

Ю.О. Поспішіль¹
О.Ю. Варивода²
І.В. Челпанова¹
О.М. Гаврилюк¹
Л.В. Панкевич¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
² КНП ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»
Львів, Україна






Надійшла: 13.09.2023

Прийнята: 11.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.112-119>

УДК: 616.345-006.5-036-091.8-037

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПОЛІПІВ ТОВСТОЇ КИШКИ З БЕЗСИМПТОМНИМ ПЕРЕБІГОМ






Pospishil Yu.O. , Varyvoda O.Yu. , Chelpanova I.V.  ✉, Gavriilyuk O.M. , Pankevych L.V.  **Histopathological and immunohistochemical features of asymptomatic hyperplastic colon polyps.**
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Regional Pathology Bureau, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Timely diagnosis of precancerous conditions and early colon cancer is important, because colorectal cancer ranks second among women and third among men in the structure of oncological pathology. Most colorectal cancers are thought to arise from adenomas. The hyperplastic polyps are benign and considered harmless, and the malignant potential of these colon polyps is still not fully determined. Studies of hyperplastic polyps and the relationship with colorectal cancer are being conducted. **Objective:** to study the histopathological and immunohistochemical features of hyperplastic polyps with an asymptomatic course for to determine the diagnostic signs of potential precancerous lesions and the risk of malignant transformation of hyperplastic polyps. **Methods.** Histological, histochemical and immunohistochemical studies of 22 asymptomatic hyperplastic polyps of the colon were carried out. **Results.** It was established that hyperplastic polyps with an asymptomatic course and increased risk of malignant transformation were characterized by frequent localization in the proximal parts of the large intestine, a topographic change in the proliferation of enterocytes with a shift to the superficial parts, a higher proliferative activity of enterocytes (Ki-67 of the upper part of the crypt - 24.2±5.5%, the lower part - 30.8±10.3%, ratio of Ki-67 indices=0.82±0.18, (p<0.05)), increased secretion of mucus and manifestations of microsatellite instability with loss of expression of genes of the unpaired nucleotide repair system (loss of expression of the MSH-6 protein (2.14±0.30), which is an unfavorable prognostic sign. **Conclusion:** The study of structural features and the identification of biomarkers for hyperplastic polyps, which are particularly prone to malignant transformation, will allow to selectively target to patients who have a significantly increased risk of malignancy transformation of hyperplastic polyps based on determination of Ki-67 expression level and immunohistochemical determination of mismatch repair (MMR) protein expression. **Key words:** colorectal cancer, hyperplastic polyps, malignant transformation, morphological diagnosis, Ki-67, MMR-s repair.

Citation:

Pospishil YuO, Varyvoda OYu, Chelpanova IV, Gavriilyuk OM., Pankevych LV. [Histopathological and immunohistochemical features of asymptomatic hyperplastic colon polyps]. Morphologia. 2023;17(3):112-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.112-119>

 Pospishil Yu.O. 0000-0003-328-4125;  Varyvoda O.Yu. 0000-0003-1824-3820;
 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Gavriilyuk O.M. 0000-0003-2580-5561;
 Pankevych L.V. 0000-0001-8687-7628

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Своєчасна діагностика передракових станів

а також раннього раку товстої кишки є актуальним питанням, так як на сьогоднішній день це

найбільш смертоносний вид раку у світі, від якого щорічно помирає майже 900 000 людей [1]. Колоректальний рак (КРР) є третім за поширеністю раком і другою провідною причиною смертності, пов'язаною з раком, у світі з оцінкою 1,8 мільйона нових випадків щорічно [2, 3].

Згідно Бюлетеню Національного канцерреєстру №24 «Рак в Україні. 2021-2022» питома вага колоректального раку серед основних 10 нозологічних форм у структурі захворюваності населення України на злоякісні пухлини є на четвертому місці і складає 6,7-7,2%; у структурі смертності колоректальний рак поступається у жінок тільки раку молочної залози і складає 8,8%; у чоловіків – раку легені і передміхурової залози і складає 7,0% [4].

Відповідно до результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних фахівців рак товстої кишки слід розглядати як гетерогенну, мультифакторно зумовлену групу захворювань з різними варіантами перебігу [5-13]. Клінічно значущими у розвитку КРР прийнято вважати аденоматозні поліпи [14, 15], зокрема, з дисплазією важкого ступеня. Що стосується гіперпластичних поліпів та аденоматозних з різним ступенем дисплазії при їх безсимптомному перебігу, потенціал злоякісності таких поліпів товстої кишки на сьогодні до кінця не визначений [16-18]. Своєчасне виявлення передпухлинних станів і раннього раку товстої кишки розглядається в якості профілактики розвитку інвазивного колоректального раку, який є причиною високої летальності та інвалідизації працездатного населення в розвинених країнах [19]. Визначення достовірних патоморфологічних ознак потенційних передракових уражень товстої кишки дає можливість окреслити групи таких захворювань.

Мета: вивчити гістопатологічних та імуногістохімічних особливостей гіперпластичних поліпів з безсимптомним перебігом для визначення діагностичних ознак потенційних передракових станів і ризику злоякісної трансформації.

Матеріали та методи

Проведено дослідження патоморфологічних, у тому числі гістохімічних та імуногістохімічних, особливостей 22 гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом, що складало 34% від виявлених 64 поліпів товстої кишки при проведенні 200 поточних аутопсій на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро. Для візуалізації поліпозного ураження було використано метод хромоскопії з індигокарміном. Хромоскопія дозволила точніше запідозрити патологічні зміни і прицільно взяти тканину для дослідження. Для гістологічного дослідження секційного матеріалу поліпи розрізали по найбільшому розміру таким чином, щоб у зріз потрапила вся товща слизової оболонки, включаючи м'язову пластинку.

Матеріал для дослідження піддавали стан-

дартній гістологічній апаратній проводці, включаючи проводку в спиртах зростаючої концентрації і заливку парафіном. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли серійні зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм, які забарвлювали загально оглядовою гістологічною методикою гематоксиліном та еозином. Скельця, забарвлені гематоксиліном та еозином, вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM4000B/DFC495.

На гістологічних препаратах, забарвлених альціановим синім за Стідменом, оцінювали локалізацію, форму, насиченість барвником келихоподібних клітин крипт. Проведене імуногістохімічне (ІГХ) дослідження для визначення статусу мікросателітної нестабільності з використанням антитіл: Rabbit anti-human PMS2 Monoclonal Antibody (Clone EP51), Anti-human MSH2 (Muts Protein Homolog2) Mouse Monoclonal Antibody (Clone FE11), Mouse anti-human MLH1 Monoclonal Antibody (Clone BS29), Rabbit anti-human MutS homologue 6 protein (MSH6) Monoclonal Antibody (Clone EP49). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase), хромоген ДАБ (master diagnostica (Гранада, Іспанія)). Позитивною реакцією вважали забарвлення клітин у коричневий колір з різною інтенсивністю від «0» до «+++» (виразна) за візуально-аналоговою шкалою. Проліферативну активність визначали з використанням моноклональних антитіл Мо a-Hu Ki-67 Antigen, Clone SP6 («ДАКО»). Експресію Ki-67 підраховували в кожному випадку у вигляді відсотка імунопозитивних клітин у п'яти полях гістологічних зрізів. Рівень експресії Ki-67 розцінювали як низький за наявності менше 25 % імунопозитивних клітин у стандартизованому полі зору, як середній – за наявності 25–75 % імунопозитивних клітин і як високий – за наявності більш 75 % імунопозитивних клітин у полі зору. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в ліцензованій програмі «Statistica 10.0». У процесі обробки отриманих даних щодо оцінки експресії білків системи репарації середні показники наведені як середнє та його стандартна помилка ($M \pm m$), відносні – як відсоток та його стандартна помилка ($P \pm mp$). Порівняння середніх величин здійснено за методом Манна-Уїтні. Порівняння відносних величин здійснювали за методом хі-квадрату (χ^2 тест) Пірсона (Chi-square test). Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом характеризувалися частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, були розміром від 1 до 4 мм, мали округлу форму з гладкою поверхнею, за кольором не відрізнялись від поверхні слизової оболонки кишки. Частина поліпів ($n = 6$) мали коротку ніжку, інші поліпи

були без видимої ніжки (n = 16).

Ознаками гіперпластичного поліпа вважали наявність зубчастості на поверхні слизової оболонки і в верхній половині крипти; наявність подовжених не деформованих крипт, базальні відділи яких мали тубулярну структуру без ознак розгалуження, дилатації, горизонтального росту; відсутність вогнищ псевдостратифікації ядер, еозинофільних змін епітелію, ознак клітинної атипії.

При мікроскопічному дослідженні гіперпластичні поліпи в основному склалися з великої кількості видовжених крипт з незначним розширенням їх просвіту, без його деформації (рис. 1).



Рис. 1. Гіперпластичний поліп, базальні відділи тубулярного типу, апікальні відділи розширені. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

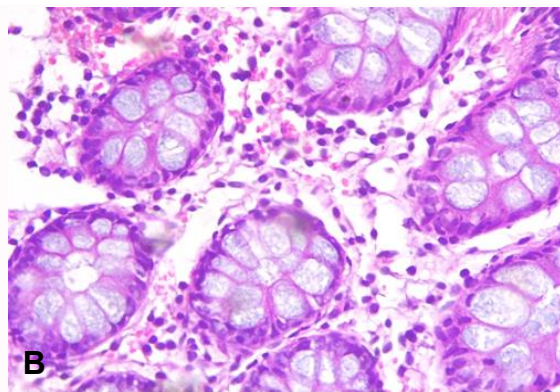
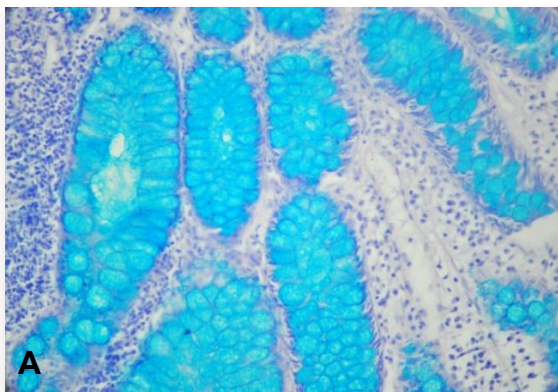


Рис. 2. Гіперпластичні поліпи: а) з наявністю значної кількості келихоподібних клітин округлої форми, що синтезують муцин, забарвлення альціановим-синім, $\times 400$; б) мікроевезикулярний тип, наявність у цитоплазмі більшості клітин дрібних крапель муцину, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 600$.

У всіх гіперпластичних поліпах оцінювалося поширення зубчастості. При поперечному або поздовжньому зрізах апікальна частина деяких гіперпластичних поліпів мала зірчастий вигляд за рахунок набухання апікальної частини цитоплазми клітин у просвіті крипти і при наповзанні клітин одна на одну. У 31,8 % гіперпластичних поліпів зубчастість була виявлена тільки у верхній половині крипт. У 13,6 % гіперпластичних поліпів зубчастість була виявлена як у верхній,

У класифікації ВООЗ виділяють наступні морфологічні типи гіперпластичних поліпів: 1) мікроевезикулярний; 2) з наявністю келихоподібних клітин і 3) з незначним нагромадженням муцину.

Серед 22 досліджених гіперпластичних поліпів утворили мікроевезикулярного типу склали 77,3% (n = 17). Серед інших 5 гіперпластичних поліпів у 3 випадках (13,6%) було виявлене келихоподібне диференціювання, у 2 випадках (9,1%) відзначалися ознаки гіперпластичного поліпу з незначним нагромадженням муцину. Так, гіперпластичні поліпи, багаті келихоподібними клітинами, характеризувалися наявністю типових келихоподібних клітин зі збереженою продукцією слизу. Внаслідок інтенсивного нагромадження секреторних продуктів апікальна поверхня була розширеною, а самі клітини – грушоподібної форми. Вони були більш об'ємними, круглішої форми та інтенсивнішого голубувато-синього (альціанофільного) забарвлення, що свідчило про зростання вмісту в муцині глікозаміногліканів (рис. 2а). Мікроевезикулярний тип гіперпластичних поліпів характеризувався наявністю в цитоплазмі більшості клітин дрібних крапель муцину (рис. 2б).

У деяких випадках гіперпластичних поліпів поверхневий епітелій крипт містив світлі й округлі келихоподібні клітини, а на дні крипт виявлялася гіперплазія епітеліальних клітин (рис. 3).

так і в нижній половині крипт, але не поширювалася на всю глибину крипти. Нами не виявлено крипт з виразними архітектурними порушеннями (дилатація базальних відділів, горизонтальне розростання базальних відділів уздовж м'язової пластинки з утворенням розширень у вигляді букви L або перевернутої букви T) (рис. 4).

У гіперпластичних поліпах зона проліферації обмежена нижньою третьою або половиною крипти, тобто зберігається нормальне співвідно-

шення проліферуючих і непроліферуючих зон крипти, що відображається у низькому співвідношенні індексу Ki-67 для верхньої частини крипти і її основи. Маркер Ki-67 експресувався в ядрах ентероцитів у кишкових криптах. Нами оцінювався відсоток прореагованих клітин. Проліферативна активність ентероцитів верхньої частини крипти була дуже низька і складала $Ki-67 = 8,5 \pm 3,5\%$, нижньої – $30,5 \pm 12,3\%$, співвідношення індексів Ki-67 дорівнювало $0,27 \pm 0,08$ (рис. 5).

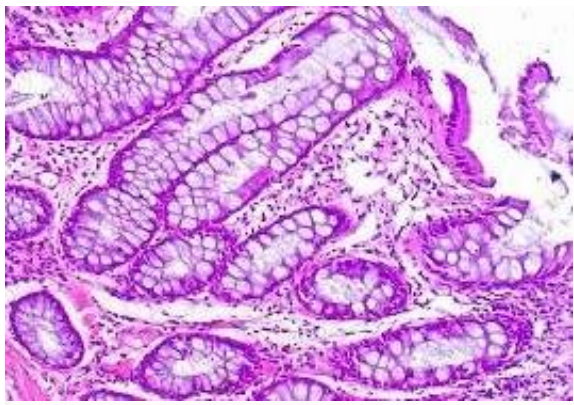


Рис. 3. Гіперпластичний поліп з переважанням келихоподібних клітин. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 400$.

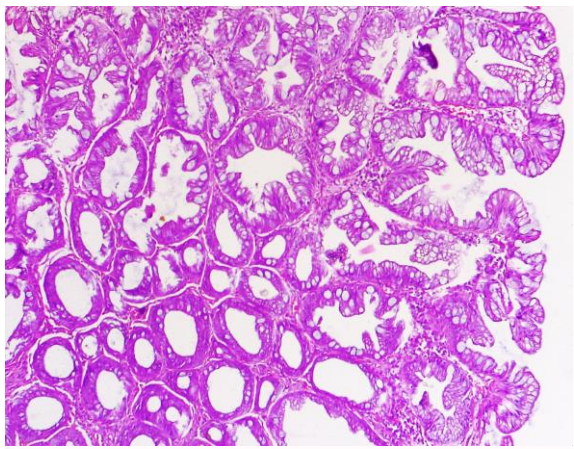


Рис. 4. Гіперпластичний поліп, зубчастість виявлена у верхній половині крипт. Фарбування гематоксилином та еозином, $\times 100$.

В одиничних гіперпластичних поліпах відзначалася вища проліферативна активність ентероцитів верхньої частини крипти, яка складала $Ki-67 = 15,5 \pm 1,3\%$, нижньої – $30,6 \pm 5,4\%$, співвідношення індексів Ki-67 було вищим і дорівнювало $0,51 \pm 0,12$. Глибокі проліферативні зони гіперпластичних поліпів та реактивних процесів імітують аденоматозні зміни, тому потрібна чітка диференціація з зубчастими сидячими аденомами.

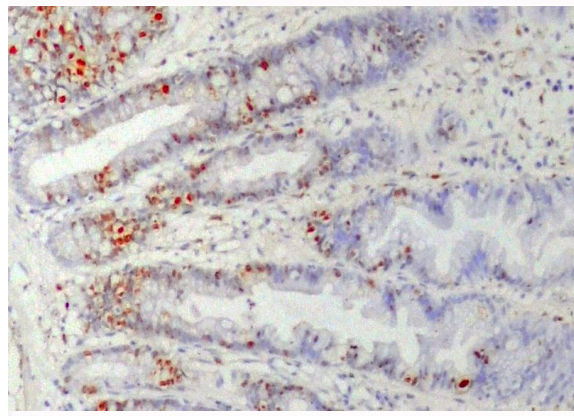


Рис. 5. Гіперпластичний поліп, локалізація проліферуючих ентероцитів в нижній третині і в половині крипти. Імуногістохімічне дослідження експресії маркера проліферуючих клітин Ki-67. $\times 400$.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що не всі гіперпластичні поліпи мали однакову гістологічну структуру. Деякі з них без ознак неоплазії відрізнялися за морфологічною будовою від класичних гіперпластичних поліпів. Але потрібно зауважити, що дані гіперпластичні поліпи не були зубчастими поліпами, для яких характерна інша гістологічна будова. Поліпи в нашому дослідженні характеризувалися поширенням зубчастості на значну глибину крипт, включаючи частково базальні відділи, але не на всю глибину. Крипти були дещо деформованими, частково патологічно розгалуженими, базальні відділи незначно дилатованими (рис. 6).

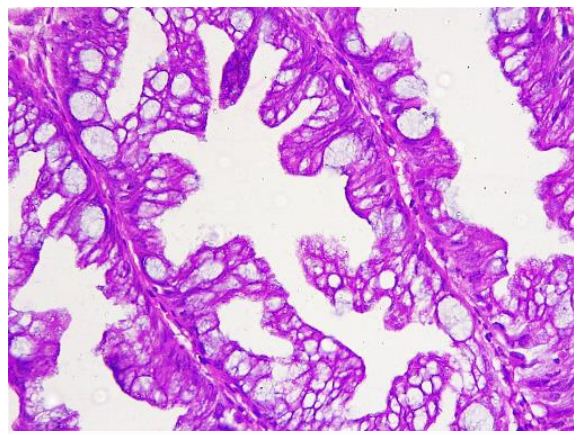


Рис. 6. Гіперпластичний поліп. Крипти дещо деформовані, частково патологічно розгалужені, базальні відділи незначно дилатовані, зміщення зони проліферації з нижньої третини крипт у поверхневі відділи поліпа. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 600$.

Деякі поліпи характеризувалися топографічною зміною проліферації ентероцитів. Відзначалося зміщення зони проліферації з нижньої третини крипт у поверхневі відділи поліпа. Проліферативна активність ентероцитів верхньої

частини крипти складала Ki-67 = 24,2±5,5 %, нижньої – 30,8±10,3 %, співвідношення індексів Ki-67 було вищим (Ki-67 = 0,82±0,18), ніж у класичних гіперпластичних поліпах, і вказувало на порушення топографії проліферативного компартмента (рис. 7).

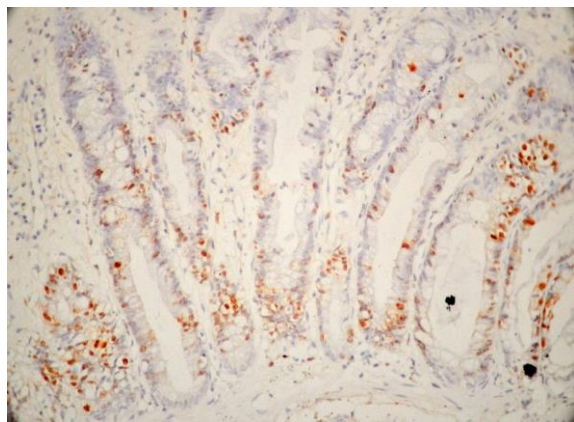


Рис. 7. Гіперпластичний поліп, експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 в базальних та апікальних частинах залоз, IGH Clone SP6. ×100.

Гіперпластичні поліпи, багаті келихоподібними клітинами, характеризувалися будовою з переважанням типових келихоподібних клітин зі значною продукцією густого муцину. Зубчастість виражена в меншій мірі, проліферативна зона слабо виразна, представлена поодинокими проліферуючими ентероцитами.

Клінічне значення таких поліпів дотепер не встановлено, проте існують теорії, що такі поліпи є попередниками традиційної зубчастої аденоми. При фарбуванні альціановим синім такі гіперпластичні поліпи демонстрували виражену продукцію муцину з ослизненням строми поліпу (рис. 8).

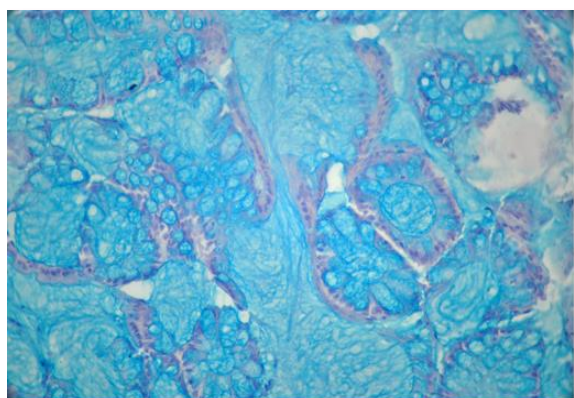


Рис. 8. Гіперпластичний поліп, гіперпродукція слизу келихоподібними клітинами з ослизненням строми поліпу. Забарвлення альціановим синім, ×400.

Поодинокі публікації, які з'явилися останнім часом, наводять на думку про можливий злоякісний потенціал гіперпластичних поліпів, хоча

достовірної інформації немає. У 2003 році Goldstein N.S. зі співавторами [20] описує ряд випадків раку товстої кишки, попередниками якого були новоутвори, подібні за будовою з гіперпластичними поліпами і не мали ознак дисплазії епітелію. Human N.H. et al. [21] провели проспективне дослідження гіперпластичних поліпів і вивчали ризик виникнення раку, пов'язаного з гіперпластичним поліпозом. Вони дійшли висновку, що деякі з цих гіперпластичних поліпів можуть бути морфологічно і генетично відмінними від класичних гіперпластичних поліпів і здатні привести до розвитку колоректального раку. На їх думку, пацієнти з гіперпластичним поліпозом мають ризик розвитку колоректального раку і неспроможність на сьогодні ідентифікувати цю групу пацієнтів може мати тяжкі наслідки. Ferrández A. зі співавтор. (2004) також вивчали гіперпластичні поліпи і ризик розвитку колоректального раку [18]. За даними дослідників гіперпластичні поліпи частіше зустрічалися в дистальному відділі товстої кишки, ніж у проксимальному (74 % проти 26 %; $p < 0,001$). Середній розмір поліпа становив 4 мм (1–40 мм). За їхніми дослідженнями у пацієнтів не було діагностовано колоректального раку протягом 3 років спостереження. Колоноскопичне спостереження з інтервалом 1–3 роки, в залежності від кількості і розміру гіперпластичних поліпів, на їх думку виявляється дуже корисним у плані профілактики колоректального раку.

Виходячи з даних літератури, існують різні шляхи канцерогенезу товстої кишки (хромосомної нестабільності, мікросателітної нестабільності і метиловання CpG – острівців), і новоутвори, наприклад, гіперпластичні поліпи, які багатьма авторами раніше не розглядалися як передракові стани, можуть мати злоякісний потенціал. Шлях мікросателітної нестабільності відіграє роль у 15 % випадків спорадичного колоректального раку [22, 23]. Цей генетичний процес виникає внаслідок некомпетентності системи MMR (mismatch repair) репарації ділянок ДНК, в результаті метилування в промоутерних областях MLH1 або соматичних мутацій генів місметч репарації ділянок ДНК (MLH1, MSH2, MSH6 або PMS2) [24]. Під цю категорію підпадають також пацієнти з вродженою мутацією одного з генів MMR (mismatch repair) репарації ділянок ДНК при синдромі Лінча [25].

З метою можливого виявлення статусу мікросателітної нестабільності гіперпластичних поліпів нами було проведено IGH дослідження і отримано наступні результати: у 5 випадках при IGH дослідженні була знижена експресія білка MSH6, в 4 з них забарвилось до 60 % ядер епітеліальних клітин та в одному випадку цей показник дорівнював 30 %. Експресія PMS2 також була знижена до 60 % ще в одному новоутворі. І лише у двох випадках було позитивне забарв-

лення на всі чотири білки, що вказувало на стабільність утвору і це були гіперпластичні поліпи

зі звичайною гістологічною структурою (рис. 9).

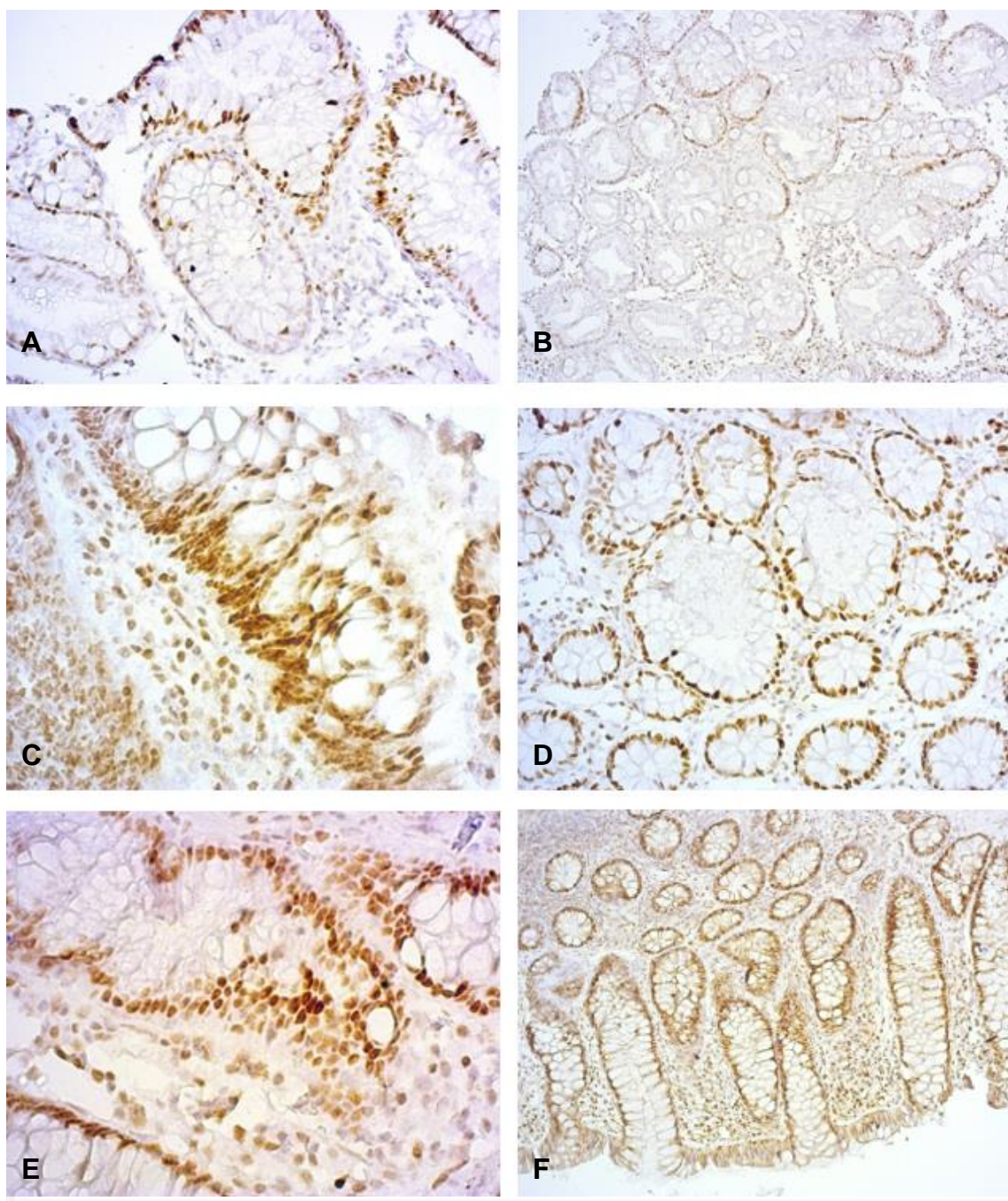


Рис. 9. ІГХ дослідження мікросателітної нестабільності гіперпластичних поліпів: а) знижена експресія MSH6, $\times 400$; б) знижена експресія MSH6, $\times 100$; в) виражена експресія MLH1, $\times 400$; г) виражена експресія MSH2, $\times 200$; е) виражена експресія PMS2, $\times 400$; ф) виражена експресія MSH6, $\times 100$.

Підсумок

Встановлено, що гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом характеризувалися клініко-морфологічними особливостями, зокрема частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, топографічною зміною проліферації ентероцитів зі зміщенням у поверхневі від-

діли, вищою проліферативною активністю ентероцитів (Ki-67 верхньої частини крипти – $24,2 \pm 5,5$ %, нижньої – $30,8 \pm 10,3$ %, співвідношення індексів Ki-67 = $0,82 \pm 0,18$, ($p < 0,05$)), підвищеною секрецією слизу і проявами мікросателітної нестабільності з випадінням експресії генів системи репарації неспарених нуклеотидів

(випадає експресія білка MSH-6 (2,14±0,30), що є несприятливою прогностичною ознакою.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дозволять підвищити як якість преморбідної діагностики розвитку КРР у пацієнтів з безсимптомним перебігом поліпозного ураження товстої кишки та, в подальшому, впровадити рекомендації щодо прогнозування розвитку злоякісних трансформацій гіперпластичних поліпів на підставі визначення рівня експресії Ki-67 як маркера ранньої діагностики і прогнозу перебігу а також на підставі імуногістохімічного визначення експресії генів системи MMR-s (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), що може

бути застосовано при первинному скринінгу пацієнтів з синдромом Лінча, всіх випадків поліпозного ураження товстої кишки.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах» (номер державної реєстрації 0132U000168).

Літературні джерела References

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
2. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717.
3. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):177-194. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
4. [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. National cancer register of Ukraine. Bulletin No. 24. Kyiv; 2023. Ukrainian. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
5. Fetsych TH, Revura AP, Zubariev MH, Yarema RR. [Modern management of metastatic colorectal cancer]. *Oncologia*. 2012;14(2):93-96. Ukrainian.
6. Chekhun VF. [From system biology of cancer to methodology of personalized treatment]. *Oncologia*. 2012;14(2):84-88. Ukrainian.
7. Shchepotin IB, Kolesnik YA, Lukashenko AV, Burlaka AA, Pryimak VV. [Surgical treatment of rectal cancer with synchronous liver metastasis]. *Clinical Oncology*. 2014;1(13):6-11. Russian.
8. Rusyn VI, Sochka AV. [Chromocolonoscopy in diagnostics of colon pathology]. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Ser. Medicine*. 2012;1:103-106. Ukrainian.
9. Yakimova TP, Svyarenko AV. [Clinical and morphological description of rectal cancer]. *Bulletin of Charkiv National University*. 2007;774:76-80. Russian.
10. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):676-713. doi: 10.3390/cancers5020676.
11. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(4):943-956.
12. Kulendran M, Stebbing J, Marks C. Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: a personalized approach. *Cancers (Basel)*. 2011;29:1622-38.
13. Linnekamp JF, Hooff SRV, Prasetyanti PR. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer are recapitulated in in vitro and in vivo models. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):616-633. doi: 10.1038/s41418-017-0011-5.
14. Yurgelun MB, Goel A, Boland R, Stoffel EM. Microsatellite instability in colorectal adenomas and hyperplastic polyps in Lynch syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*. 2011;9(1). doi: 10.1186/1897-4287-9-S1-O4.
15. Yamazaki D, Hashizume O, Taniguchi S, Funato Y, Miki H. Role of adenomatous polyposis coli in proliferation and differentiation of colon epithelial cells in organoid culture. *Sci Rep*. 2021;11(1):3980. doi: 10.1038/s41598-021-83590-6.
16. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):177-194. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
17. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):1-8. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00284-2.
18. Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol*. 2004 Oct;99(10):2012-8.
19. Grabovoy AN, Antoniuk SA, Vorobey EA. [Mitotic activity and nucleic acids content in the cells' nuclei of epithelial colon tumors]. *Pathologia*.

2013;2(28):13–16. Ukrainian.

20. Goldstein N. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:132–145.

21. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2101–4.

22. Vilar E, Gruber S. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010; 7(3): 153–162.

23. Jin Z, Sinicrope FA. Mismatch Repair-

Deficient Colorectal Cancer: Building on Checkpoint Blockade. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(24):2735–2750. DOI: 10.1200/JCO.21.02691.

24. Bellizzi A, Frankel W. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv. An. Path.* 2009;16(6):405–417.

25. Taieb J, Svrcek M, Cohen R, Basile D, Tougeron D, Phelip JM. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2022;175:136–157. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.020.

Поспішіль Ю.О., Варивода О.Ю., Челпанова І.В. Гаврилюк О.М., Панкевич Л.В. Гістопатологічні та імуногістохімічні особливості гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Своєчасна діагностика передракових станів, а також раннього раку товстої кишки є вкрай актуальним питанням сучасності, оскільки колоректальний рак (КРР) посідає друге місце серед жінок і третє серед чоловіків у структурі онкологічної патології. Вважається, що більшість колоректальних раків (КРР) виникають у вже існуючих поліпах, які називаються аденомами. Другий тип колоректального поліпа, відомий як гіперпластичний поліп, десятиліттями вважався нешкідливим, потенціал злоякісності таких поліпів товстої кишки на сьогодні до кінця не визначений. Проводяться дослідження гіперпластичних поліпів і зв'язку з КРР. **Мета.** Основною метою даного дослідження стало вивчення гістопатологічних та імуногістохімічних особливостей гіперпластичних поліпів з безсимптомним перебігом для визначення діагностичних ознак потенційних передракових уражень і ризику злоякісної трансформації гіперпластичних поліпів. **Методи.** Проведено гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження 22 гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом. **Результати.** Встановлено, що гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом і підвищеним ризиком злоякісної трансформації характеризувалися частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, топографічною зміною проліферації ентероцитів зі зміщенням у поверхневі відділи, вищою проліферативною активністю ентероцитів (Ki-67 верхньої частини крипти – 24,2±5,5 %, нижньої – 30,8±10,3 %, співвідношення індексів Ki-67=0,82±0,18, (p<0,05)), підвищеною секрецією слизу і проявами мікросателітної нестабільності з випадінням експресії генів системи репарації неспарених нуклеотидів (випадає експресія білка MSH-6 (2,14±0,30), що є несприятливою прогностичною ознакою). **Підсумок.** Вивчення структурних особливостей та ідентифікація біомаркерів гіперпластичних поліпів, які особливо схильні до злоякісного перетворення, дозволить вибірково націлити на пацієнтів, які мають значно підвищений ризик злоякісної трансформації гіперпластичних поліпів на підставі визначення рівня експресії Ki-67 та імуногістохімічного визначення експресії генів системи MMR-s.

Ключові слова: колоректальний рак, гіперпластичні поліпи, злоякісна трансформація, морфологічна діагностика, Ki-67, MMR-s репарація.