中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232
CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年11月 第40卷 第11期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 11
November 2023

中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

ISSN 1007-5232
11>

·综述·

结直肠浅表锯齿状腺瘤的研究现状

王运荣　窦晓坛　王雷　陈敏
南京大学医学院附属鼓楼医院消化科，南京 210008
通信作者：陈敏，Email：croweminchan@nju.edu.cn

【提要】 浅表锯齿状腺瘤是2018年提出的一种新型锯齿状病变，具有独特临床病理和分子特征，表现出典型的混合性腺瘤和锯齿状特征。分子机制上，浅表锯齿状腺瘤病变表现为β-连环蛋白的核积累和MYC过表达，提示WNT信号通路激活，同时浅表锯齿状腺瘤显示出与相关传统锯齿状腺瘤一致的KRAS突变和RSPO融合或过表达，提示浅表锯齿状腺瘤可能是KRAS突变的传统锯齿状腺瘤重要前体。本文重点讲述浅表锯齿状腺瘤的特点以引起内镜医师对该病变的重视。

【关键词】 结直肠肿瘤；　浅表锯齿状腺瘤；　传统锯齿状腺瘤；　锯齿状病变

Research status of superficially serrated adenoma of the colorectum

Wang Yunrong, Dou Xiaotan, Wang Lei, Chen Min
Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China
Corresponding author: Chen Min, Email: croweminchan@nju.edu.cn

结直肠癌是威胁人类健康较常见的恶性肿瘤之一，在全球范围内，结直肠癌在所有癌症中发病率居第3位，死亡率居第4位[1]。目前认为，结直肠癌的致癌途径包含了经典的腺瘤-癌途径、炎-癌途径、de novo途径及锯齿状途径[1]。其中最常见的癌变途径是经典腺瘤-癌途径，约占结直肠癌的80%。近年来，越来越多的证据证明结直肠癌也可通过锯齿状途径发展而来，研究指出15%~30%的结直肠癌通过锯齿状前体病变发展而来[2]。有一定比例的间歇期结直肠癌（在推荐的监测期内发生，通常为3~5年）被认为是通过锯齿状途径产生的[3]。锯齿状病变的特征是隐窝上皮呈锯齿状，病变可有异型增生的发生。根据2019年世界卫生组织（World Health Organization，WHO）分类，锯齿状病变分为增生性息肉（hyperplastic polyp，HP）、无蒂锯齿状病变（sessile serrated lesion，SSL）、传统锯齿状腺瘤（traditional serrated adenoma，TSA）和未定型锯齿状腺瘤（unclassified serrated adenoma，USA），这一新的锯齿状病变分类变化是引入了新的诊断“未定型锯齿状腺瘤”[4]。

最近提出的一些形态学变异，包括锯齿状管状绒毛状腺瘤（serrated tubulovillous adenoma，sTVA）、富含黏液型TSA（mucin-rich variant of TSA，MrTSA）和表浅锯齿状腺瘤（superficially serrated adenoma，SuSA），尚未被广泛接受，也未作为诊断术语正式纳入2019年WHO分类。然而这些变异型病变的分子特征和生物学行为可能与经典的SSL和TSA有所不同，这些病变不能明确归类为SSL、TSA或传统腺瘤。因此，这些具有锯齿状形态的模糊腺瘤，可根据新的WHO分类被诊断为未定型锯齿状腺瘤[4]。其中sTVA表现为锯齿状息肉和传统息肉之间的混合特征组织学特点，可能会随着遗传变化的积累而改变表型，从锯齿状途径演变为更传统的途径，最终形成一个完全的传统腺瘤。sTVA可能是KRAS突变的微卫星稳定型结直肠癌的前体病变[5]。与经典的TSA相比，MrTSA异位隐窝发生率较低，且有更多的上皮内淋巴细胞浸润。大多数MrTSA可能是BRAF突变的微卫星稳定型结直肠癌的前体[6]。SuSA是2018年由日本学者Hashimoto等[7]首次提出的一种新的锯齿状病变亚型，作为一种腺瘤，其具有独特的临床病理和分子学特征，表现出典型的混合性腺瘤和锯齿状特征，病变表现为垂直的腺瘤状腺体，增殖细胞定位于黏膜的中、下层，而浅表上皮细胞呈锯齿状。分子机制上，SuSA病变表现为β-连环蛋白的核积累和MYC过表达，均提示WNT信号通路激活。SuSA可能是KRAS突变的微卫星稳定型结直肠癌的前体病变，且具有一定的恶性潜能。本文重点讲述SuSA的特点以引起内镜医师对该病变的重视。

一、SuSA的内镜下特征

SuSA大多位于直肠或乙状结肠，由于SuSA的一个显

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20230405-00270
收稿日期　2023-04-05　　**本文编辑**　朱悦
引用本文：王运荣，窦晓坛，王雷，等. 结直肠浅表锯齿状腺瘤的研究现状[J]. 中华消化内镜杂志，2023，40(11)：946-948. DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20230405-00270.

www.zhxhnjzz.com

著特征是常与TSA共存，故日本学者Mizuguchi等[8]根据SuSA是否与TSA共存将SuSA进一步分为孤立性SuSA和TSA相关SuSA。在Hashimoto等[7]研究中，通过回顾性分析从既往诊断为管状腺瘤的9 500例大肠息肉中找出了13例孤立性SuSA。而之后一项研究从184例TSA中发现了27例病变包含SuSA成分[8]。

白光内镜下孤立性SuSA多表现为白色病变（病变完全苍白或与周围背景黏膜颜色相同），少数表现为红色病变（病变为局部或弥漫性红色）；形态上表现为无蒂或轻微隆起的息肉样改变。根据窄带光成像观察结果，孤立性SuSA血管形态大多不明显，极少数可以观察到扩张的血管；pit分型主要为Ⅱ型或ⅢH型，表明SuSA表面具有一致的锯齿状微观结构。然而，因为大小的不同，孤立性SuSA在形态上也有不同的表现。根据内镜图像估计息肉的大小，孤立性SuSA可分为3组：微小（1~5 mm）、小（6~9 mm）和大（≥10 mm）。微小病变通常是圆形且表面光滑的轻微隆起病变，窄带光成像模式下血管形态多不明显。小和大的SuSA经常表现出特征性内镜特征，大多数病变显示不规则边缘，分叶状结构也很常见，在大的病变中尤为明显，窄带光成像模式下观察到的小和大的孤立性SuSA的血管形态也都不明显，大多数为细长且分枝状的pit，具有锯齿特征，与ⅢH型pit相对应[7-8]。

大多数TSA相关SuSA表现出典型的双层隆起外观，由底部的白色成分和更高的红色成分组成，分别对应SuSA和TSA。窄带光成像模式下，TSA有明显的血管模式，但TSA相关SuSA并没有。与孤立性SuSA相似，TSA相关SuSA成分也显示Ⅱ型或ⅢH型pit，而TSA成分总是显示ⅣH型模式。总的来说，TSA和TSA相关SuSA在颜色、血管模式和表面微观结构上都有所不同，因此在内镜下容易识别为不同的成分[8]。

内镜下，SuSA根据大小表现出一系列的形态变化，但是大多数有共同的内镜特征，包括病变表现为白色，窄带光成像下无明显的血管和锯齿状表面微结构。基于这些特征，SuSA可以在内镜下与传统的腺瘤区分开来，大于5 mm的SuSA光学诊断是可行的，较大的病变常表现为明显的分叶状，有时表现为多发结节状病变。在某些情况下，需要将SuSA与SSL区分开来，除了SuSA主要定位在乙状结肠和直肠外，SuSA边界多清晰且无黏液帽可以帮助鉴别。考虑到形态的相似性和直肠乙状结肠的共同优先定位[9]，区分微小SuSA和增生性息肉是一个挑战，与增生性息肉相比，SuSA更有可能表现为无蒂形态、不规则边缘、表面小叶状及ⅢH型pit。然而，这些发现并不是针对小SuSA的，也在增生性息肉的小亚群中观察到[9]，表明这些病变有重叠的形态学特征。

二、SuSA的组织学特征

组织学上，孤立性SuSA和TSA相关SuSA的表现是类似的，病变主要由垂直的腺瘤样腺体组成，但表层有锯齿状[7]。腺瘤性腺体代表肠型异型增生的腺体，表层的锯齿状表现为锯齿状外观或上皮细胞有狭缝，仅局限于浅表上皮细胞和隐窝口。在组织学上，SuSA始终表现为扁平隆起的病变，无法识别分叶状结构。细胞学上，SuSA表现为低级别异型增生，肿瘤细胞呈柱状，细胞基底拉长，细胞核均匀；覆盖的上皮细胞呈簇状外观，但没有TSA中丰富的嗜酸性胞质；病变也无TSA中存在的绒毛状生长模式；隐窝底部一般为垂直的，这和SSL病变特征是完全不同的。在Hashimoto等[7]的研究中，细胞增殖标志物Ki-67在正常黏膜和增生性息肉中均局限于隐窝底部，而在SuSA中，ki-67阳性的细胞延伸到隐窝上半部[7]，表明SuSA细胞增殖模式和增生性息肉是不同的。管状腺瘤增殖细胞定位于黏膜表层，SuSA增殖细胞定位于黏膜中、下层，而浅表上皮细胞呈锯齿状和CK20表达[7]。由此看出，SuSA表现出混合性腺瘤和锯齿状的特征，与目前公认结直肠息肉类别不同。

三、SuSA的分子机制改变

锯齿状通路的特征是伴随息肉进展的一系列遗传和表观遗传变化。大多数锯齿状息肉中，该通路的第一步被认为是获得调节丝裂原活化蛋白激酶途径的基因突变（如KRAS或大多数情况下的BRAF），进而影响下游的EGFR等分子，参与调节人类细胞增殖、分化和存活等重要过程[9]。KRAS突变在富含杯状细胞的增生性息肉中常见，而微泡增生息肉和SSL常存在BRAF V600E突变[10]。TSA也常发生MAPK信号通路基因突变，但与其他突变不同的是，TSA表现为BRAF和KRAS突变均存在，表明TSA存在分子变异性。而KRAS或BRAF突变是否发生在TSA中，主要取决于TSA位置。大多数KRAS突变的TSA存在于远端结肠（降结肠和乙状结肠）和直肠，而BRAF突变的TSA更常位于近端结肠（盲肠、升结肠和横结肠）。由于TSA常在结肠远端而不是近端更普遍，KRAS突变在TSA中也比BRAF突变更普遍[10]。在Hashimoto等[7]的研究中，SuSA大多都含有KRAS突变，且发现KRAS突变在SuSA和TSA成分中频率是一致的。

一项研究针对TSA病变的TSA成分和基底病变分别进行了分子学分析，发现TSA中的SuSA前体成分均表达KRAS突变[11]。Aoki等[12]将TSA分为4种不同类型的亚型，其中一型即符合SuSA的表现，研究也显示SuSA成分均表达KRAS突变。这些证据都支持SuSA不同于SSL及增生性息肉，相反其可归为TSA前体病变。

锯齿状息肉的进展与WNT信号通路激活有关。WNT信号通路在胚胎形成、干细胞形成、分化过程及细胞增殖等生命活动中均起重要调节作用，在WNT信号通路被激活的情况下，β-连环蛋白易位到细胞核，与转录因子的TCF和LEF家族结合，从而导致某些与肿瘤发生相关的基因结构性激活，包括MYC、CyclinD1基因（CCND1）、血管内皮生长因子（VEGF）基因和过氧化物酶体增殖物激活受体delta基因等[13]。传统腺瘤发展过程中也涉及WNT信号通路激活，但两者激活方式并不相同，传统腺瘤通常是通过APC突变激活，相比之下，只有10%~15%的伴有异型增生的SSL和36%的TSA中发现了类似的APC突变[14]。SSL中WNT信号通路激活主要是由RNF43-ZNRF3复合物突变引起，该受体突变通过RNF43介导的对卷曲LRP55-LRP6复合物的内吞作用刺激，阻止WNT的正常调控[15]。而TSA中存在r-反应蛋白家族的基因融合（RSPO融合），导致反应蛋白过表达，WNT信号通路异常，这在KRAS突变的TSA中更为常见[16]。而Hashimoto等[7]对SuSA进行的分子分析显示绝大多数病变存在细胞核内β-连环蛋白局灶性或弥漫性表达及MYC

www.zhxhnjzz.com

过表达，提示WNT信号通路激活。同时大部分孤立性SuSA都有RSPO融合或过表达，TSA相关SuSA均表现出KRAS突变和RSPO融合和（或）过度表达。此外，这些病变的SuSA和TSA成分始终显示出一致的KRAS突变和RSPO表达状态。故推测SuSA可能是KRAS突变的TSA的重要前体。

但是，仅KRAS突变和RSPO融合不足以发展成TSA的特征性突起形态，且SuSA缺乏TSA典型的细胞学特征、异位隐窝形成和裂隙状锯齿的特征，因此推测SuSA发展成TSA需要额外未知因素。而在所有富含杯状细胞增生性息肉和管状腺瘤中，均没有RSPO基因过表达[7]，提示SuSA与增生性息肉及管状腺瘤的分子机制不同。此后还报道了一例来自SuSA的乙状结肠癌，该例SuSA表现出侵袭性恶性行为。内镜下，肿瘤表现为浅表隆起型病变，并伴有一个大结节。手术切除标本的组织学检查显示小管状腺癌伴SuSA。虽然肿瘤的侵袭仅限于黏膜下层，但可检测到淋巴结和结外转移。患者随后发生腹膜转移，并于术后15个月死亡。分子分析发现该病例的腺癌成分及SuSA成分均存在KRAS突变和一个新的RSPO2融合[17]，该病例证实了SuSA的恶性潜能，并支持RSPO融合在SuSA肿瘤发生中的关键作用。虽然SuSA恶性进展的风险尚不确定，但除了SSL和TSA外，SuSA也应考虑在与锯齿状通路相关的癌前病变中。

总之，SuSA是在2018年提出的一种新的锯齿状病变类型，目前关于SuSA研究并不多。部位上，大多数SuSA位于乙状结肠或直肠。内镜下，SuSA多表现为无蒂息肉，边界清晰但不规则，病变表面较光滑，可呈轻微分叶状。SuSA可分为两个亚型：TSA相关SuSA及孤立性SuSA。当SuSA伴随TSA出现时，很容易检测到。相比下，孤立性SuSA通常很小，与增生性息肉非常相似，结肠镜医师很难区分孤立性SuSA和远端增生性息肉。增生性息肉常出现在结肠或直肠远端，且绝大多数被认为是良性的。考虑到孤立性SuSA不能与普通增生性息肉区分，即使使用放大内镜观察或图像增强内镜也不容易区分，且这种新的分类尚未广泛推广，因此分辨并识别孤立性SuSA对于内镜医师是很困难的，需要大量病例实践。

组织学上，SuSA不同于其他锯齿状病变，具有混合性腺瘤和表面锯齿状特征。到目前为止，关于SuSA的特定基因改变是在绝大多数病变中同时存在KRAS突变和RSPO融合或过表达。然而TSA只有30%同时发生KRAS突变和RSPO融合或过表达，这表明TSA并非均来自SuSA，而可能是一部分TSA来自SuSA。与TSA相比，该病变体积更小。此外，SuSA常与TSA共存。这些研究均支持SuSA是TSA的前体之一假说可能性。未来还需要更多的临床病例分析来阐明这一新型锯齿状病变特征及表观遗传特点，从而进一步完善结直肠癌锯齿状通路的发生发展过程，其分子机制有待于进一步深入研究和挖掘。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(12): 713-732. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8.

[2] IJspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, et al. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(7): 401-409. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.73.

[3] Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis[J]. Gastroenterology, 2010, 138(6):2088-2100. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066.

[4] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumors: digestive system tumours[M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.

[5] Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine[J]. Histopathology, 2016,68(4): 578-587. DOI: 10.1111/his.12788.

[6] N Kalimuthu S, Serra S, Hafezi-Bakhtiari S, et al. Mucin-rich variant of traditional serrated adenoma: a distinct morphological variant[J]. Histopathology, 2017,71(2):208-216. DOI: 10.1111/his.13212.

[7] Hashimoto T, Tanaka Y, Ogawa R, et al. Superficially serrated adenoma: a proposal for a novel subtype of colorectal serrated lesion[J]. Mod Pathol, 2018,31(10):1588-1598. DOI: 10.1038/s41379-018-0069-8.

[8] Mizuguchi Y, Tanaka Y, Cho H, et al. Endoscopic features of isolated and traditional serrated adenoma-associated superficially serrated adenomas of the colorectum[J]. Dig Endosc, 2022,34(1):153-162. DOI: 10.1111/den.13992.

[9] O′Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL, et al. Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype[J]. Am J Surg Pathol, 2004,28(4):423-434. DOI: 10.1097/00000478-200404000-00001.

[10] Bond CE, Liu C, Kawamata F, et al. Oncogenic BRAF mutation induces DNA methylation changes in a murine model for human serrated colorectal neoplasia[J]. Epigenetics, 2018,13(1):40-48. DOI: 10.1080/15592294.2017.1411446.

[11] Tanaka Y, Eizuka M, Uesugi N, et al. Traditional serrated adenoma has two distinct genetic pathways for molecular tumorigenesis with potential neoplastic progression[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(9): 846-857. DOI: 10.1007/s00535-020-01697-5.

[12] Aoki H, Yamamoto E, Yamano HO, et al. Subtypes of the type Ⅱ Pit pattern reflect distinct molecular subclasses in the serrated neoplastic pathway[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(7): 1920-1928. DOI: 10.1007/s10620-018-5016-5.

[13] 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[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(9): 1188-1197. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000877.

[14] Borowsky J, Dumenil T, Bettington M, et al. The role of APC in WNT pathway activation in serrated neoplasia[J]. Mod Pathol, 2018,31(3):495-504. DOI: 10.1038/modpathol.2017.150.

[15] Yan H, Lai J, Ho SL, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation[J]. Gut, 2017, 66(9): 1645-1656. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311849.

[16] Sekine S, Ogawa R, Hashimoto T, et al. Comprehensive characterization of RSPO fusions in colorectal traditional serrated adenomas[J]. Histopathology, 2017, 71(4): 601-609. DOI: 10.1111/his.13265.

[17] Mizuguchi Y, Sakamoto T, Hashimoto T, et al. Identification of a novel PRR15L-RSPO2 fusion transcript in a sigmoid colon cancer derived from superficially serrated adenoma[J]. Virchows Arch, 2019, 475(5): 659-663. DOI: 10.1007/s00428-019-02604-x.

www.zhxhnjzz.com

·广告·

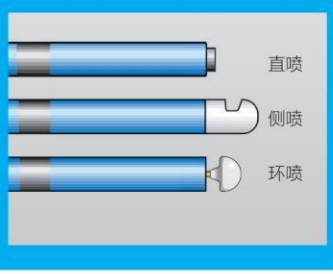
erbe

氩气电极（FiAPC 探头）

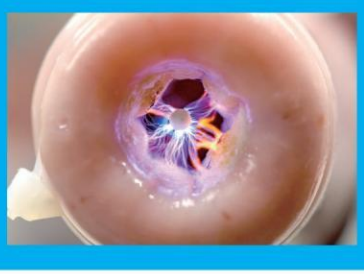
- ☑ 一次性使用，抗折性佳
- ☑ 起弧距离好，低功率起弧
- ☑ 器械自动识别，即插即用
- ☑ 工作参数自动存储
- ☑ 双重过滤功能，加强患者保护性
- ☑ APC电极末端气体压力自动保持恒定
- ☑ APC电极末端ERBE色环标记
- ☑ 与ERBE所有内镜氩气刀兼容
- ☑ 1.5mm,2.3mm等不同直径氩气电极可选

禁忌内容或注意事项详见说明书

用于高频手术中对血管、组织进行止血和消融









生产企业：Erbe Elektromedizin GmbH
德国爱尔博电子医疗仪器公司
产品注册证号及名称：
[1] 国械注进 20163250794（氩气电极）
沪械广审(文)第250729-08795号

爱尔博（上海）医疗器械有限公司
地址：上海市延安西路2201号上海国际贸易中心3002室 邮编：200336
电话：021-62758440 邮箱：info@erbechina.com
传真：021-62758874 技术服务热线：400-108-1851

广告



OER-Smart 内镜清洗消毒装置

智 能

- 采用触摸屏技术
  操作、设置更轻松
- 触摸屏提示“错误信息”
  触摸屏指示“解决方法”
- 可设置“自动漏水测试”
  可实施“泄漏内镜去污”

安 心

- 管道监测功能
  减少操作失误
- 连接口的溢流结构
  使清洗消毒更充分
- 日志数据管理
  可追溯内镜清洗消毒记录

可 靠

- 具备超声清洗功能
- 测试有效的清洗剂:
  EndoRapid碱性洗涤剂
- 测试有效的消毒剂:
  Acecide过氧乙酸(PAA)

产品拥有ZL 2016 8 0001781.3 等9项中国发明专利

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部: 北京市朝阳区新源南路 1-3 号平安国际金融中心 A 座 8 层
电话: 010-58199000

国械注进20222110107
禁忌内容或注意事项详见说明书
沪械广审(文) 第270223-41581号
PE104 V01-2209

OLYMPUS

ISSN 1007–5232　CN 32–1463/R　邮发代号：28–105　国内定价：25.00 元