

# Эндоскопические критерии и перспективные биомаркеры зубчатых аденом ободочной кишки (обзор литературы)

И.А. Карасев, А.М. Строганова, О.А. Малихова, Т.С. Давыдкина, З.В. Григорьевская, И.В. Терещенко, Н.И. Поспехова, А.В. Семьянихина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Иван Александрович Карасев [ronc-karasev@yandex.ru](mailto:ronc-karasev@yandex.ru)

Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во многих странах мира, как у мужчин, так и у женщин, и эти показатели имеют тенденцию к росту. Вероятность развития КРР составляет около 4–5 %, риск его развития связан с индивидуальными особенностями организма, вредными привычками, возрастом, хроническими заболеваниями и образом жизни, однако в большинстве случаев КРР развивается вследствие перерождения аденоматозных образований или по пути метаплазии из зубчатых аденом, его канцерогенезу содействуют иммунная дисрегуляция, дисбиоз и разрушение эпителия. Микробиота кишечника играет важную роль в канцерогенезе, вероятно, через механизм хронического воспаления. Некоторые из бактерий, ответственных за этот многофазный процесс, включают *Fusobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* и энтеропатогенные *Escherichia coli*. Кроме того, КРР вызывается мутациями, нацеленными на онкогены, гены – супрессоры опухолей и гены, связанные с механизмами репарации ДНК.

С учетом того, что среднее время развития аденокарциномы из предрака занимает около 10 лет, изменение кишечной микрофлоры может являться перспективным маркером для скрининга предраковых состояний толстой кишки, как и обнаружение изменений в ДНК.

В работе пойдет речь о взаимосвязи изменений микробного состава толстой кишки с выявленными путем молекулярно-генетического секвенирования генными мутациями.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, микробиота, молекулярно-генетическое исследование, зубчатая аденома, биомаркеры, эндоскопия, скрининг

**Для цитирования:** Карасев И.А., Строганова А.М., Малихова О.А. и др. Эндоскопические критерии и перспективные биомаркеры зубчатых аденом ободочной кишки (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3): 43–50. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-43-50

## Endoscopic criteria and promising biomarkers for serrated adenomas of the colon (literature review)

I.A. Karasev, A.M. Stroganova, O.A. Malikhova, T.S. Davydkina, Z.V. Grigoryevskaya, I.V. Tereshchenko, N.I. Pospekhova, A.V. Semyanikhina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Ivan Aleksandrovich Karasev [ronc-karasev@yandex.ru](mailto:ronc-karasev@yandex.ru)

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of death from cancer in many countries of the world, both in men and women, and these rates are on the rise. The probability of suffering from CRC is about 4–5 % and the risk for developing CRC is associated with personal features or habits such as age, chronic disease history and lifestyle, but in most cases colorectal cancer develops as a result of the degeneration of adenomatous formations or along the jagged path. Immune dysregulation, dysbiosis, and epithelial destruction contribute to colorectal cancer carcinogenesis. The gut microbiota has a relevant role, and dysbiosis situations can induce colonic carcinogenesis through a chronic inflammation mechanism. Some of the bacteria responsible for this multiphase process include *Fusobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* and enteropathogenic *Escherichia coli*. Moreover, CRC is caused by mutations that target oncogenes, tumour suppressor genes and genes related to DNA repair mechanisms.

Considering that the average time for the development of adenocarcinoma from precancer takes about 10 years, changes in the microbiota can be a prospective marker for screening precancerous conditions of the colon, as well as the detection of changes in DNA.

The work will discuss the relationship between changes in the microbial composition of the colon with the genetic mutations identified by molecular genetic sequencing.

**Keywords:** colorectal cancer, microbiota, molecular genetic research, serrated adenoma, biomarkers, endoscopy, screening

**For citation:** Karasev I.A., Stroganova A.M., Malikhova O.A. et al. Endoscopic criteria and promising biomarkers for serrated adenomas of the colon (literature review). *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(3):43–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-43-50

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется более 800 тыс. новых случаев колоректального рака (КРР) с высокой летальностью в 1-й год жизни после установления диагноза. По прогнозам, уже через 10 лет этот показатель составит более 1 млн в год [1]. КРР является гетерогенным заболеванием с разными паттернами экспрессии генов. Существует 2 основных пути колоректального канцерогенеза: обычный путь аденокарциномы и альтернативный путь зубчатой неоплазии [2, 3]. К основным предраковым изменениям слизистой оболочки толстой кишки до недавнего времени относились лишь различного вида аденомы (тубулярная, villous, тубуло-villous) [4]. Роль гиперпластических полипов в канцерогенезе расценивалась неоднозначно. Представления об их неопластическом потенциале были весьма противоречивыми, а в литературе имелись лишь единичные сообщения об отдельных случаях развития КРР на фоне гиперпластического полипоза слизистой оболочки толстой кишки [5]. В начале 1990-х годов было отмечено, что гиперпластические полипы представляют собой гетерогенную группу неоплазий с особой морфологией, отдельными молекулярными основами, клинико-патологическими характеристиками. Некоторые представители этой группы имеют значительный риск злокачественного перерождения. Из-за своеобразной зубчатости эпителиальной выстилки крипт слизистой оболочки толстой кишки, а также наличия диспластических изменений данные образования получили название «зубчатые аденомы».

Точное представление о патогенезе зубчатых опухолей достоверно не определено; очевидно, что на развитие неоплазий влияют молекулярно-генетические факторы, соотношение видов микробиоты, хроническое воспаление, химические и биологические канцерогены [6].

Частота встречаемости зубчатых новообразований в популяции варьирует от 0,7 до 2 %, однако установить истинные показатели не представляется возможным ввиду существенных сложностей в эндоскопической, морфологической и молекулярно-генетической диагностике [7].

Зубчатые новообразования встречаются на всем протяжении ободочной кишки, более 38 % – в правых

отделах. Опухоли, расположенные в восходящей ободочной кишке, имеют свои морфологические особенности по сравнению с опухолями других локализаций, более расширенные крипты и выраженную зубчатость в их базальном сегменте [8].

Считается, что механизмом неопластической трансформации клеток хозяина выступает процесс синтеза кишечными бактериями патологических метаболитов и продукции генотоксинов (токсических активных форм кислорода и реактивного азота), вследствие которой нарушаются механизмы репарации и процессов апоптоза [9].

Хроническое воспаление считается значимым условием развития зубчатых новообразований. Ряд исследований выявили, что 5-летний накопительный риск появления воспалительного заболевания кишечника составляет 33–54 % [10].

Канцерогенез зубчатых эпителиальных новообразований толстой кишки является комплексным процессом, ведущими патогенетическими признаками которого выступают активация MAPK-киназного пути (в подавляющем большинстве случаев за счет соматических *BRAF*-мутаций) и эпигенетическая дисрегуляция за счет гиперметилирования промотерных участков ряда генов и формирования так называемого CIMP-фенотипа [11]. Данные события определяются уже на ранних этапах неопластического процесса и активно участвуют в эволюции гиперпластических полипов (микровезикулярных, бокаловидных), зубчатых полипов на широком основании до зубчатых аденом (традиционных, на широком основании, неклассифицированных). Кульминацией данного пути является необратимая трансформация в злокачественную эпителиальную опухоль – аденокарциному толстой кишки [12].

## Зубчатые полипы

Соматический профиль микровезикулярных полипов (МП) характеризуется генетическими нарушениями, схожими с таковыми зубчатых полипов на широком основании (ПШО), однако являются ли МП предшественниками ПШО или последние следует рассматривать как эпителиальные образования *de novo*, до сих пор остается предметом дискуссии, как и дискутабелен вопрос о драйверных механизмах, запускающих

процесс трансформации МП в ПШО. В связи с этим патогномичных молекулярных маркеров, позволяющих дифференцировать данные образования друг от друга, нет, а гистологическое исследование выступает «золотым стандартом» при диагностике данной патологии. В подавляющем большинстве случаев самым частым молекулярным событием в МП и ПШО являются соматические *BRAF*-мутации, частота которых, по данным ряда авторов, достигает 70–80 % в МП и до 90 % в ПШО [13]. Ассоциированный с *BRAF*-мутациями СІМР-фенотип, однако, значительно чаще диагностируется в ПШО (до 50 % случаев) и значимо реже в МП (10 %) [14].

### Зубчатые аденомы

Несмотря на то, что часть исследователей относят типичные зубчатые аденомы (ТЗА) к группе образований без признаков дисплазии, большинство авторов рассматривают ТЗА как аденомы с низкой степенью диспластических изменений и минимальной пролиферативной активностью, однако значительно большим числом генетических событий по сравнению с МП и ПШО. В половине случаев в ТЗА диагностируются *BRAF*-мутации и в трети – *KRAS*-мутации [15–17]. СІМР-фенотип закономерно чаще встречается в *BRAF*-ассоциированных аденомах [16].

Если *BRAF*-положительные ТЗА эволюционируют из МП и ПШО, то природа *KRAS*-положительных ТЗА не столь очевидна, с равнозначной вероятностью развития как *de novo*, так и из предшествующих *KRAS*-положительных полипов [18, 19].

Помимо активации MAPK-киназного пути, в исследовании T. Hashimoto и соавт. показано, что ТЗА с мутантным типом *KRAS* характеризуются высокой частотой RSPO-транслокаций, а *BRAF*-положительные ТЗА с соматическими мутациями – патогенными вариантами в гене *RNF43*. При этом и RSPO-транскрипты, и *RNF43*-мутации в преобладающем большинстве случаев детектируются на этапе перехода от МП и ПШО к ТЗА, т.е. являются потенциальными молекулярными маркерами диспластических изменений в полипах [20].

Полипы на широком основании с дисплазией или зубчатые аденомы на широком основании (АШО) являются самой хорошо изученной на молекулярном уровне группой диспластических новообразований толстой кишки. Ведущим эпигенетическим событием в АШО является метилирование промотерной области гена *MLH1*, определяющееся в 15–73 % случаев [21, 22]. Наименьшее значение данного показателя в части исследований обусловлено отнесением к АШО зубчатых полипов с кишечной метаплазией или плоских «ранних» ТЗА. В свою очередь наибольшее число гиперметилированных аденом (как следствие, и с нестабильной системой репарации неправильно спаренных оснований ДНК (MMR)) отмечено именно для истин-

ных АШО [12]. Оценка статуса *MLH1* является важным этапом диагностики степени диспластических изменений в аденомах. Утрата экспрессии данного маркера подтверждает на молекулярном уровне клинически значимую дисплазию зубчатого новообразования. Другим фактором риска, определенным как косвенный маркер высокого риска гиперметилирования промотерной области гена *MLH1*, является наличие полиморфизма –93G/A (rs1800734) на 5'-конце гена, ассоциированного с повышением экспрессии гена *DCLK3*, что, в свою очередь, активирует неопластический процесс [23]. В целом для АШО закономерна прямая корреляция между *BRAF*-мутантным статусом, СІМР-фенотипом и микросателлитной нестабильностью. Нарастание тяжести диспластических изменений как в ТЗА, так и в АШО коррелирует с последовательной инактивацией p16 и TP53 в большинстве случаев [12, 24, 25].

Изменения в WNT-пути, ведущем патогенетическом звене патогенеза эпителиальных неоплазий толстой кишки, диагностируются в зубчатых новообразованиях, как правило, на этапе выраженных диспластических изменений. При этом соматические мутации в гене *APC* определяются в зубчатых полипах и аденомах гораздо реже в сравнении с тубуло-виллезными образованиями с хромосомной нестабильностью в основе молекулярных нарушений (36 % в ТЗА против >90 % в аденомах с хромосомной нестабильностью) [25, 26].

### Зубчатый полипоз

Редким заболеванием, ассоциированным с множественным поражением толстой кишки, является зубчатый полипоз (ЗП), вышележащие отделы желудочно-кишечного тракта при этом в патологический процесс не вовлекаются, так же как и нет специфичных внекишечных проявлений [27].

Часть случаев ЗП носят семейный характер. Примерно треть больных ЗП отмечают наличие как минимум 1 родственника I степени родства с раком толстой кишки (РТК) и лишь 5 % – родственника I степени родства с ЗП [28]. На сегодняшний день только ген *RNF43* определен как потенциальный ген-кандидат, обуславливающий развитие наследственного варианта ЗП, однако и герминальные мутации в указанном гене ответственны за развитие только 2 % случаев ЗП [29–31].

В большинстве случаев ЗП диагностируется на 5-м или 6-м десятилетии жизни, однако описаны и более ранние формы [28]. Оба пола вовлекаются с равнозначной частотой [27, 32]. Отмечается высокая фенотипическая гетерогенность заболевания среди пациентов. Дифференциальный диагноз ЗП проводится с такими наследственными синдромами, как MUTYH-ассоциированный полипоз, смешанный полипоз, синдром Коудена и другие PTEN-ассоциированные состояния. Фенотипический перекрест с данными

патологиями выражается в олигополипозном поражении толстой кишки с ростом зубчатых новообразований. Определения синдромологической принадлежности в таких случаях удается достичь за счет клинико-анамнестических данных либо с помощью молекулярной верификации диагноза. Последняя, однако, в ряде случаев остается неинформативной, а этиология ЗП при исключении частой наследственной патологии, но отягощенном семейном анамнезе – неуточненной и относится к «семейному варианту» полипоза.

Современные критерии постановки диагноза ЗП включают наличие не менее 5 зубчатых полипов/аденом проксимальнее прямой кишки, все размером более 5 мм и не менее 2 – более 10 мм, или наличие более 20 зубчатых полипов/аденом любого размера на всем протяжении толстой кишки, не менее 5 из которых определяются проксимальнее прямой кишки.

При этом:

- любой гистологический вариант зубчатых полипов/аденом учитывается;
- осуществляется кумулятивный счет зубчатых полипов/аденом на протяжении жизни.

По данным европейских исследований, среди пациентов с ЗП только 25 % соответствуют первому критерию, 45 % – второму и 30 % – обоим критериям [33, 34].

Больные с ЗП относятся к группе повышенного риска развития РТК, при этом в большинстве случаев болезнь диагностируется синхронно с ЗП. К факторам, ассоциированным с максимальным риском злокачественной трансформации, относят соответствие обоим клиническим критериям, наличие более 2 ПШО проксимальнее селезеночного изгиба, или хотя бы 1 зубчатого полипа с дисплазией, или 1 тубуло-ворсинчатой аденомы с тяжелой степенью дисплазии. Ретроспективные данные свидетельствуют о 30 % случаев РТК среди когорты больных ЗП [34]. «Классический» РТК, ассоциированный с ЗП, по своим молекулярным характеристикам соответствует генетическому портрету АШО, накапливая *BRAF*-мутации и *SIMP*-фенотип в половине случаев. На *KRAS*-положительные формы приходится менее 5 % [35].

### Комплексная эндоскопическая диагностика

Для диагностики ЗП традиционно используется видеокOLONOSКОПИЯ. Колоноскопия является «золотым стандартом» и в то же время важнейшим компонентом комплексной диагностики предраковых состояний и ранних форм РТК.

Создание и внедрение в клиническую практику новейших видеоэндоскопических исследований с высокой разрешающей способностью с применением дополнительных методов визуализации, таких как узкий спектр света (NBI), технология обработки изображения i-Scan, оптического и электронного увеличения (ZOOM, близкий или двойной фокус) и др., улучшает

возможности диагностики КРР, особенно на ранних стадиях.

Уточнение в ходе колоноскопии с осмотром в белом свете (равно как и с осмотром в условиях применения уточняющих технологий) представлений об эндоскопической семиотике плоских эпителиальных новообразований толстой кишки позволяет на дооперационном этапе визуально распознавать их между собой и выделять из их числа: а) гиперпластические (не несущие в себе злокачественного потенциала) и подлежащие динамическому наблюдению; б) зубчатые и аденоматозные, подлежащие удалению тем или иным (эндоскопическим/хирургическим) способом [36].

Методика узкоспектральной эндоскопии (NBI, i-Scan) основана на преимущественном поглощении гемоглобином света определенной длины волны. Применение этой методики в сочетании с оптическим увеличением позволяет оценить микроваскулярный рисунок поверхности неоплазий с использованием классификации Y. Sano и соавт. [37].

Также существует технология обработки изображений i-Scan, которая основана на последующей обработке отраженного света. Она состоит из 3 алгоритмов обработки изображения: усиление поверхности (surface enhancement, SE), усиление тона (tone enhancement, TE) и усиление контрастности (contrast enhancement, CE). Эти дополнительные детали помогают правильно классифицировать поражения слизистой оболочки. Неопластические изменения сосудистой сети и структуры поверхности ткани могут быть дифференцированы от структур, не относящихся к новообразованиям (рис. 1–3).



**Рис. 1.** Зубчатая аденома толстой кишки с типичной слизистой «шапочкой», сосудистый рисунок стерт

**Fig. 1.** Serrated adenoma of the colon with a typical mucous “cap”, the vascular pattern is erased

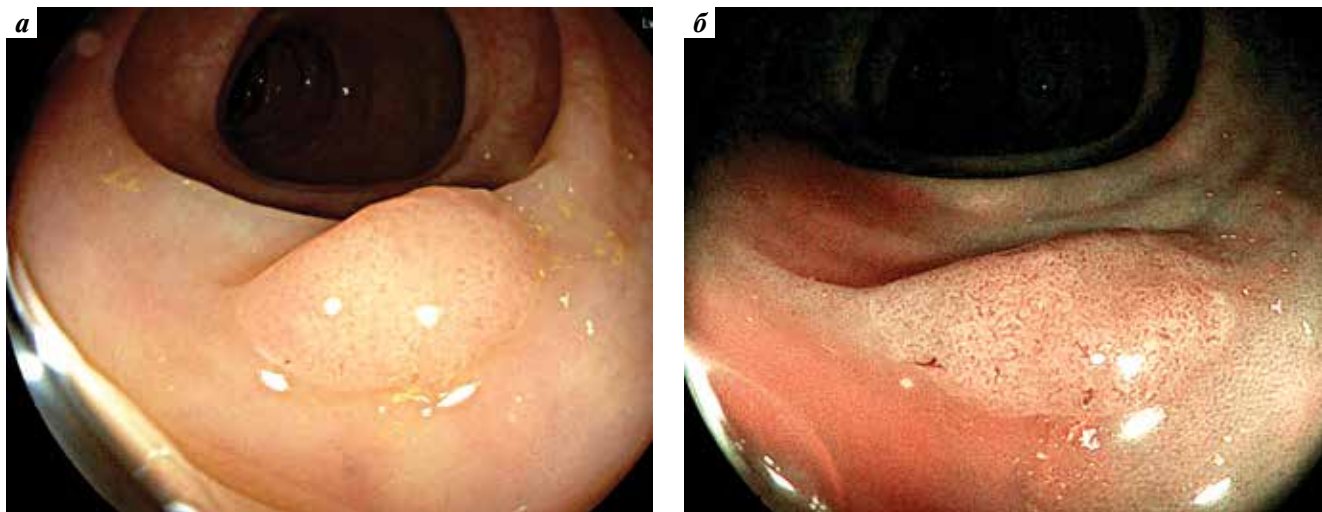


Рис. 2. Зубчатая аденома на широком основании: а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме узкого спектра света (NBI)  
 Fig. 2. Serrated adenoma on a wide base: a – examination in white light; б – inspection in the mode of a narrow spectrum of light (NBI)

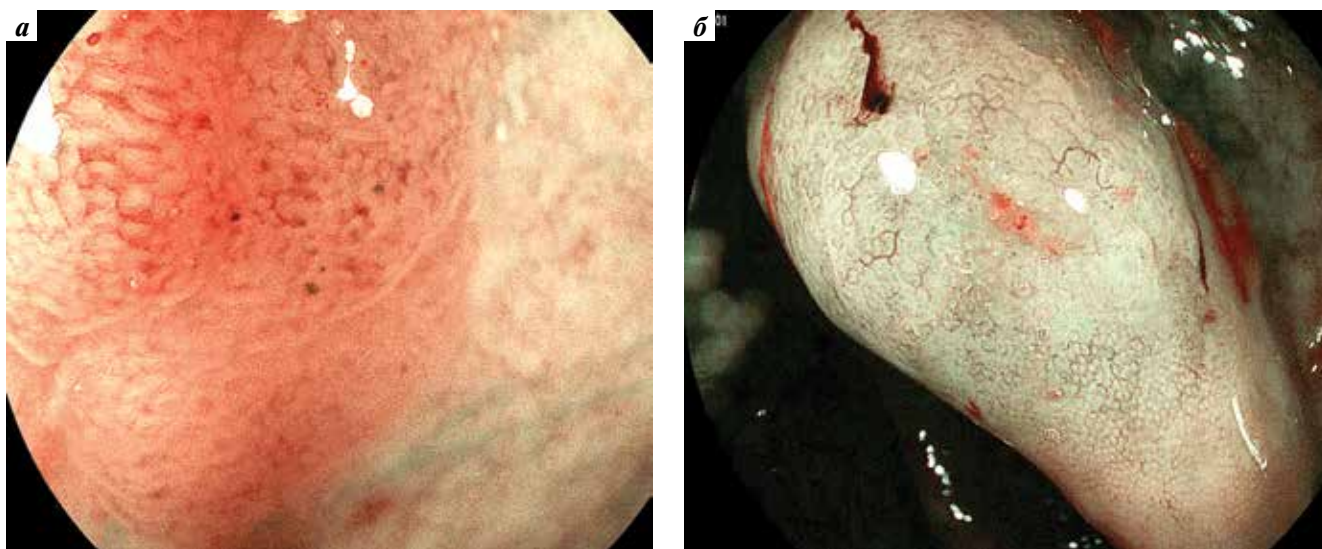


Рис. 3. Зубчатая аденома на широком основании 0–1s по Парижской классификации: а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме узкого спектра света (NBI). Определяются расширенные изолированные разветвленные сосуды по типу «морских звезд»  
 Fig. 3. Serrated adenoma on a wide base 0–1s according to the Paris classification: a – examination in white light; б – inspection in the mode of a narrow spectrum of light (NBI). Expanded isolated branched vessels are determined by the type of «starfish»

### Эндоскопическая семиотика зубчатых неоплазий

Четкие диагностические критерии ЗП толстой кишки в зарубежной литературе не указаны. Это связано с различиями морфологического строения, расположения, численности полипов, а также с недостаточной изученностью вопроса о ЗП как самостоятельной нозологической единице.

На данный момент в мировой литературе описаны 3 типа зубчатых новообразований: «сидячая» зубчатая аденома (sessile serrated adenoma, SSA), классическая зубчатая аденома и смешанный тип полипа (mixed polyp, MP) [38]. Эти 3 типа зубчатых неоплазий обладают тонкими архитектурными различиями, но в оди-

наковой степени выраженным канцерогенным потенциалом [38].

«Сидячая» зубчатая аденома описана в 2003 г. E. Torlakovic и соавт. [39]. Морфологически SSA занимает положение между классической зубчатой аденомой и обычным гиперпластическим полипом. SSA внешне напоминает «сидячий» полип, но имеет ветвящееся расширение у основания и склонна к боковому росту в подслизистом слое толстой кишки. SSA была признана в качестве прекурсора дисплазии в развитии аденокарциномы и считается самым агрессивным и самым распространенным типом среди всех зубчатых новообразований толстой кишки [40]. Так как от момента открытия данного типа неоплазий прошло

недостаточно времени для проведения обстоятельных исследований, естественный ход развития данного заболевания и риск раковой прогрессии достоверно не определены. Эндоскопически SSA, как правило, «бледное» образование, «опирающееся» на складки слизистой оболочки. SSA чаще встречается в проксимальных отделах толстой кишки у женщин среднего возраста и достигает более крупных размеров, чем другие зубчатые новообразования.

Классическая (типичная) зубчатая аденома может нести в себе как низкий, так и высокий потенциал развития эпителиальной дисплазии. ТЗА встречается достаточно редко и составляет менее 1 % числа всех полипов [41]. Она характеризуется дисплазией эпителия, рифленным типом поверхности и такими цитологическими признаками, как удлинение ядер, эозинфильная цитоплазма эпителиоцитов. ТЗА обладает ножкой, располагается преимущественно в левых отделах толстой кишки, что легко определяется во время колоноскопии. По внешнему виду ТЗА может напоминать аденоматозный полип.

Зубчатые полипы смешанного типа представляют собой комбинацию гиперпластического полипа с новообразованием, обладающим зубчатой архитектурой. Эти полипы формируются, как правило, в правых отделах толстой кишки, небольших размеров, внешне напоминают обычные аденомы.

Нормобиоценоз толстой кишки выполняет ряд значимых для макроорганизма функций, включая колонизационную резистентность и иммунологическую защиту, принимает участие в метаболических процессах, синтезирует витамины и медиаторы. При угнетении эубиоза толстой кишки начинают размножаться, а потом и доминировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и таким образом формируется толстокишечный дисбиоз разной степени, который играет ведущую роль в теории бактериального канцерогенеза [42].

Слизистую оболочку толстой кишки регулярно колонизирует колоссальное число микробных ассоциаций (17 семейств, 45 родов, более 1 тыс. видов). Большая часть (вплоть до 90 %) из них — облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и др.); еще 8–9 % — факультативные аэробы (лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки). На факультативную и транзиторную микрофлору (кlostридии, клебсиеллы, протей, стафилококки и др.) приходится не более 1–2 % микробиома [43].

Основная масса микробиоты толстой кишки располагается пристеночно, образуя микроколонии, защищенные от внешних влияний экзо-полисахаридно-муциновой биопленкой, которая участвует в защите

слизистой оболочки толстой кишки. Наименьшая часть микроорганизмов остается в просвете толстой кишки. Взаимоотношения макроорганизма с микробиотой толстой кишки основываются на принципах мутуализма [43].

В последнее десятилетие получены подтверждения значимости нарушений кишечного микробиома в канцерогенезе. По результатам исследования F.J. Backhed Ahn и соавт. (2013), микробиота больных эпителиальными опухолями колоректальной локализации содержит существенно меньше разновидностей бактерий, чем у здоровых лиц. Сравнительная населенность кишечного тракта *Clostridium* у здоровых добровольцев составила 77,8 %, а у больных КРП — 68,6 % ( $p = 0,005$ ) [44]. В то же время у пациентов с зубчатыми новообразованиями отмечалось достоверно повышенное содержание *Fusobacteria* (отношение шансов (ОШ) 4,11; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,62–10,47;  $p = 0,004$ ), а также *Actinobacteria atopobium* и *Bacteroidetes porphyromonas* (ОШ 14,36; 95 % ДИ 2,78–74,3;  $p < 0,001$  и ОШ 5,17; 95 % ДИ 1,75–15,25;  $p = 0,001$ ). Кроме того, при сравнительной оценке численности бактерий вида *Firmicutes* авторами выявлено значительное сокращение содержания *Clostridium* и *Coprococcus*. В больных КРП содержание бактерий вида *Firmicutes* составило 74,0 %, тогда как в контрольной группе — 80,3 %. Непосредственно этот тип бактерий отвечает за ферментативное преобразование углеводов и пищевых волокон в бутират, который обладает противовоспалительной активностью и угнетает канцерогенез. Результаты исследования говорят о том, что дисбаланс микробного сообщества считается фактором риска колоректального канцерогенеза [45]. Однако на данный момент не существует крупных рандомизированных исследований и убедительных данных, подтверждающих теорию бактериального канцерогенеза.

### Заключение

Зубчатые новообразования толстой кишки являются гетерогенной группой эпителиальных опухолей. К факторам риска развития злокачественной трансформации относят ряд генетических мутаций, дисбиотические состояния и хронический колит. До настоящего времени не разработан оптимальный и рациональный алгоритм диагностики, лечения и мониторинга данной группы пациентов, что свидетельствует о том, что необходимо проводить многоцентровые и междисциплинарные исследования на основе секвенирования 16S РНК кишечной микробиоты, молекулярно-генетического анализа и комплексной эндоскопии с высокой разрешающей способностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Jass J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113–30. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x
- Ng S.C., Ching J.Y., Chan V.C. et al. Association between serrated polyps and the risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:108–15. DOI: 10.1111/apt.13003
- Jass J.R. Large intestine. Histological typing of intestinal tumours. In: World Health Organization international histological classification of tumours, 2<sup>nd</sup> edn. Berlin: Springer-Verlag, 1989. P. 30.
- Leggett B.A., Devereaux B., Biden K. et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177–84.
- Patil D.T., Shadrach B.L., Rybicki L.A. et al. Proximal colon cancers and the serrated pathway: a systematic analysis of precursor histology and *BRAF* mutation status. *Mod Pathol* 2012;25:1423–31.
- Murakami T., Mitomi H., Saito T. et al. Distinct WNT/ $\beta$ -catenin signaling activation in the serrated neoplasia pathway and the adenoma-carcinoma sequence of the colorectum. *Mod Pathol* 2015;28:146–58.
- Baker K., Zhang Y., Jin C., Jass J.R. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? *J Clin Pathol* 2004;57:1089–93. DOI: 10.1136/jcp.2004.016600
- Frisan T. Bacterial genotoxins: the long journey to the nucleus of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858(3):567–75.
- Liu C., Bettington M.L., Walker N.I. et al. CpG island methylation in sessile serrated adenomas increases with age, indicating lower risk of malignancy in young patients. *J Gastroenterology* 2018;155(5):1362–1365.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.012
- Kim Y.H., Kakar S., Cun L. et al. Distinct CpG island methylation profiles and *BRAF* mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. *Int J Cancer* 2008;123:2587–93.
- Bettington M., Walker N., Rosty C. et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* 2017;66(1):97–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310456
- Fernando W.C., Miranda M.S., Worthley D.L. et al. CIMP phenotype in *BRAF* mutant serrated polyps from a prospective colonoscopy patient cohort. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:374926. DOI: 10.1155/2014/374926
- Bosman F.T. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. In: *Molecular Surgical Pathology*. New York: Springer Science + Business Media, 2013. Pp. 1–16.
- Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C. et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28(3):414–27. DOI: 10.1038/modpathol.2014.122
- Wiland H.O., Shadrach B., Allende D. et al. Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 2014;38(9):1290–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000253
- Tsai J.H., Liau J.Y., Lin Y.L. et al. Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis. *Mod Pathol* 2014;27(10):1375–85. DOI: 10.1038/modpathol.2014.35
- Bettington M., Rosty C., Whitehall V. et al. A morphological and molecular study of proposed early forms of traditional serrated adenoma. *Histopathology* 2018;73(6):1023–9. DOI: 10.1111/his.13714
- Hashimoto T., Tanaka Y., Ogawa R. et al. Superficially serrated adenoma: a proposal for a novel subtype of colorectal serrated lesion. *Mod Pathol* 2018;31(10):1588–98. DOI: 10.1038/s41379-018-0069-8
- Hashimoto T., Yamashita S., Yoshida H. et al. WNT pathway gene mutations are associated with the presence of dysplasia in colorectal sessile serrated adenoma/polyps. *Am J Surg Pathol* 2017;41(9):1188–97. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000877
- Sheridan T., Fenton H., Lewin M. et al. Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions “caught in the act”. *Am J Clin Pathol* 2006;126(4):564–71. DOI: 10.1309/C7JE8BVL8420V5VT
- Oh K., Redston M., Odze R. Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon. *Hum Pathol* 2005;36(1):101–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.10.008
- Fennell L.J., Jamieson S., McKeone D. et al. MLH1-93 G/a polymorphism is associated with MLH1 promoter methylation and protein loss in dysplastic sessile serrated adenomas with *BRAFV600E* mutation. *BMC Cancer* 2018;18(1):35. DOI: 10.1186/s12885-017-3946-5
- Kriegel L., Neumann J., Vieth M. et al. Up and downregulation of p16(Ink4a) expression in *BRAF*-mutated polyps/adenomas indicates a senescence barrier in the serrated route to colon cancer. *Mod Pathol* 2011;24(7):1015–22. DOI: 10.1038/modpathol.2011.43
- Carr N.J., Mahajan H., Tan K.L. et al. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of *BRAF* mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009;62(6):516–8. DOI: 10.1136/jcp.2008.061960
- Crockett S.D., Nagtegaal I.D. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019;157(4):949–966.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.041
- Edelstein D., Axilbund J., Hyland L. et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013;62(3):404–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300514
- Stanich P.P., Pearlman R. Hereditary or Not? Understanding serrated polyposis syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17(4):692–701. DOI: 10.1007/s11938-019-00256-z
- Gala M.K., Mizukami Y., Le L.P. et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014;146(2):520–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.045
- Buchanan D.D., Clendenning M., Zhuoer L. et al. Lack of evidence for germline *RNF43* mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Genetics of Colonic Polyposis Study*. *Gut* 2017;66(6):1170–2. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312773
- Yan H.H.N., Lai J.C.W., Ho S.L. et al. *RNF43* germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with *BRAF* mutation. *Gut* 2017;66(9):1645–56. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311849
- Win A.K., Walters R.J., Buchanan D.D. et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(5):770–8. DOI: 10.1038/ajg.2012.52
- Ijspeert J.E., Rana S.A., Atkinson N.S. et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. Dutch workgroup serrated polyps & polyposis (WASP). *Gut* 2017;66(2):278–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310630
- Carballal S., Rodriguez-Alcalde D., Moreira L. et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association*. *Gut* 2016;65(11):1829–37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-30964

35. Rosty C., Walsh M.D., Walters R.J. et al. Multiplicity and molecular heterogeneity of colorectal carcinomas in individuals with serrated polyposis. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):434–42. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318270f748
36. Veselov V.V. Serrated lesions of the colon. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* 2016;5(4):27. DOI: 10.17116/dokgastro20165427-35
37. Sano Y., Ikematsu H., Fu K. et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endosc* 2009;69:278–83.
38. Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524–37. DOI: 10.1097/00000478-199006000-00003
39. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D.C. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65–81.
40. Goldstein N.S., Bhanot P., Odish E., Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;119:778–96. DOI: 10.1309/drfg0wfuf1g13ctk
41. Harvey N.T., Ruzskiewicz A. Serrated neoplasia of the colorectum. *World J Gastroenterol* 2007;13:3792–8. DOI: 10.3748/wjg.v13.i28.3792
42. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(44):15718–23.
43. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. *Клиническая медицина* 2013;91(1):4–11. Zimmerman Ya.S. Eubiosis and dysbiosis of the gastrointestinal tract: myths and realities. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2013;91(1):4–11. (In Russ.)
44. Coker O.O., Nakatsu G., Zhenwei Dai R. et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut* 2019;68(4):654–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178
45. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. the role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol* 2015;45(1):17.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>  
 Т.С. Давыдкина / T.S. Davydkina: <https://orcid.org/0000-0002-1787-1019>  
 З.В. Григорьевская / Z.V. Grigoryevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>  
 Н.И. Поспехова / N.I. Pospekhova: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>  
 А.В. Семьянихина / A.V. Semyanikhina: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.