

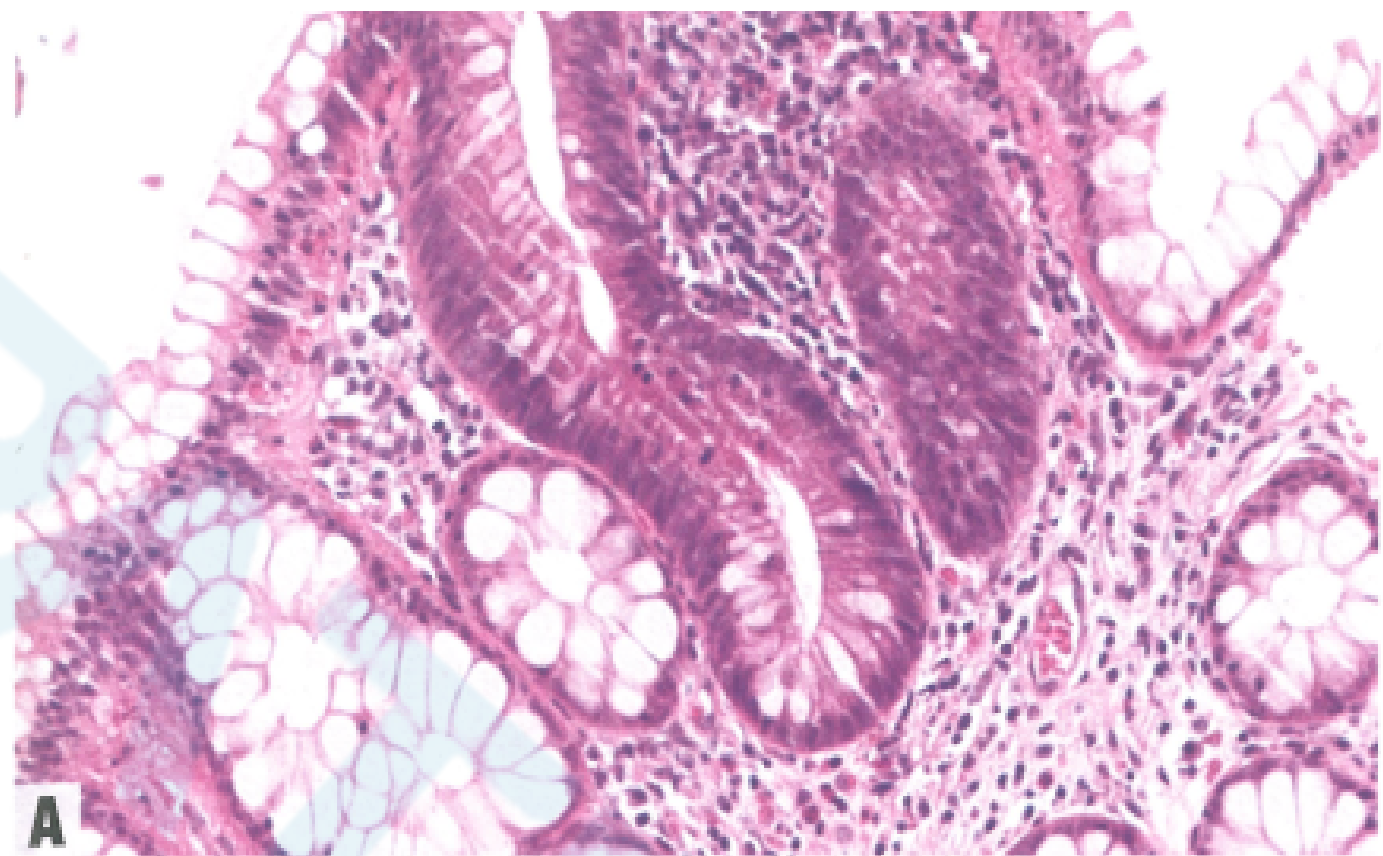
*Clinicopathologic and Molecular Characteristics  
of Familial Adenomatous Polyposis–associated  
Traditional Serrated Adenoma*

汇报人：宋 征

# 家族性腺瘤性息肉病（FAP）

- 一种常染色体显性遗传病，发病率1/8000-1/10000
- 典型特征是结直肠内存在 > 100个腺瘤性息肉
- 10-20岁出现数百个结直肠腺瘤，35-40岁近乎100%发展为结直肠腺癌
- 胃和十二指肠息肉，导致十二指肠腺癌的风险增加
- 胃肠道外表现：先天性视网膜色素上皮肥厚，骨瘤，牙齿异常，硬纤维瘤，肝母细胞瘤，甲状腺、胆管、胰腺、肾上腺及CNS的恶性肿瘤

- 衰减型FAP：息肉数量少（20-100个），癌变率低（80%），癌变年龄大（平均56）
- 组织学：
  - ✓管状、管状绒毛状或绒毛状腺瘤
  - ✓正常黏膜内多发单隐窝腺瘤、寡隐窝腺瘤
  - ✓胃：80%为胃底腺息肉
- 诊断标准：> 100个腺瘤性息肉，APC基因胚系突变，FAP家族史

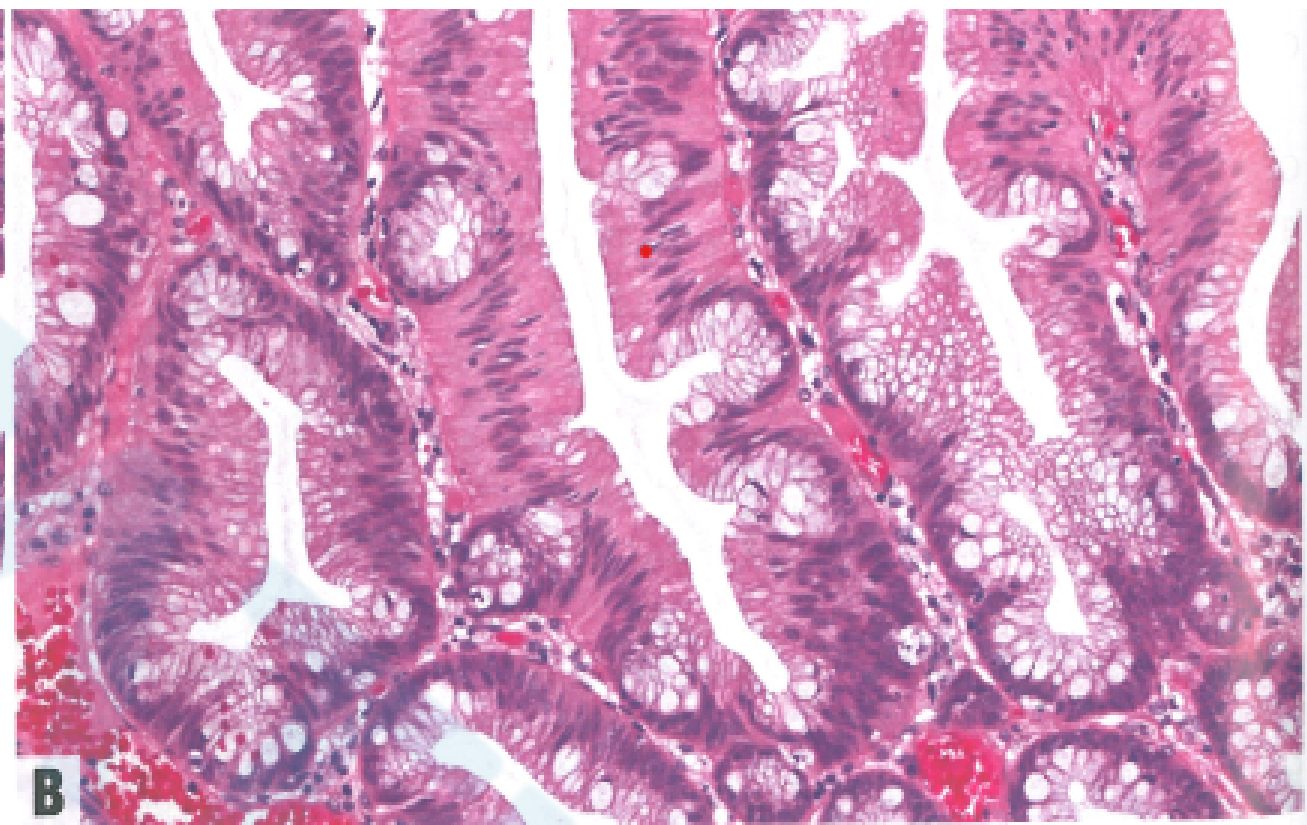
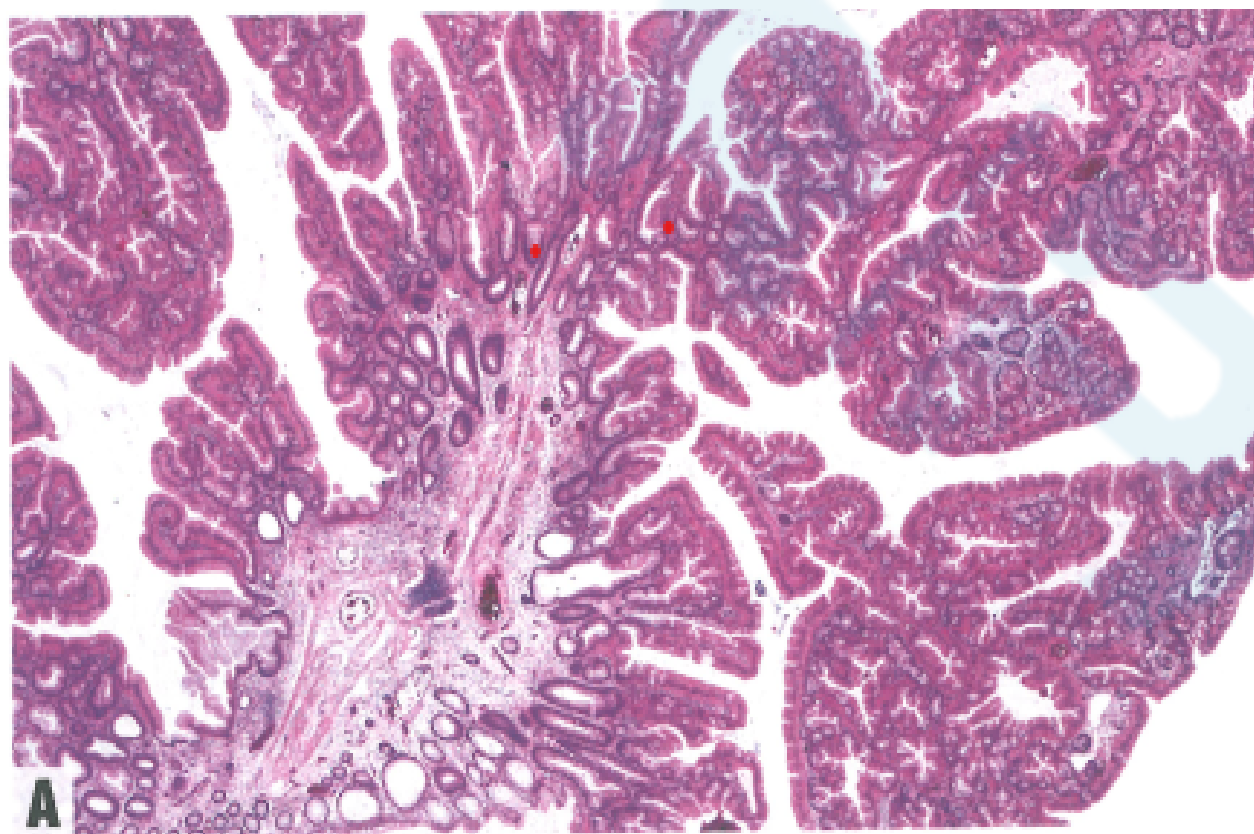


# 传统型锯齿状腺瘤（TSA）

- 结直肠锯齿状病变和息肉：形态学具有锯齿状（波浪状或星状）结构的异质性上皮病变
- 包括增生性息肉（HP）、广基锯齿状病变（SSL）、广基锯齿状病变伴异型增生、传统型锯齿状腺瘤、锯齿状腺瘤，未分类
- TSA少见，约占所有息肉比例  $< 1\%$
- 70%发生于远端结肠和直肠
- 增生性息肉—锯齿状腺瘤—腺癌

# 传统型锯齿状腺瘤（TSA）

- 组织学：
  - 复杂的绒毛状结构
  - 裂隙样锯齿
  - 异位隐窝形成（隐窝基底远离黏膜肌层）
  - 细胞增殖区位于隐窝基底部
  - 瘤细胞核呈长杆状，假复层排列，细胞质丰富嗜酸性
- 分子遗传学：KRAS突变、BRAF突变，CpG岛甲基化



- 大多数散发性TSA同时发生WNT途径改变，包括RSPO融合、RNF43突变、APC突变（10%-30%）

➤ [J Pathol.](#) 2016 Jun;239(2):133-8. doi: 10.1002/path.4709. Epub 2016 Apr 9.

### **Frequent PTPRK-RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma**

➤ [Histopathology.](#) 2017 Oct;71(4):601-609. doi: 10.1111/his.13265. Epub 2017 Jul 11.

### **Comprehensive characterization of RSPO fusions in colorectal traditional serrated adenomas**

➤ [Histopathology.](#) 2019 Aug;75(2):266-273. doi: 10.1111/his.13867. Epub 2019 Jun 20.

### **EIF3E-RSPO2 and PIEZO1-RSPO2 fusions in colorectal traditional serrated adenoma**

➤ [J Gastroenterol.](#) 2020 Apr;55(4):418-427. doi: 10.1007/s00535-020-01673-z. Epub 2020 Feb 12.

### **Clinicopathological and molecular correlations in traditional serrated adenoma**

- 尽管大多数FAP是传统腺瘤，但也有报道存在TSA

➤ [Gut. 2002 Mar;50\(3\):402-4. doi: 10.1136/gut.50.3.402.](#)

## **Serrated adenoma in familial adenomatous polyposis: relation to germline APC gene mutation**

➤ [Gut. 2002 Aug;51\(2\):200-6. doi: 10.1136/gut.51.2.200.](#)

## **Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum**

Case Reports

➤ [APMIS. 2007 Aug;115\(8\):982-6. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm\\_670.x.](#)

## **Deletion mutation of BRAF in a serrated adenoma from a patient with familial adenomatous polyposis**

- FAP相关TSA的临床病理和分子遗传学特征仍不明确

# 材料与方法

- 病例筛选：1997-2019年来自日本国立癌症中心118例FAP，其中21例患者存在37个TSAs
- 组织学检查：TSA至少具备以下3项的2项组织学特征：(1) 典型细胞形态，(2)裂隙样锯齿，(3)异位隐窝，并且至少1种特征 > 50%
- 免疫组化：Ki-67、 $\beta$ -catenin，annexin A10
- 二代测序和Sanger测序：KRAS, NRAS, BRAF, CTNNB1, APC, RNF43和GNAS
- CpG岛甲基化表型检测

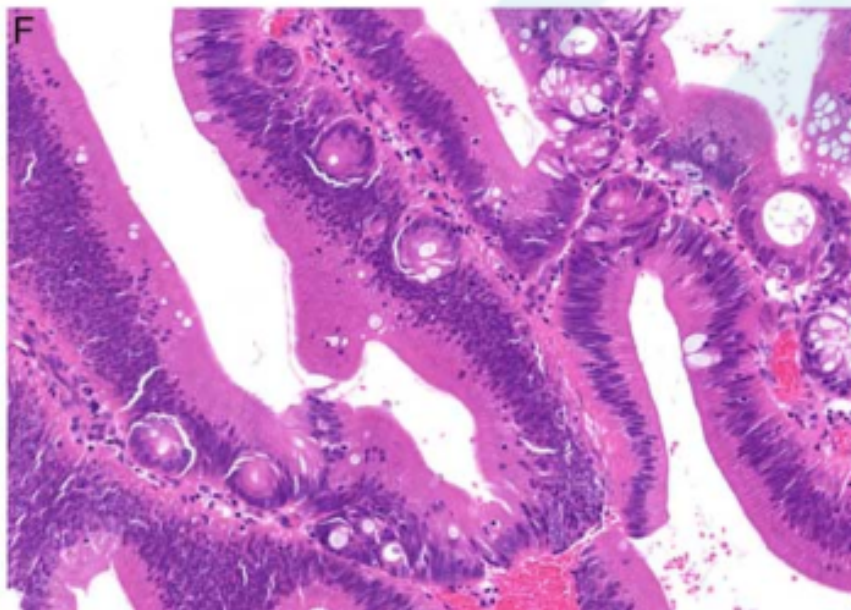
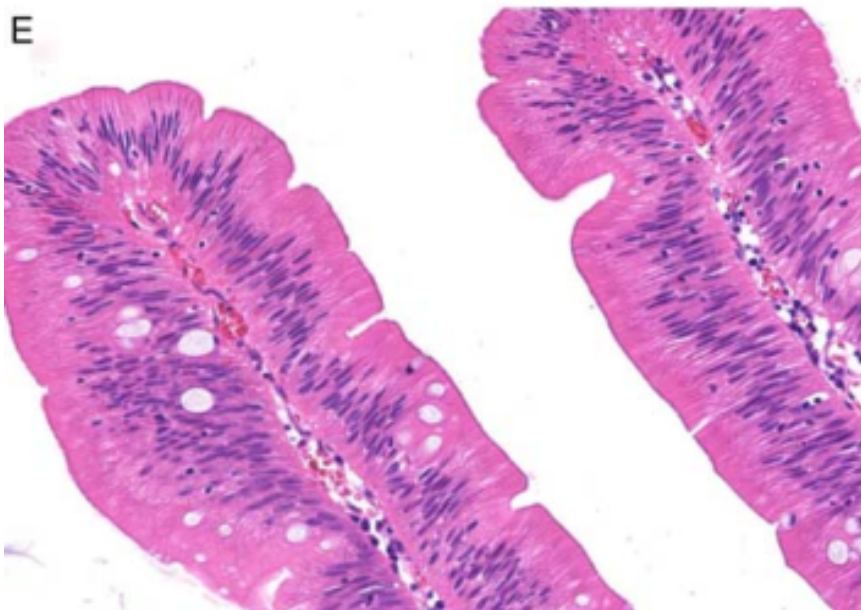
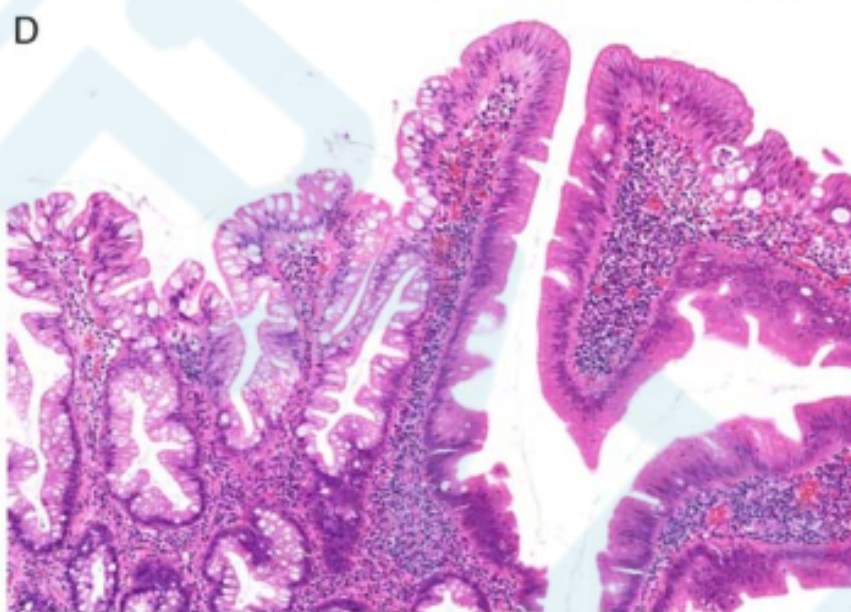
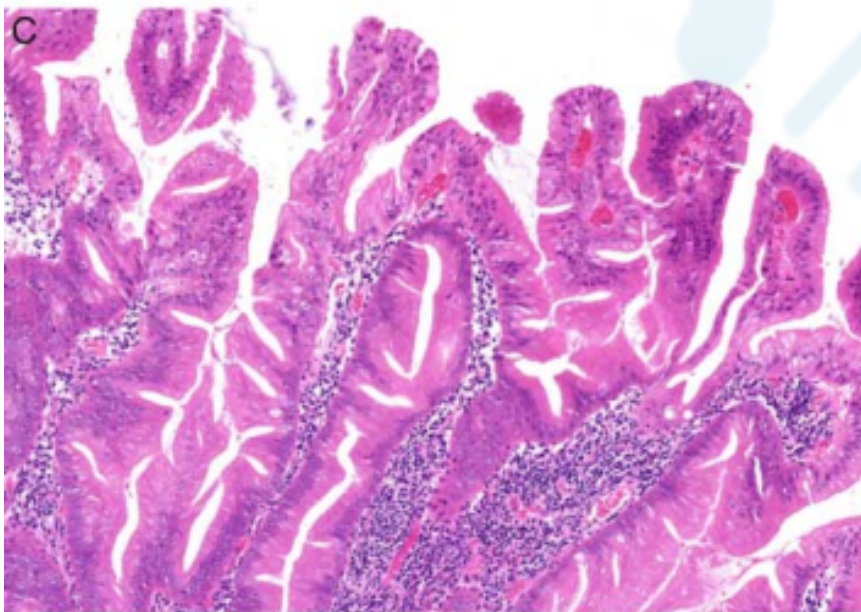
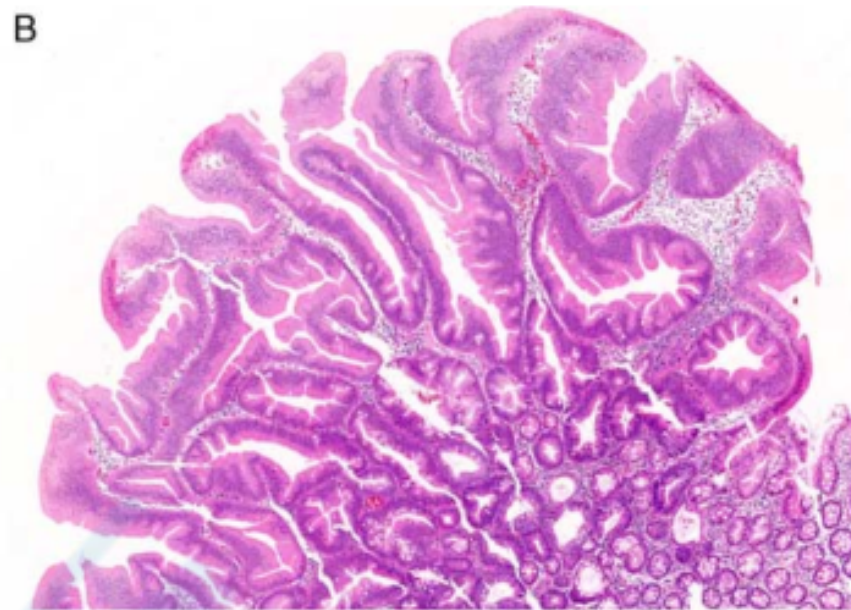
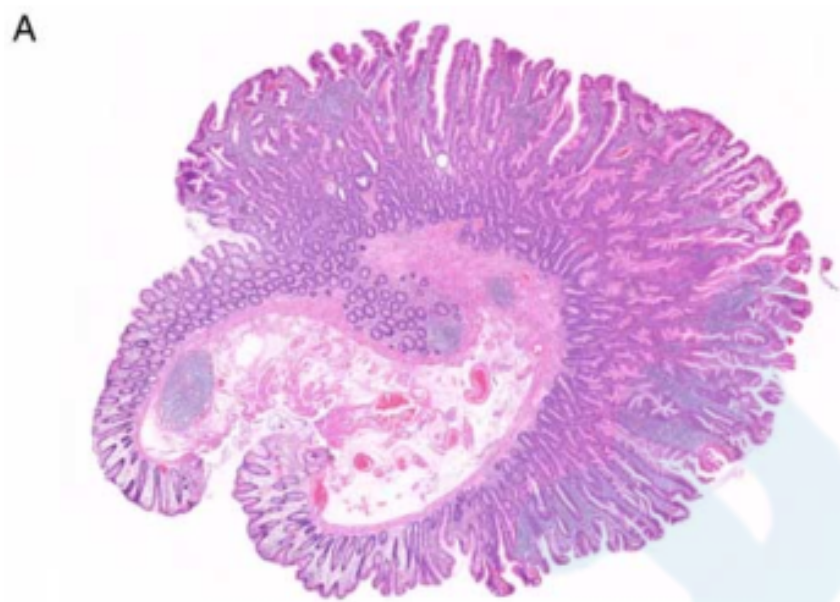
# 结果

- 14/21例FAP存在APC基因突变，余下7例 > 100个腺瘤性息肉，胃底腺息肉病和/或多发性十二指肠息肉
- 2个TSA来自结肠切除术，35个来自息肉切除术，21/35个是结肠切除术后通过结肠镜发现

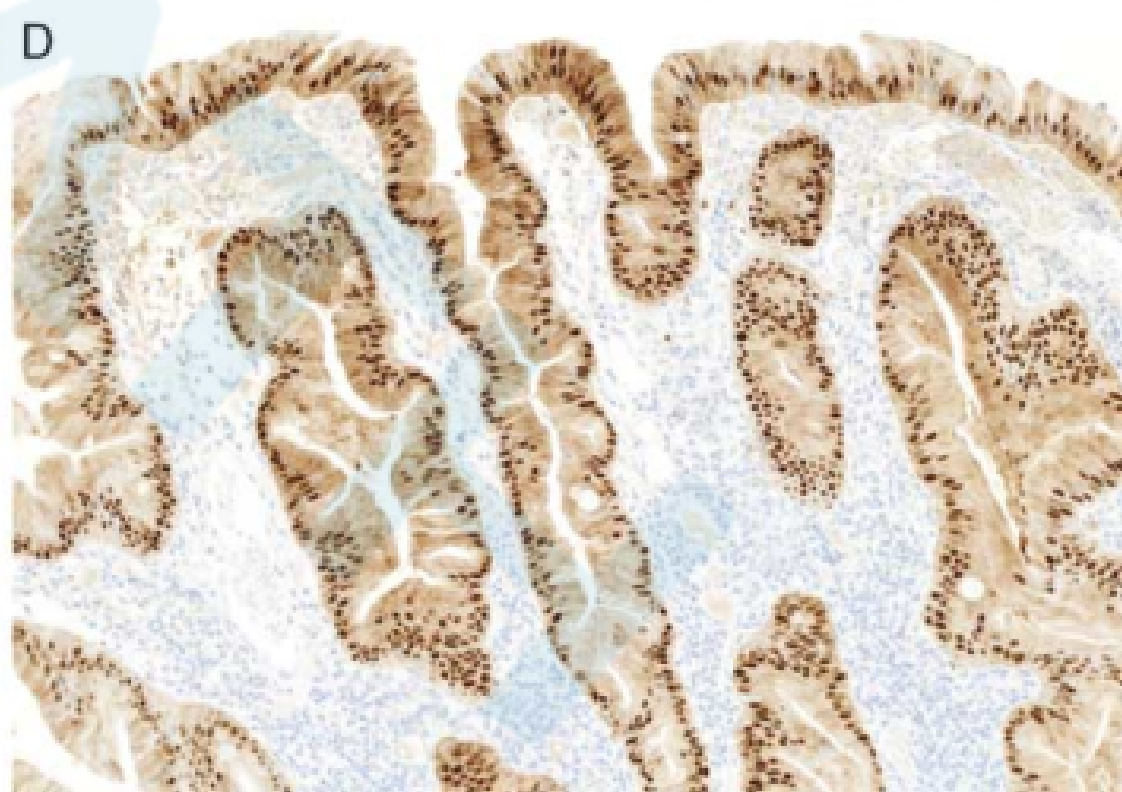
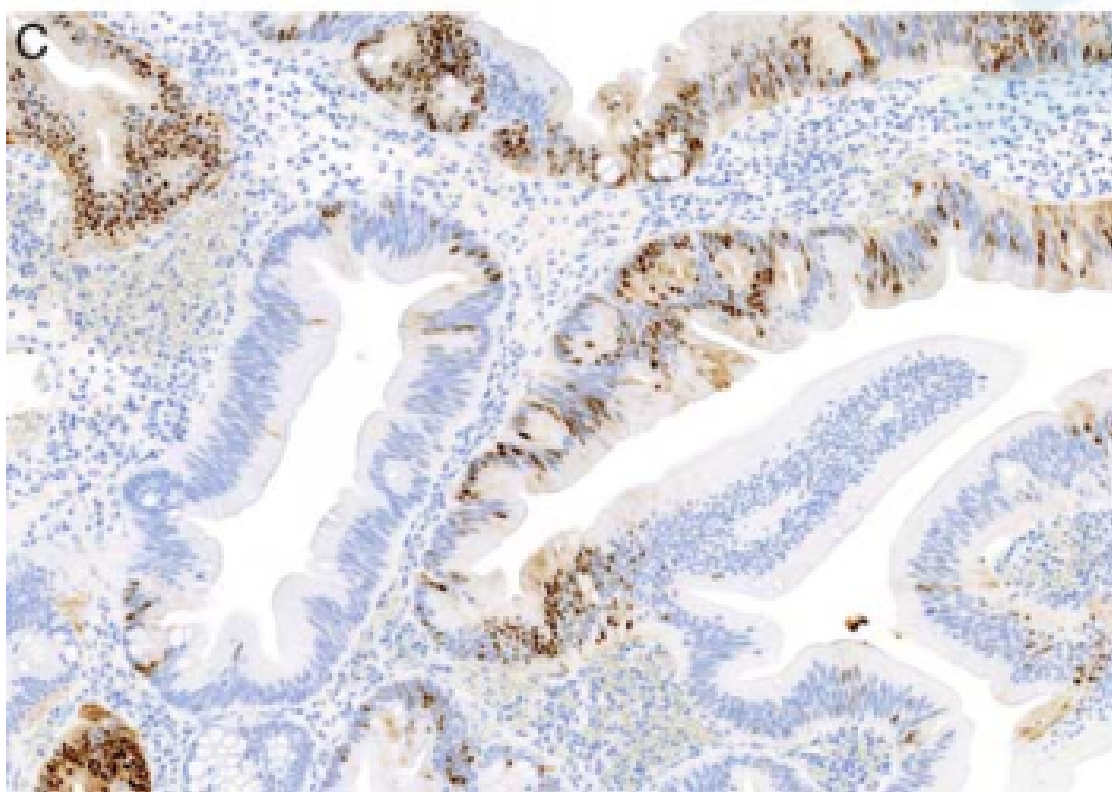
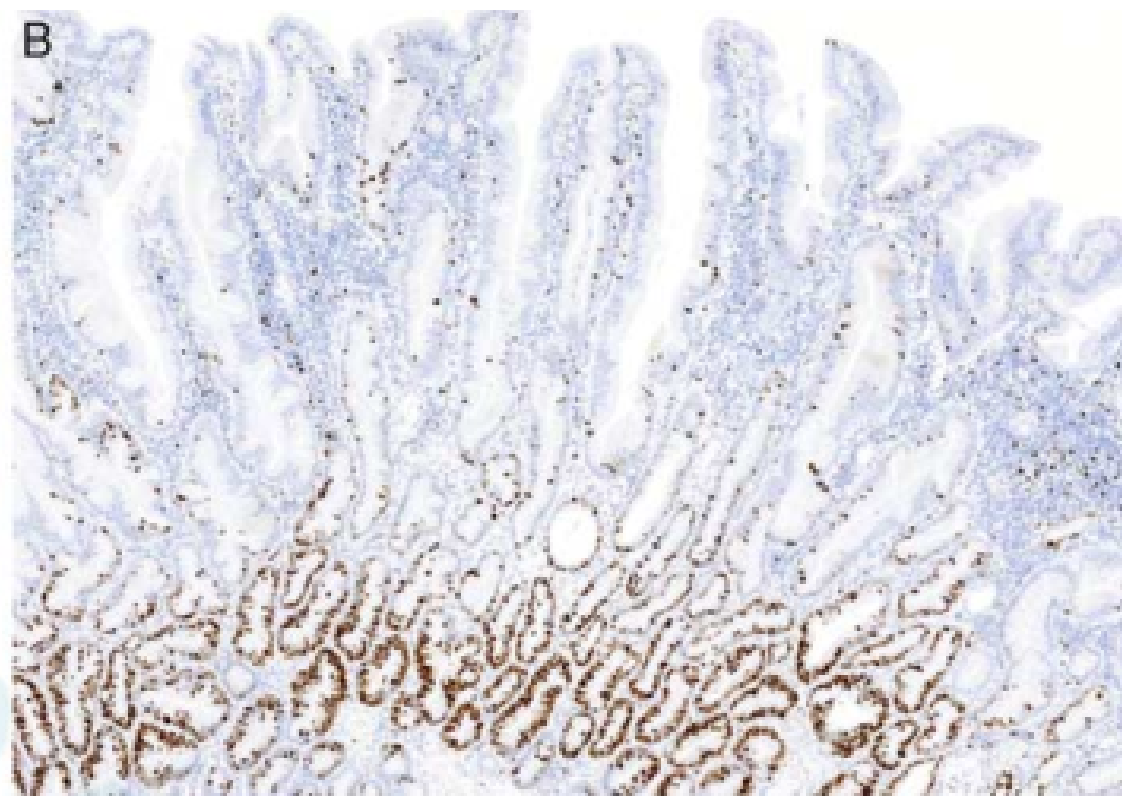
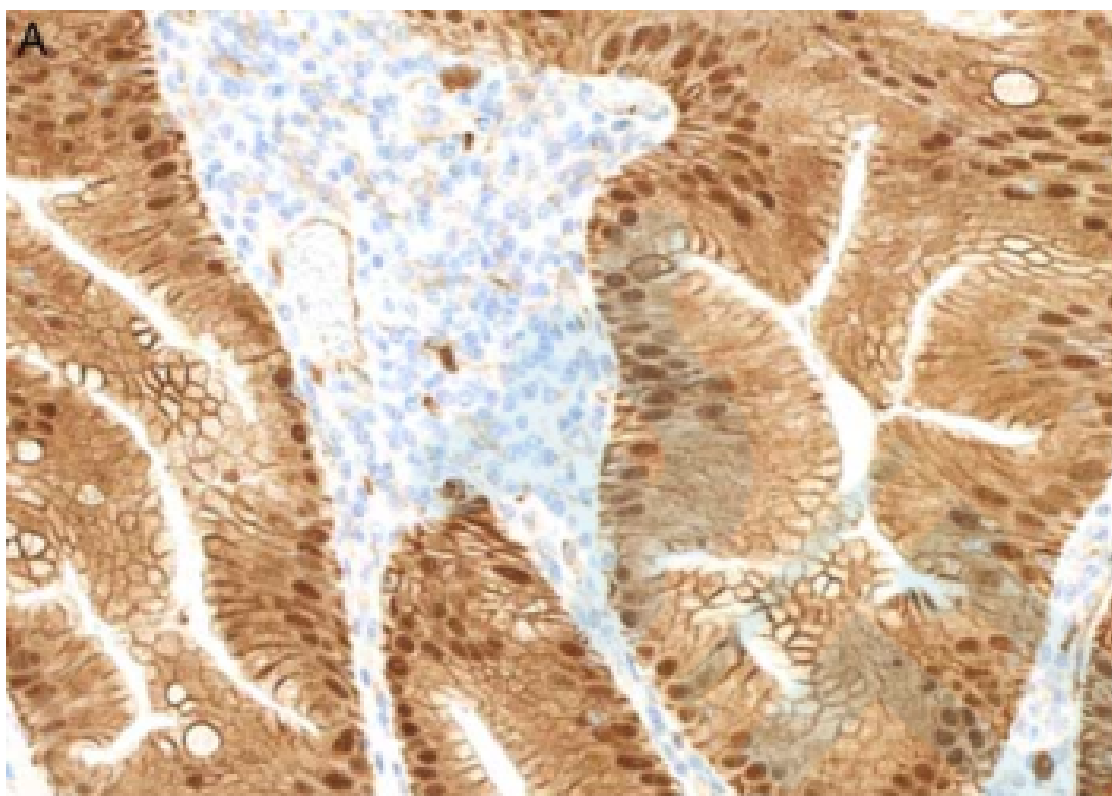
**TABLE 1.** Clinical Features of FAP-associated TSAs

|                                 | All Lesions<br>(N = 37) | Lesions Removed After<br>Colectomy (N = 21) |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|
| Age, median (range) (y)         | 42 (18-72)              | 42 (28-72)                                  |
| Sex (female/male)               | 11/26                   | 8/13                                        |
| Polyp size, median (range) (mm) | 5 (2-50)                | 6 (3-50)                                    |
| Polyp location, n (%)           |                         |                                             |
| Terminal ileum                  | 2 (5)                   | 2 (10)                                      |
| Ascending colon                 | 3 (8)                   | 1 (5)                                       |
| Transverse colon                | 2 (5)                   | 0                                           |
| Descending colon                | 1 (3)                   | 1 (5)                                       |
| Sigmoid colon                   | 1 (3)                   | 0                                           |
| Rectum                          | 18 (49)                 | 13 (62)                                     |
| Unknown                         | 10 (27)                 | 4 (19)                                      |
| Precursor polyps, n (%)         |                         |                                             |
| HP                              | 6 (16)                  | 2 (10)                                      |
| SSL                             | 1 (3)                   | 0                                           |

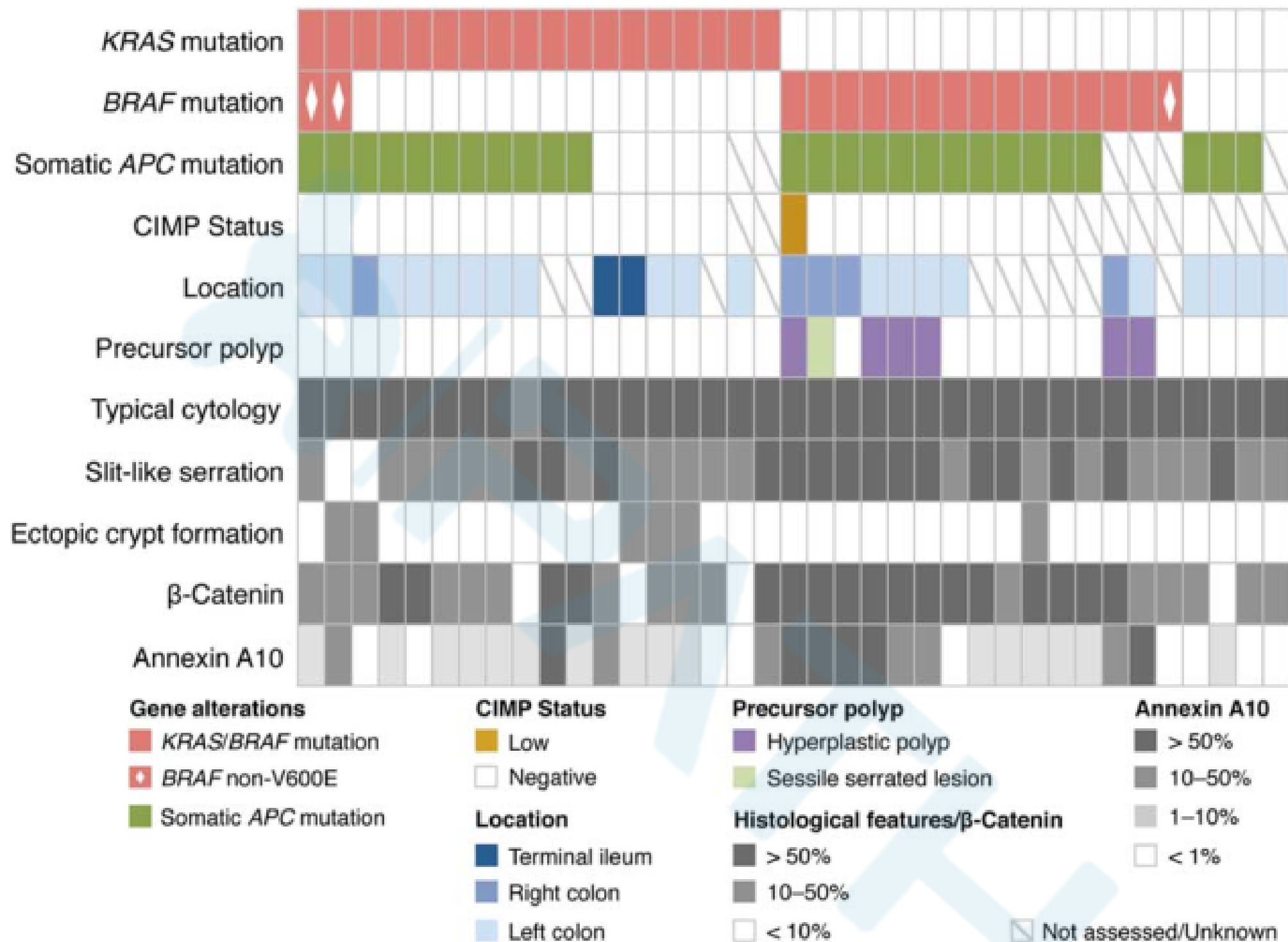
- 16例男性，5例女性，息肉切除的中位年龄42岁
- 20/27位于远端结肠和直肠，息肉中位直径为5mm
- 6个伴HP，1个伴SSL



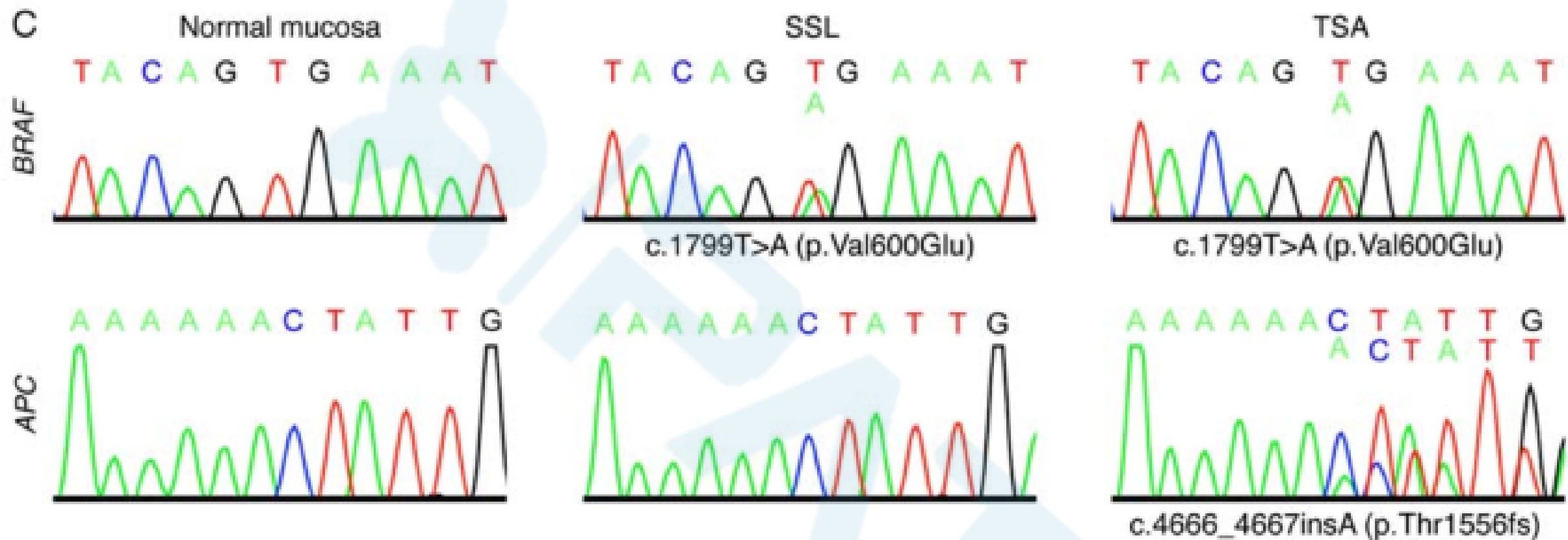
- 36/37 典型细胞形态
- 35/37 裂隙样锯齿
- 6/37 异位隐窝



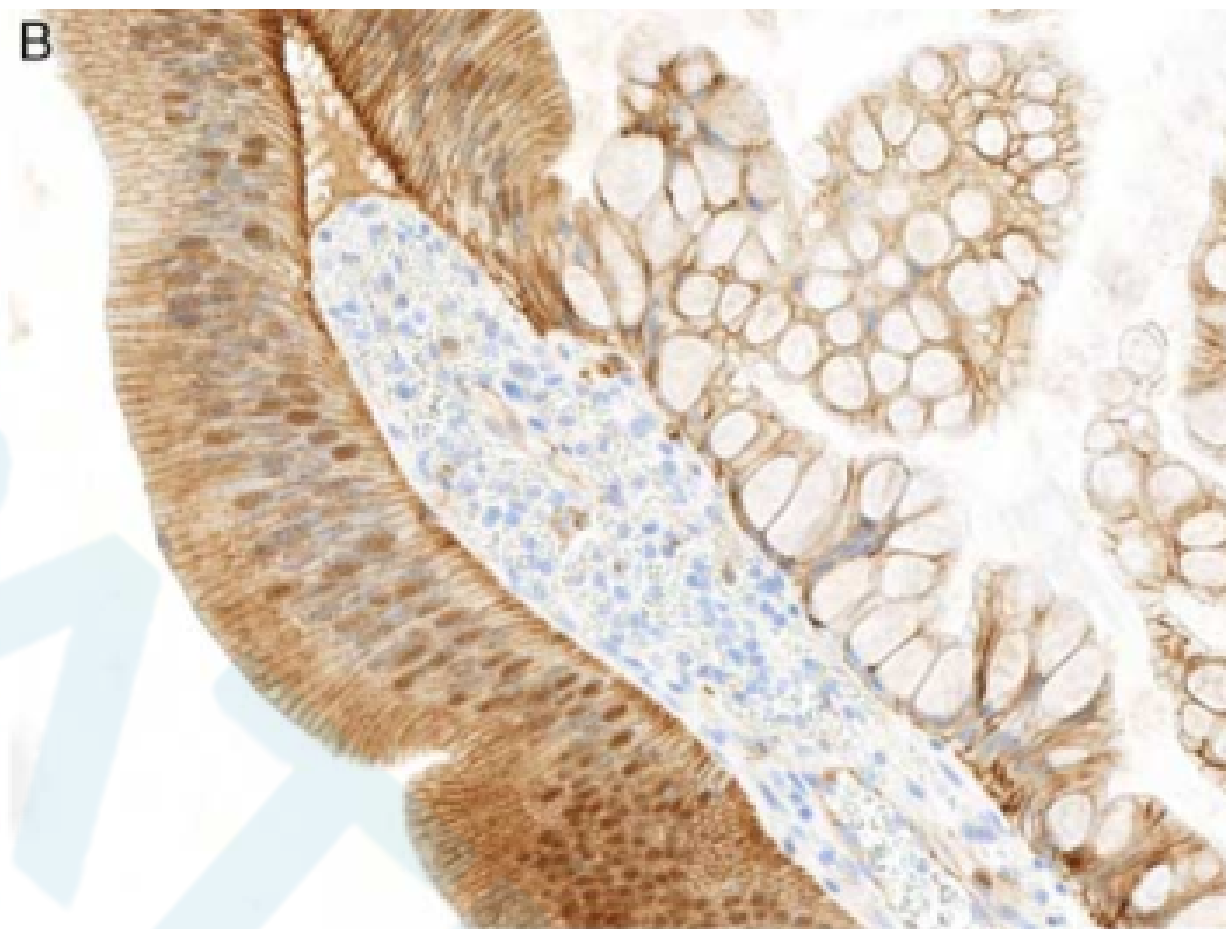
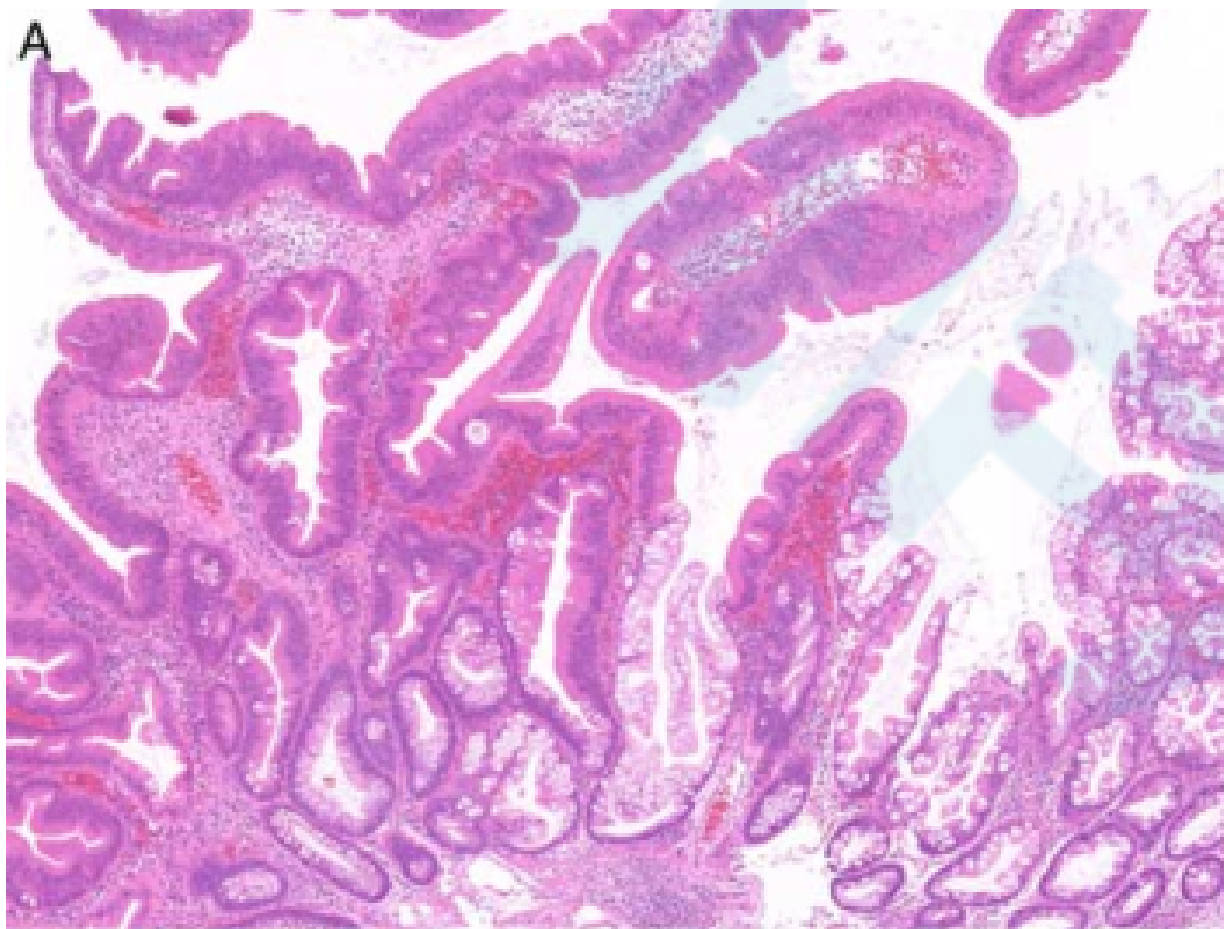
➤ 33/37  $\beta$ -catenin局灶或弥漫核+，Ki-67阳性细胞位于隐窝基底，28/37 annexin A10+



- 18/37 *KRAS*突变，14/37 *BRAF* V600E突变，26/31 *APC*体系突变
- 7个伴前驱息肉病变均为*BRAF* V600E突变
- 与*KRAS*突变相比，*BRAF*突变中裂隙样锯齿（71% vs. 22%），β-catenin弥漫核+更常见（86% vs. 28%）



- 4例（3HP、1SSL）两种病变成分进行BRAF和APC基因检测
- 两者均存在BRAF突变，仅TSA发生APC体系突变



- 与BRAF突变一致，仅TSA成分 $\beta$ -catenin核+

# 讨论

- 实际工作中，无法完全检查FAP患者所有息肉，因此FAP中TSA确切难以评估，但本文从118例中筛选出21例，说明FAP相关TSA并不罕见
- FAP相关TSA与散发性TSA的相同特征
  - 组织学：典型细胞形态、裂隙样锯齿
  - 免疫组化：Ki-67阳性细胞位于隐窝基底，76% annexin A10+
  - 分子遗传学：KRAS或BRAF突变及APC突变
  - 伴发前驱息肉病变

# 讨论

- FAP相关TSA与散发性TSA的不同点：异位隐窝少见，APC突变更多见（ 84% vs. 10-30% ），缺少CpG岛甲基化表型（ 可能与发病年龄低有关 ）
- TSA和前驱息肉病变都存在BRAF突变，但仅TSA发现APC体系突变，提示APC突变在前驱息肉病变向TSA发展过程中发挥作用
- 27例FAP相关结直肠腺癌未检测到BRAF突变，表明FAP相关TSA致癌作用是有限的

# 结论

- FAP相关TSA与散发性TSA具有很多相同的组织学、免疫表型及分子遗传学特征
- 但FAP相关TSA异位隐窝更少见，APC基因突变率更高，缺少CpG岛甲基化表型
- FAP相关TSA并不罕见，但致结直肠癌作用是有限的



Thanks for  
your  
attention!