализуящегося преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки и развивающегося по зубчатому пути [12] (рис. 2).

Иницирующим фактором в зубчатом пути канцерогенеза в большинстве случаев является мутация гена BRAF, вследствие которой происходят избыточная бесконтрольная пролиферация клеток и образование MVHP либо SSA [2, 14, 23, 26]. Дальнейшее гиперметилирование последовательно расположенных оснований гуанин-цитозин (CpG-островков) генов-супрессоров опухолевого роста (p16) и генов, которые относятся к системе репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1), ведет к снижению экспрессии этих генов и потере контроля за клеточным циклом, а также микросателлитной нестабильности (MSI) с накоплением мутаций ДНК [2, 14]. В результате описанных процессов зубчатые образования приобретают признаки цитологической дисплазии. Последующие мутации и гиперметилирование других, неизвестных еще генов ведут к образованию инвазивной карциномы, которая имеет признаки MSI и положительный CIMP-статус (CpG island methylator phenotype).

TSA также относятся к группе зубчатых образований, однако участие их в зубчатом пути канцерогенеза остается спорным, что может быть связано с недостаточностью научно-исследовательских данных на сегодняшний день. Так, у TSA, как и у SSA, описываются мутации гена BRAF, но в то же время представлены и более свойственные обычным аденомам толстой кишки мутации гена Kras. Встречаются TSA, в которых мутации вообще отсутствуют. Кроме того, у TSA определяется различный CIMP-статус (что в одних образованиях обусловлено недостатком метилирования гена MLH1, в других высокой MSI – характе-

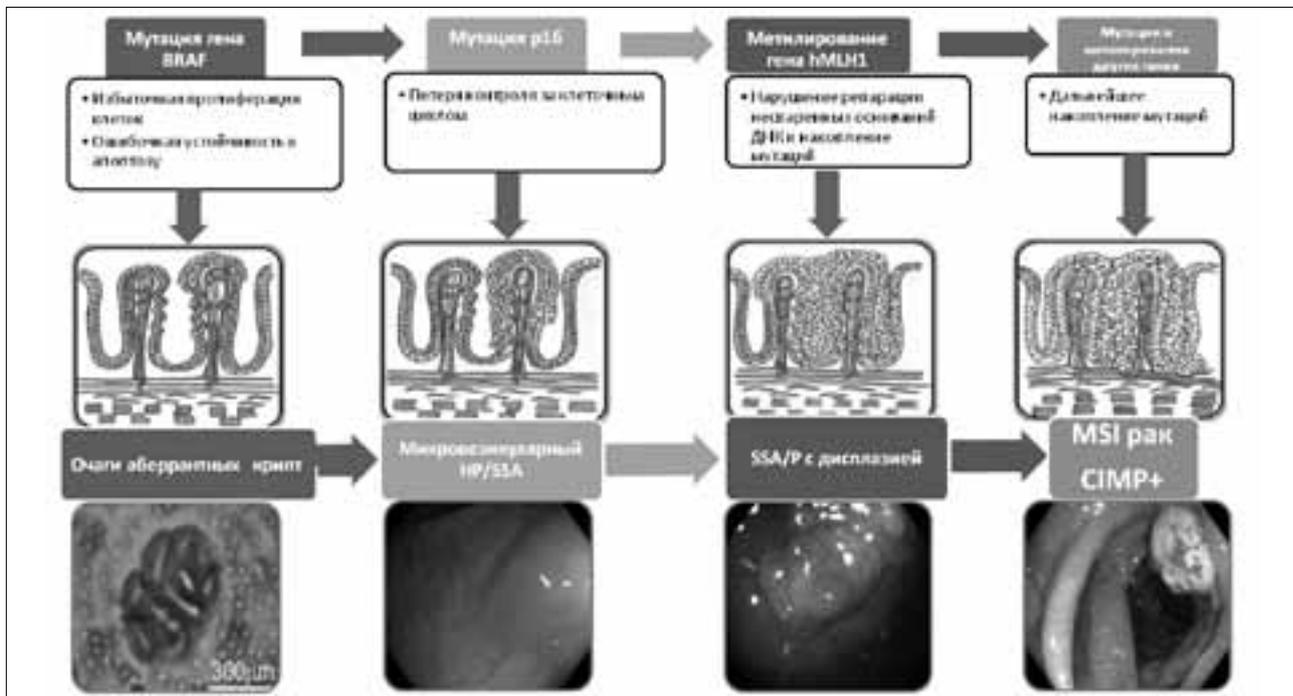


Рис. 2. Схема развития КРР по зубчатому пути

ристиками, которые не соответствуют зубчатому пути канцерогенеза) [2, 26]. Для уточнения наших представлений об истинной природе и потенциах TSA, возможности их участия в зубчатом пути канцерогенеза необходимо продолжение и углубление молекулярно-генетических исследований.

Гиперпластические полипы

По данным литературы, HP составляют от 28 до 42% всех полипов толстой кишки [2]. В большинстве случаев они диагностируются у пациентов старше 40 лет (в среднем 59 лет), преимущественно у мужчин, локализуются в основном в области ректосигмоидного изгиба и в прямой кишке [27]. Макроскопически представляют собой бляшковидные утолщения СО розового цвета, с гладкой поверхностью, размером не более 5 мм, чаще на широком основании, могут иметь ножку различной толщины и длины (рис. 3) [27].

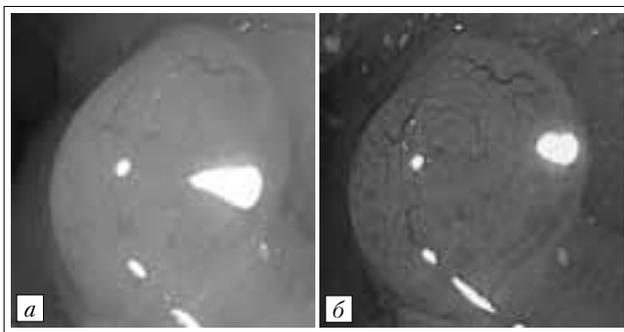


Рис. 3. Эндоскопическая картина гиперпластического полипа толстой кишки: а — обзор в белом свете, б — обзор в узком спектре света (NBI)

Эндоскопическим признаком HP, отличающим его от других полиповидных образований, является наличие характерного (95–96%) для таких полипов II типа ямочного рисунка (классификация *pit pattern*, S. Kudo, 1996) [29].

Микроскопически в HP определяются оформленные железы и крипты, выстланные цилиндрическими эпителиоцитами различной величины, создающими неровную, зазубренную поверхность выстилки. Зубчатый контур ограничен верхней частью крипты, в то время как более глубокие отделы крипты — прямые и трубчатые. Проллиферативная зона располагается в пределах нижней половины крипты, ядра эпителиоцитов — маленькие, круглые (рис. 4) [2, 23, 30].

Зубчатые образования на широком основании

Зубчатые образования на широком основании до 1996 г. относили к HP и называли «гигантскими HP», «вариантом HP» или «зубчатым полипом с патологической пролиферацией» [27]. Распространенность SSA варьирует от 1 до 9% всех полипов толстой кишки [2, 27]. Данные образования чаще диагностируются у женщин в возрастной группе 50–65 лет [27, 31, 32].

Макроскопически SSA в большинстве случаев имеют вид полиповидных образований полушаровидной или овальной формы бледно-розового цвета со стертым контуром и нечеткими краями, размером 5 мм и более (рис. 5). В 70% случаев они покрыты слизистой «шапочкой», из-за которой могут быть желтоватого или коричневатого цвета.

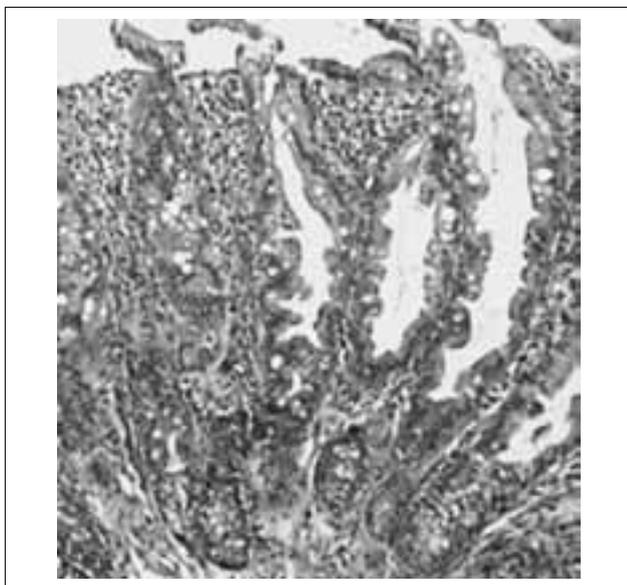


Рис. 4. Микроскопическая картина гиперпластического полипа толстой кишки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

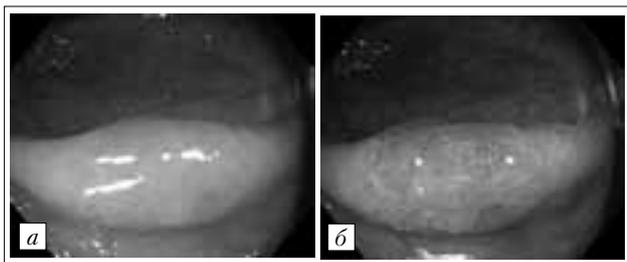


Рис. 5. Эндоскопическая картина зубчатого образования на широком основании: *а* — осмотр в белом свете, *б* — осмотр в узком спектре света (NBI)

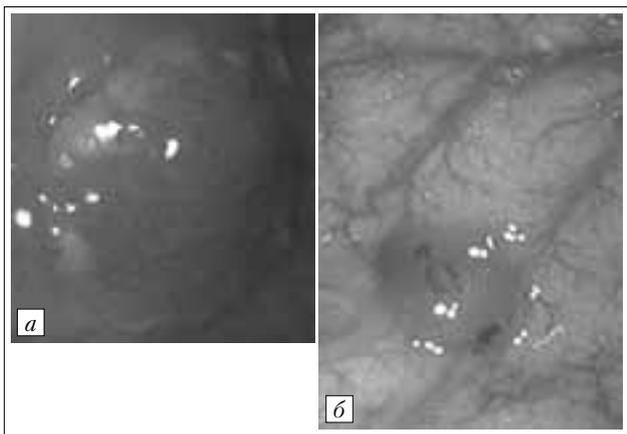


Рис. 6. Эндоскопическая картина зубчатого образования на широком основании: *а* — слизистая «шапка» на поверхности образования, *б* — резкий обрыв венозных сосудов в области локализации патологического образования

SSA расположены, как правило, в правых отделах толстой кишки, в области их локализации может наблюдаться резкий обрыв венозного сосудистого рисунка (рис. 6) [27, 33, 35].

В 2012 г. Т. Kimura в дополнение к классификации ямочного рисунка S. Kudo (1996) описал новый тип ямок СО — II-O тип, который является высокоспецифичным для SSA. В последующем проспективном анализе были подтверждены сведения о том, что II-O тип микроструктуры СО с чувствительностью 65% и специфичностью 97,3% свидетельствует о SSA, но его отсутствие не опровергает наличия данной патологии [25]. Ямки при II-O типе шире и более округлые (за счет расширенных оснований крипт) в сравнении с папиллярными и звездчатыми ямками при II типе по классификации S. Kudo [25, 29].

Прогрессирование зубчатых образований ведет к дальнейшему накоплению мутаций ДНК и дополнительным морфологическим изменениям (появляются признаки цитологической дисплазии), что отражается и на изменении типа ямок СО. На этой стадии развития рака толстой кишки помимо II-O типа могут определяться III, IV и V типы ямочного рисунка [25, 29]. Важно знать, что пациенты с SSA имеют больший риск развития синхронных и метасинхронных раковых поражений толстой кишки, чем пациенты без SSA [27].

Основной морфологической характеристикой SSA является наличие зубчатой выстилки эпителия крипт, которая распространяется до самого основания последних. Крипты расширены, деформированы, L- и T-образной формы. Признаков дисплазии нет, может наблюдаться лишь легкая атипия ядер (рис. 7) [14, 26].

SSA с дисплазией являются следующим этапом развития SSA в каскаде «гиперплазия—карцинома». В отличие от дисплазии, характерной для типичных аденом, дисплазия у SSA характеризуется наличием кубической формы клеток с эозинофильной цитоплазмой и более везикулярными ядрами, иногда содержащими ядрышки (рис. 8) [2].

В одном из исследований, основанном на наблюдениях 55 пациентов с SSA, было показано, что время перехода от состояния «SSA без дисплазии» к состоянию «SSA с дисплазией высокой степени» или к карциноме составило в среднем

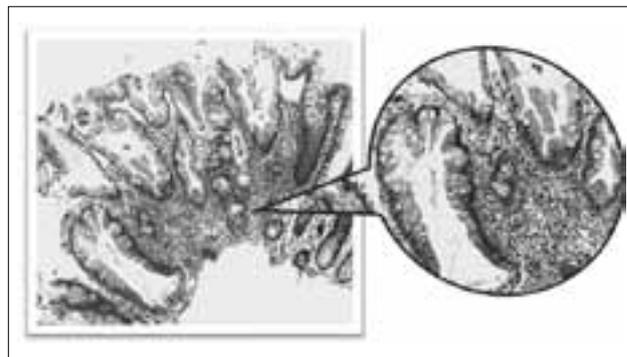


Рис. 7. Микроскопическая картина SSA — видны деформированные крипты с дилатированными основаниями, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

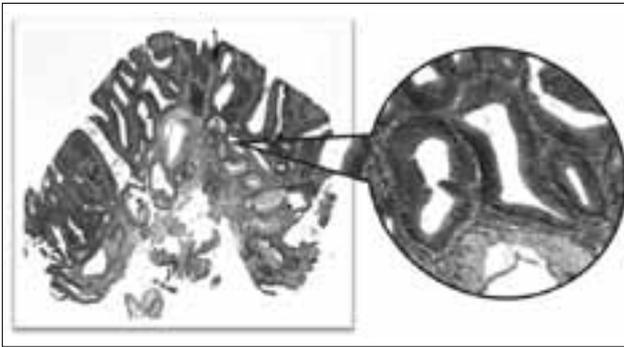


Рис. 8. Микроскопическая картина SSA с дисплазией, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ [39]

8,3 года (от 1 до 15 лет). У пациентов с аденомами толстой кишки продолжительность такого же интервала равнялась в среднем 3,2 года (от 1.1 до 5 лет) [34]. Некоторые авторы рекомендуют интерпретировать как SSA любой НР размером более 10 мм, локализующийся проксимальнее ректосигмоидного изгиба [28].

Традиционные зубчатые аденомы

TSA составляют от 0,6 до 1,3% всех колоректальных полипов [14–16], встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин; средний возраст пациентов с диагнозом TSA около 63 лет [27]. Данные образования локализуются обычно в ректосигмоидном сегменте толстой кишки, но могут располагаться и в ее правых отделах. Макроскопически в большинстве своем представлены полипами на ножке, в 1,2–12,2% случаев бывают плоскими, размером более 5 мм [14]. Визуально напоминают типичные аденомы благодаря характерной для последних дольчатой или узловатой поверхности розового или красного цвета. В то же время при эндоскопическом осмотре с увеличением у TSA определяется смешанный тип ямочного рисунка (II, IIIS, IIIL типы по классификации S. Kudo, 1996), что не характерно для типичных аденом [27, 29, 36].

Микроскопически в TSA обнаруживаются villous структуры [17, 18] с характерными для цитологической дисплазии особенностями – высоким призматическим эпителием с эозинофильной цитоплазмой и узкими, базально расположенными ядрами с псевдомногорядностью. Отличительной от типичных аденом чертой является наличие так называемых «эктопированных крипт» [20, 27], пролиферативная активность ограничена основанием эктопированных крипт, митозы очень редки.

В исследовании К.М. Kim и соавт. установлено, что 25% TSA имеют признаки дисплазии высокой степени, а в 8% случаев – признаки карциномы [37]. Риск малигнизации и скорость развития рака из данных образований до сих пор не известны. Считается, что частота малигнизации TSA схожа с таковой у обычных аденом и, веро-

ятно, зависит от размера и локализации образования [16, 21, 24]. Большие TSA, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, могут трансформироваться в КРР быстрее тех, которые находятся в левых отделах [22].

Зубчатый полипоз

Согласно рекомендациям ВОЗ (2010), в случае выявления 5 и более зубчатых образований, расположенных проксимальнее сигмовидной ободочной кишки (2 или более из которых размером свыше 10 мм), либо при наличии 20 и более зубчатых образований любого размера, локализованных в любых отделах толстой кишки, следует выставить диагноз – зубчатый полипоз. Таким пациентам требуется генетическая консультация [38].

В табл. 1 отображены основные микро- и макроскопические характеристики зубчатых образований [27].

В настоящее время для повышения диагностической эффективности колоноскопии используется большой спектр уточняющих методов визуализации – хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия (NBI), аутофлуоресцентная эндоскопия (AFI), конфокальная лазерная эндоскопия. [33]. Их применение способствует улучшению условий визуализации патологических образований, позволяет точно определять границы обнаруженных изменений, дает возможность детально оценивать сосудистый и ямочный рисунок, а также *in vivo* проводить дифференциальную диагностику различных неоплазий на субклеточном уровне. Однако, несмотря на столь мощный визуализационный «арсенал», этапом, завершающим уточняющую диагностику патологических изменений СО толстой кишки, является все же морфологическое исследование биопсийного материала, полученного в ходе эндоскопического исследования.

Точность морфологической диагностики зубчатой неоплазии обеспечивается прецизионным выполнением эндоскопической биопсии из избранного в результате детального осмотра поверхности образования участка, характеризующегося наибольшей выраженностью отклонения визуальной картины от картины других участков этого образования или от окружающей его слизистой оболочки. В процессе биопсии необходимо полностью захватывать эпителиальный слой СО. Кроме того, требуется адекватная окраска гистологических препаратов и нарезка морфологических блоков, обеспечивающая продольную ориентацию крипт в подлежащих исследованию тканевых срезах [21].

При морфологическом исследовании биопсийного материала для идентификации «зубчатого образования на широком основании» достаточно обнаружения хотя бы одной дилатированной или горизонтально разветвленной крипты [39].

Таблица 1

Основные характеристики зубчатых образований толстой кишки

Показатель	HP	TSA	SSA
Номенклатура	—	Зубчатая аденома	Гигантский HP, вариант HP, зубчатый полип с патологической пролиферацией
Макроскопическая картина			
Локализация	Левые отделы	Левые отделы	Правые отделы
Эндоскопические характеристики	Возвышающееся образование, поверхность гладкая, бледно-розового цвета	Дольчатая и узловатая поверхность	Плоскоприподнятое образование с «шапочкой» слизи, «ободком» кишечного содержимого, нарушение контура складки, бледно-розового цвета, нарушение венозного рисунка
Форма	Возвышающееся	Имеет ножку	Плоскоприподнятое
Средний размер, мм	Менее 5	Более 5	Более 5
<i>Pit pattern</i>	II тип	II+III тип	II-O тип
Микроскопическая картина			
Фокусы эктопированных крипт	—	+	—
Эозинофилия цитоплазмы	+	+++	+
Изменения оснований крипт	—	—	+
BRAF мутация	±	±	+
Kras мутация	±	±	—
Потенциал злокачественности	—	+	+

Рекомендации по наблюдению и тактика ведения пациентов с зубчатыми образованиями

Зубчатые образования — признанные предшественники КРР. Согласно рекомендациям европейского эндоскопического общества (ESGE) и американского общества по изучению КРР, они подлежат полному удалению. Методами выбора в лечении зубчатых неоплазий толстой кишки являются: эндоскопическая резекция СО и диссекция в подслизистом слое, а для удаления патологических образований размером менее 5 мм без признаков дисплазии достаточно применения холодной петлевой биопсии. Последующая электрокоагуляция краев удаленного образования способствует уменьшению риска возникновения остаточной опухоли и снижает вероятность отсроченного кровотечения. С целью обработки краев СО в области резекции при доказанном наличии в них остаточной опухолевой ткани можно использовать холодную биопсию или аргонплазменную коагуляцию. В подобных случаях повторную колоноскопию следует выполнить через 3–6 месяцев [38].

По рекомендациям ESGE (2013) всех пациентов с зубчатыми образованиями размером менее 10 мм следует относить к группе низкого риска по

развитию КРР. Группу высокого риска составляют пациенты с зубчатыми неоплазиями размером более 10 мм, а также с зубчатыми образованиями любого размера при наличии в них цитологической дисплазии [38].

В 2012 г. группой американских экспертов были опубликованы подробные рекомендации по наблюдению за пациентами после удаления зубчатых образований толстой кишки, основанные на детальном анализе известных литературных источников. *Представленных ниже рекомендаций (табл. 2) следует придерживаться лишь в случае абсолютной уверенности в том, что во время скрининговой колоноскопии толстая кишка в условиях хорошей подготовки осмотрена тотально и полностью удалены все выявленные эпителиальные образования* [28].

Приведенные рекомендации, основанные пока на небольшом опыте наблюдений и недостаточном исследовательском материале, могут быть изменены с появлением новых данных.

Заключение

Несмотря на широкое применение современных методов осмотра СО толстой кишки, заболеваемость и смертность от КРР в нашей стране остается высокой. Главная причина — отсутствие

Таблица 2

Рекомендации по наблюдению за пациентами после удаления зубчатых образований толстой кишки

Результаты скрининговой колоноскопии	Интервал наблюдения, лет
Любое количество НР, локализованных дистальнее ректосигмоидного изгиба, размером <10 мм	10
≤3 НР любой локализации, ≤5 мм	10
≥4 НР любой локализации и размеров	5
≥1НР любой локализации, >5 мм	5
<3 SSA или TSA любой локализации, <10 мм	5
1 SSA или TSA любой локализации, ≥10 мм	3
≥3 SSA или TSA любой локализации, <10 мм	3
≥2 SSA любой локализации, ≥10 мм	1–3
SSA с дисплазией (любой локализации и размеров)	1–3
Зубчатый полипоз	1

соответствующей федеральной скрининговой программы, основанной на новейших достижениях фундаментальной и клинической медицины. Не менее существенные причины — неосведомленность медицинских работников в расширившихся представлениях о толстокишечном канцерогенезе, отсутствие у специалистов достаточного опыта визуальной и морфологической диагностики зубчатых неоплазий, недостаточное понимание молекулярных, клинико-патологических, морфологических особенностей таких новообразований, отсутствие четких рекомендаций по наблюдению за пациентами с данной патологией.

В связи с обоснованным отнесением зубчатых образований толстой кишки к облигатным предраковым состояниям проблема качества диагностики предраковых состояний и изменений слизистой оболочки этого органа становится все более актуальной и требует дальнейшего углубленного изучения, равно как и проблем тактики лечения и мониторинга больных с зубчатыми неоплазиями толстой кишки, а также вторичной профилактики колоректального рака.

Список литературы

1. *Seigel R., Naishadham D., Jemal A.* Cancer statistics, 2013. *A Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.
2. Pathology and genetics of tumours of the digestive system (IARC WHO classification of tumours). World Health Organization; (October 2010).
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Federal government-financed institution «Gertsen Moscow oncological research institute» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2014.
4. *Заридзе Д.Г.* Профилактика рака. М.: ИМА пресс, 2009.
4. *Zaridze D.G.* Cancer prevention. М.: IMA press, 2009.
5. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-67.
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011-2013. Atlanta (Ga): American Cancer Society, 2011.
7. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
8. *Jass J.R.* Large intestine. Histological typing of intestinal tumours. In: *Jass J.R., Sobin L.H., eds.* World Health Organization international histological classification of tumours, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989:30.
9. *Muto T., Bussey H.J.R., Morson B.C.M.* The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-70.
10. *Jass J.R.* Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *Lancet* 1983; 1:28-30.
11. *Jass J.R., Young J., Leggett B.A.* Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000; 37:295-301.
12. *Jass J.R.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-30.
13. *Leggett B.A., Devereaux B., Biden K., et al.* Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:177-84.
14. *Orlowska J.* Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:6.
15. *Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M.* Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:524-37.
16. *Matsumoto T., Mizuno M., Shimizu M., et al.* Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:732-42.
17. *Bariol C., Hawkins N.J., Turner J.J., et al.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003; 16:417-23.
18. *Jass J.R.* Hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum. *Histopathology* 2002; 41(Suppl. 2):367-71.

19. *Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-28.
20. *Jass J.R.* Serrated adenoma of the colorectum. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8:42-9.
21. *Fogt F., Brien T., Brown C.A., et al.* Genetic alterations in serrated adenomas. Comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Hum Pathol* 2002; 33:87-91.
22. *Iwabuchi M., Sasano H., Hiwatashi N., et al.* Serrated adenoma: a clinicopathological, DNA ploidy and immunohistochemical study. *Anticancer Res* 2000; 20:1141-7.
23. *Snover D.C.* Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42:1-10.
24. *Wallace M., Kiesslich R.* Advances in endoscopic imaging of colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2010; 138:2140-50.
25. *Kimura T., Yamamoto E., Yamano H., et al.* A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:460-9.
26. *Torlakovic E., Skovland E., Snover D.C., et al.* Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:65-81.
27. *Berkeley N., Dora Lam-Himlin, Arnold M.A., et al.* The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:3.
28. *Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-29, quiz 1314.
29. *Kudo S., Tamura S., Nakajima T., et al.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:8-14.
30. *Kudo S., Lambert R., Allen J.I., et al.* Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:4.
31. *Hetzel J.T., Huang C.S., Coukos J.A., et al.* Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2656-64.
32. *Shrubsole M.J., Wu H., Ness R.M., et al.* Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1050-8.
33. *Tadepalli U.S., Feihel D., Miller K.M., et al.* Amorphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74:1360-8.
34. *Lu F.I., van Niekerk de W., Owen D., et al.* Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:927-34.
35. *Hazewinkel Y., Lopez-Ceron M., East J.E., et al.* Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:916-24.
36. *Oka S., Tanaka S., Hiyama T., et al.* Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:213-9.
37. *Kim K.M., Lee E.J.* Kras mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:667-75.
38. *Hassan C., Quintero E., Dumonceau J.M., et al.* Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45:841-51.
39. *Wen-Hsin H., Meng-Shun S., Hoi-Wan L., et al.* Colorectal Sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia may lose typical mucous-cap appearance. Berlin: UEG Week, 2013.