

Імуногістохімічна характеристика проліферативної активності епітеліальних та стромальних клітин поліпів дистальної товстої кишки

А. В. Гусарова^{id A,B,C,D}, М. А. Шишкін^{id A,E,F}, В. І. Сальников^{id C,D,E}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

колоректальні новоутворення, поліпи товстої кишки, проліферація клітин, антиген Ki-67, імуногістохімія.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 2(155).
С. 134-138

Колоректальний рак є однією з провідних причин смертності, що пов'язана з онкологічними захворюваннями, в усьому світі. Відомо, що поліпи товстої кишки можуть бути попередниками колоректального раку. Порівняння проліферативної активності клітин у різних типах поліпів і нормальній слизовій оболонці товстої кишки має важливе значення для розуміння ранніх етапів колоректального канцерогенезу. Експресію Ki-67 визначають як надійний маркер проліферативної активності.

Мета роботи – вивчити особливості експресії Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах тубулярних аденом і гіперпластичних поліпів дистальної товстої кишки (ДТК).

Матеріали і методи. Здійснили патогістологічне та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження біопсійного матеріалу 139 пацієнтів віком від 22 до 81 років: 68 пацієнтів з тубулярними аденомами ДТК, 56 хворих із гіперпластичними поліпами ДТК і 15 осіб віком від 22 до 72 років із нормальною слизовою ДТК.

Результати. Поліпи ДТК характеризуються середнім рівнем проліферації епітеліальних клітин (Me = 61,38 % (49,28; 70,38) для тубулярних аденом, Me = 35,26 % (4,37; 45,23) для гіперпластичних поліпів), низьким рівнем проліферації стромальних клітин (Me = 10,51 % (1,08; 15,57) для тубулярних аденом, Me = 2,84 % (0,70; 5,45) для гіперпластичних поліпів). Встановлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем дисплазії та рівнем експресії Ki-67 епітеліоцитами ($\gamma = 0,79$), стромальними клітинами ($\gamma = 0,61$). Розподіл Ki-67-імунопозитивних клітин показав характерні закономірності залежно від гістологічного типу поліпа ДТК: у нормальній слизовій і гіперпластичних поліпах вони переважно локалізувалися в нижній і середній третині крипт, у тубулярних аденомах із дисплазією низького ступеня розподілені рівномірно, а в аденомах із високим ступенем дисплазії їх визначено у верхній і середній третині крипт.

Висновки. Результати дослідження підтвердили, що оцінювання експресії Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах поліпів дистальної товстої кишки є інформативним методом для прогнозування ризику малигнізації, його результати можуть бути використані як додатковий критерій під час патогістологічного дослідження передпухлинних утворень.

Keywords:

colorectal neoplasms, colonic polyps, cell proliferation, Ki-67 antigen, immunohistochemistry.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(2):134-138

Immunohistochemical characterization of the proliferative activity in epithelial and stromal cells of distal colonic polyps

A. V. Husarova, M. A. Shyshkin, V. I. Salnykov

Colorectal cancer (CRC) remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Colonic polyps are known to be potential precursors to CRC. Evaluating cellular proliferative activity across various polyp types and normal mucosa is essential for understanding the early stages of colorectal carcinogenesis. Ki-67 expression serves as a reliable biomarker of proliferative activity.

Aim. To investigate Ki-67 expression patterns in the epithelial and stromal cells of tubular adenomas and hyperplastic polyps of the distal colon.

Materials and methods. Pathohistological and immunohistochemical (IHC) analyses were performed on biopsy specimens from 139 patients (age range: 22–81 years). The cohort included 68 patients with tubular adenomas of the distal colon, 56 with hyperplastic polyps, and 15 controls (age range: 22–72 years) with normal distal colonic mucosa.

Results. Distal colonic polyps were characterized by moderate epithelial cell proliferation (Me = 61.38 % (49.28; 70.38) for tubular adenomas; Me = 35.26 % (4.37; 45.23) for hyperplastic polyps) and low level of stromal cell proliferation (Me = 10.51 % (1.08; 15.57) for tubular adenomas; Me = 2.84 % (0.70; 5.45) for hyperplastic polyps). Direct correlations were observed between the degree of dysplasia and Ki-67 expression levels in both epithelial ($\gamma = 0.79$) and stromal cells ($\gamma = 0.61$). The spatial distribution of Ki-67-positive cells demonstrated distinct patterns: in normal mucosa and hyperplastic polyps, proliferation was primarily confined to the lower and middle thirds of the crypts. In contrast, tubular adenomas with low-grade dysplasia exhibited an even distribution, while those with high-grade dysplasia showed a predominant localization in the upper and middle thirds of the crypts.

Conclusions. The findings indicate that evaluating Ki-67 expression in both the epithelial and stromal compartments of distal colonic polyps is a valuable tool for assessing malignancy risk. This marker may serve as a supplementary pathohistological criterion for the evaluation of precancerous lesions.

Рак товстої та прямої кишок є однією з провідних причин онкологічної смертності в Україні та світі, поступається лише серцево-судинним захворюванням [1]. Щороку реєструють понад 1,9 млн нових випадків колоректального раку та майже 935 тис. смертей, що становить приблизно 10 % загальної онкологічної захворюваності та смертності [2]. В Україні показники захворюваності та смертності від колоректального раку перевищують середньосвітові, і чималу частку випадків діагностують на пізніх стадіях [3].

Більшість колоректальних карцином формуються на фоні доброякісних змін слизової оболонки товстої кишки. До найпоширеніших утворень належать тубулярні аденоми та гіперпластичні поліпи [4]. Тубулярну аденому визначають як передпухлинне утворення, оскільки за певних умов вона може прогресувати у карциному. Гіперпластичні поліпи традиційно оцінювали як доброякісні, але, за результатами сучасних досліджень, вони можуть бути залучені до канцерогенезу через зубчастий шлях [5].

Порівняння проліферативної активності клітин у різних типах поліпів і нормальній слизовій оболонці товстої кишки має важливе значення для розуміння ранніх етапів колоректального канцерогенезу. Проліферація клітин – ключовий показник біологічної поведінки утворень і може бути додатковим критерієм для прогнозування їхнього потенціалу до малігнізації [6]. Імуногістохімічне оцінювання маркера Ki-67 є надійним методом кількісного визначення проліферативної активності та дає змогу об'єктивно порівнювати різні гістологічні типи утворень [7].

Ki-67 – ядерний негістоновий білок, що кодується геном MKI67 та експресується в усіх фазах клітинного циклу, крім G0. Він бере участь в організації хроматину, регуляції реплікації ДНК і поділі клітин, а його експресію визначено як надійний маркер проліферативної активності [8]. Імуногістохімічне визначення рівня Ki-67 широко застосовують для оцінювання агресивності та прогнозу різних злоякісних новоутворень. При колоректальному раку висока експресія маркера зазвичай асоціюється з несприятливими гістопатологічними характеристиками та нижчою виживаністю пацієнтів, хоча в окремих дослідженнях одержано протилежні результати [9].

Дані щодо ролі Ki-67 у доброякісних утвореннях товстої кишки обмежені. Це підтверджує актуальність продовження дослідження цього маркера у поліпах і нормальній слизовій.

Мета роботи

Вивчити особливості експресії Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах тубулярних аденом і гіперпластичних поліпів дистальної товстої кишки.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили патогістологічне й імуногістохімічне (ІГХ) дослідження біопсійного матеріалу 139 пацієнтів віком від 22 до 81 років (79 чоловіків і 60 жінок). Обстежили 68 пацієнтів віком від 30 до 81 року (25 чоловіків і 43 жінки) з тубулярними аденомами дистальної товстої кишки (ДТК), 56 хворих віком 23–75 років (29 чоловіків і 27 жінок) із гіперпластичними поліпами ДТК, а також

15 осіб віком від 22 до 72 років (6 чоловіків і 9 жінок) із нормальною слизовою ДТК.

Біопсійний матеріал зафіксовано в 10 % забуференому формаліні та залито в парафін. Із парафінових блоків на прецезійному ротаційному мікромомі HM 3600 (MICROM Laborgerate GmbH, Німеччина) виготовляли серійні стандартні зрізи завтовшки 4 μ m, що забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також за допомогою ШИК-реакції. Отримані зрізи помістили на звичайні предметні скельця та дослідили з використанням мікроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Німеччина), вивчали мікроструктуру поліпів, визначали гістологічний тип кожного поліпа за чинною класифікацією ВООЗ [4], оцінювали диспластичні зміни.

ІГХ-дослідження здійснили відповідно до стандартних процедур, що розроблені виробниками антитіл; використано моноклональні та поліклональні антитіла. Зокрема, використано моноклональні антитіла Mo a-Hu Ki-67 Antigen (клон MIB-1, DAKO, Данія), Mo a-Hu p53 Protein (клон DO-7, DAKO, Данія), Mo a-Hu Caspase Ab-3 (клон 3CSP03, Thermo Scientific, США) та систему візуалізації EnVisionFLEX із діамінобензидином. ІГХ-оцінювання препаратів, розміщених на адгезивних предметних скельцях SUPER FROST PLUS (DAKO, Данія), здійснили за допомогою мікроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Німеччина). Мікропрепарати фотографували цифровою камерою Jenoptik (Carl Zeiss, Німеччина) зі збільшенням $\times 200$, у п'яти полях зору в кожному випадку.

Нуклеарну експресію маркерів Ki-67 оцінено за допомогою Adobe Photoshop CC (2014) на цифрових зображеннях мікропрепаратів. Обраховано відсоток імунозбарвлених клітин інструментом counter.

Рівень експресії Ki-67 визначали як низький, якщо він становив менше ніж 25 % імунопозитивних клітин у стандартизованому полі зору; як середній, якщо він становив 25–75 % імунопозитивних клітин у полі зору; як високий, якщо він становив понад 75 % імунопозитивних клітин у полі зору.

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 23.10.2025 року № 12). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США, ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Обчислили медіану (Me), нижній і верхній квартилі (Q1; Q3). Під час порівняння використано критерій Краскела–Волліса за рангами. Кореляції між параметрами, що вивчали, визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Результати визначено як статистично значущі при $p < 0,05$.

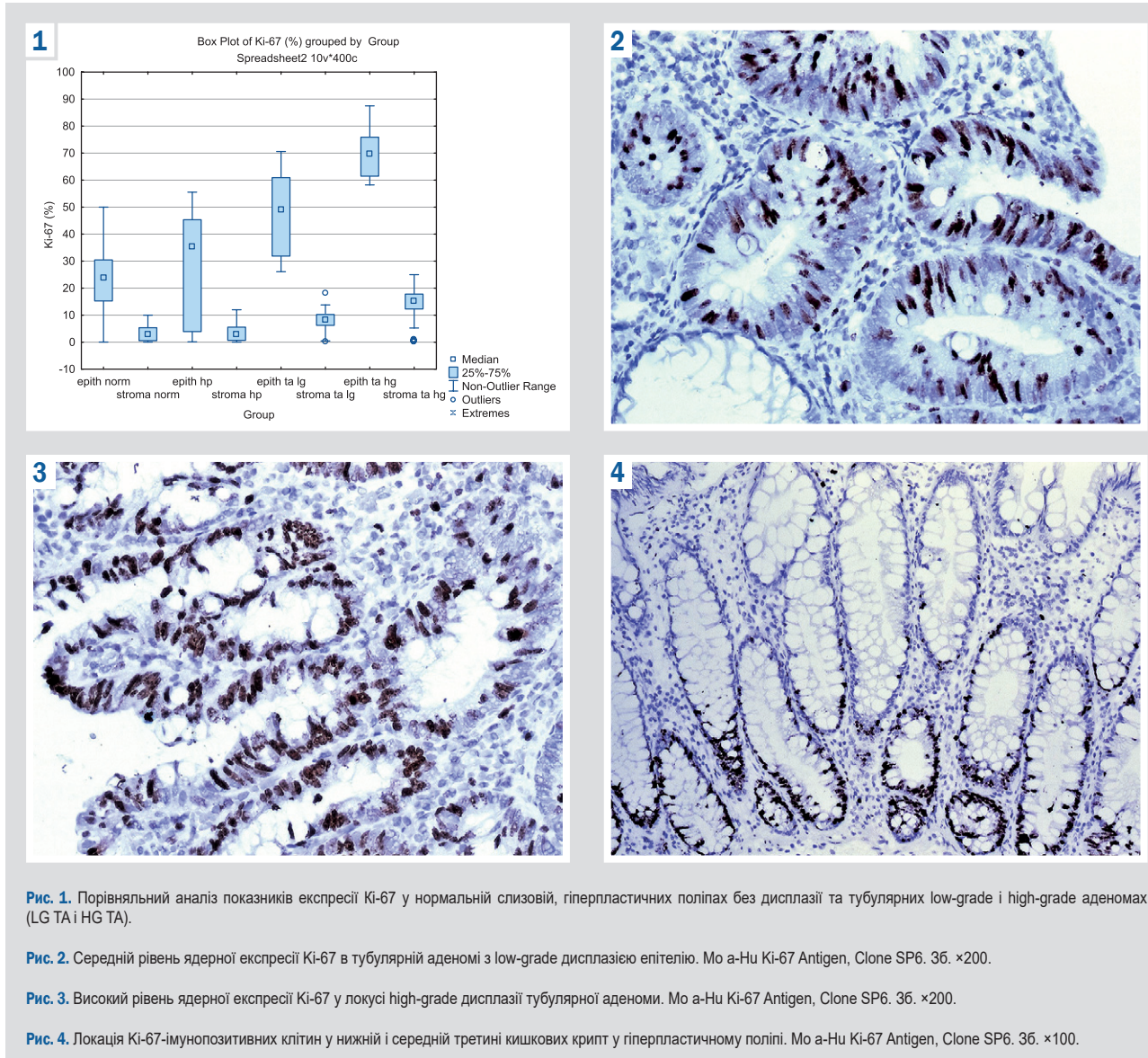
Результати

Оцінювання проліферативних властивостей тубулярних аденом, гіперпластичних поліпів і нормальної

Таблиця 1. Показники експресії Ki-67 у нормальній слизовій оболонці ДТК і при поліпах різних субтипів

Показник	Медіана експресії Ki-67, %		p*
	Епітеліальні клітини	Стромальні клітини	
Нормальна слизова	23,92 (15,29; 30,40)	2,84 (0,50; 5,32)	<0,05
Гіперпластичні поліпи без дисплазії	35,26 (4,37; 45,23)	2,84 (0,70; 5,45)	<0,05
Тубулярні аденоми low-grade	49,14 (31,88; 60,31)	8,17 (6,25; 10,20)	<0,05
Тубулярні аденоми high-grade	69,77 (61,5; 75,80)	15,29 (12,39; 17,75)	<0,05

*: $p < 0,05$ – статистично значуща різниця.



слизової ДТК здійснено за рівнем ІГХ нуклеарної експресії Ki-67 епітеліальних і стромальних клітин цих новоутворень.

Встановлено, що медіана експресії Ki-67 епітеліоцитами становила 61,38 % (49,28; 70,38) та 35,26 % (4,37; 45,23) у тубулярних аденомах і гіперпластичних поліпах відповідно ($p < 0,05$). Ці показники відповідають середньому рівню проліферативної активності епітеліальних клітин. Медіана експресії Ki-67 стромальними клітинами становила 10,51 % (1,08; 15,57) у тубулярних аденомах

і 2,84 % (0,70; 5,45) у гіперпластичних поліпах ($p < 0,05$), що відповідає низькому середньому рівню проліферативної активності стромальних клітин. Медіана експресії Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах нормальної слизової ДТК становила 23,92 % (15,30; 30,40) та 2,84 % (0,58; 5,32) відповідно ($p < 0,05$).

З використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена між середнім рівнем експресії Ki-67 епітеліоцитами та низьким рівнем експресії Ki-67 стромальними клітинами зафіксовано сильний прямий зв'язок для нор-

мальної слизової оболонки ($r = 0,87$), гіперпластичних поліпів ($r = 0,75$) і тубулярних аденом ($r = 0,89$).

Окремо для тубулярних аденом ДТК визначено проліферативну активність, враховуючи ступінь їхньої дисплазії. Медіана рівня експресії Ki-67 епітеліоцитами в аденомах із низьким ступенем дисплазії становила 49,14 (31,88; 60,31), в аденомах із високим ступенем дисплазії – 69,77 (61,5; 75,80), $p < 0,05$. Медіана рівня експресії Ki-67 стромальними клітинами в аденомах із низьким ступенем дисплазії становила 8,17 (6,25; 10,20), в аденомах з високим ступенем дисплазії – 15,29 (12,39; 17,75), $p < 0,05$. Результати порівняльного аналізу наведено в таблиці 1.

Отже, встановлено, що рівень проліферації епітеліальних клітин у гіперпластичних поліпах перевищував такий у нормальної слизової оболонці на 11,35 %, а рівень проліферації стромальних клітин не відрізнявся. Рівень проліферації епітеліальних клітин у тубулярних аденомах із дисплазією епітелію низького ступеня перевищував такий на 25,22 % у нормальної слизової і на 13,86 % у гіперпластичних поліпах; рівень проліферації стромальних клітин у тубулярних аденомах з дисплазією епітелію низького ступеня перевищував обидва показники на 5,33 %. Рівень проліферації епітеліальних і стромальних клітин у тубулярних аденомах із дисплазією епітелію високого ступеня на 20,63 % і 7,12 % вищий порівняно з таким у тубулярних аденомах із дисплазією епітелію низького ступеня, на 34,5 % та 12,45 % – порівняно з гіперпластичними поліпами, на 45,85 % і 12,45 % – порівняно з нормальною слизовою відповідно ($p < 0,05$; рис. 1, 2, 3). Різниця між показниками, що встановлені під час дослідження нормальної слизової, гіперпластичних поліпів (без дисплазії), аденом із низьким ступенем дисплазії та аденом із високим ступенем дисплазії, статистично значуща.

Зауважимо, що виявлено певну тенденцію щодо розподілу Ki-67-імунопозитивних клітин у поліпах, що дослідили. Встановлено, що для гіперпластичних поліпів і в нормальної слизової наявність Ki-67-імунопозитивних клітин характерна переважно в нижній і середній третині кишкових крипт. Для тубулярних аденом із дисплазією епітелію низького ступеня властивий рівномірний розподіл Ki-67-імунопозитивних клітин по всій довжині кишкових крипт. Для тубулярних аденом із дисплазією епітелію високого ступеня характерний переважний розподіл Ki-67-імунопозитивних клітин у верхній і середній третині кишкових крипт (рис. 4).

Зафіксовано прямий сильний зв'язок між середнім рівнем експресії Ki-67 епітеліоцитами аденом і ступенем дисплазії ($\gamma = 0,79$), а також прямий середній зв'язок між низьким рівнем експресії Ki-67 стромальними клітинами аденом і ступенем дисплазії ($\gamma = 0,61$).

Обговорення

Колоректальний рак залишається глобальною проблемою охорони здоров'я через високий рівень асоційованої з ним онкологічної смертності. Це зумовлює необхідність вивчення ранніх етапів колоректального канцерогенезу та факторів ризику малігнізації поліпів [10]. У цьому контексті дослідження проліферативної активності клітин слизової оболонки та поліпів є ключовим для визначення біологічного потенціалу передпухлинних утворень.

Згідно з результатами досліджень, рівень експресії Ki-67 епітеліоцитами у тубулярних аденомах значно перевищував показники гіперпластичних поліпів і нормальної слизової оболонки. Це підтверджує відомості фахової літератури про підвищену проліферацію як характерну рису передпухлинних утворень [11, 12]. Різниця за рівнями експресії Ki-67 між аденомами з низьким і високим ступенем дисплазії свідчить про прямий зв'язок між проліферативною активністю та прогресуванням дисплазії, що узгоджується з концепцією аденома – карцинома [13].

Середній рівень експресії Ki-67 у гіперпластичних поліпах також перевищував норму, хоча стромальні клітини залишалися низько проліферативними. Це свідчить про можливу роль гіперпластичних поліпів у канцерогенезі через зубчастий шлях, як це показано у сучасних дослідженнях [14, 15]. Збереження низького рівня проліферації стромальних клітин у поліпах і нормальної слизової може свідчити про їхню підтримувальну функцію, а також підтверджує, що вони не мають значущого впливу на епітеліальний ріст на ранніх етапах малігнізації.

Важливий результат, що одержали під час дослідження, – розподіл Ki-67-імунопозитивних клітин у криптах залежно від гістологічного типу поліпа. У нормальної слизової і гіперпластичних поліпах клітини з високою проліферацією концентруються переважно у нижній і середній третині крипт, що відповідає фізіологічній зоні стовбурових клітин і їхніх дочірніх клітин. У тубулярних аденомах з low-grade дисплазією клітини розподілені рівномірно, а в high-grade – переважно у верхній і середній третині крипт, що може свідчити про порушення нормальної архітекtonіки слизової та підвищений потенціал до малігнізації. Таку зміну локалізації проліферативних клітин можна визначити як морфологічний маркер прогресування дисплазії та агресивності поліпів.

Прямий сильний зв'язок між середнім рівнем експресії Ki-67 епітеліоцитами та ступенем дисплазії ($\gamma = 0,79$) і середній прямий зв'язок стромальних клітин ($\gamma = 0,61$) підтверджують, що оцінка проліферативної активності може бути корисним прогностичним критерієм під час визначення ризику малігнізації поліпів. Ці дані відповідають відомостям фахової літератури щодо застосування Ki-67 як маркера агресивності передпухлинних і злоякісних утворень [16, 17].

Отже, встановлено, що імуногістохімічне оцінювання Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах поліпів дистальної товстої кишки є інформативним методом для диференціації типів поліпів, який можна застосувати під час визначення ступеня дисплазії та для прогнозування потенціалу до малігнізації. Результати підтверджують важливість комплексного патогістологічного та молекулярного підходу для раннього виявлення передпухлинних змін і профілактики колоректального раку.

Висновки

1. Рівень проліферативної активності епітеліальних клітин у тубулярних аденомах і гіперпластичних поліпах дистальної товстої кишки суттєво відрізняється від такого у нормальної слизової оболонці та при різних типах поліпів. Медіанний показник експресії Ki-67 епітеліоцитами найвищий у тубулярних аденомах, середній – у

гіперпластичних поліпах, найнижчий – у нормальній слизовій оболонці. Це свідчить про підвищену проліферативну активність у передпухлинних утвореннях.

2. Проліферативна активність стромальних клітин статистично значущо вища у тубулярних аденомах порівняно з гіперпластичними поліпами та нормальною слизовою, хоча загальний рівень залишався низьким.

3. У тубулярних аденомах встановлено прямий зв'язок між підвищеним рівнем експресії Ki-67 епітеліоцитами та ступенем дисплазії ($\gamma = 0,79$), а також середній прямий зв'язок між проліферативною активністю стромальних клітин і ступенем дисплазії ($\gamma = 0,61$). Це підтверджує прогностичну цінність маркера Ki-67 для оцінювання потенціалу малігнізації.

4. Аналіз локалізації Ki-67-імунопозитивних клітин дав змогу встановити характерні закономірності розподілу залежно від гістологічного типу поліпа: у нормальній слизовій і гіперпластичних поліпах клітини з високою проліферативною активністю переважно локалізувалися в нижній і середній третині крипт, у тубулярних аденомах із дисплазією низького ступеня розподілені рівномірно, а в аденомах із високим ступенем дисплазії – у верхній і середній третині крипт.

5. Оцінювання експресії Ki-67 в епітеліальних і стромальних клітинах поліпів дистальної товстої кишки є інформативним методом для прогнозування ризику малігнізації, його результати можуть бути використані як додатковий критерій під час патогістологічного дослідження передпухлинних утворень.

Перспективи подальших досліджень передбачають здійснення багатопрофільних досліджень із включенням різних сегментів товстої кишки, а також аналізу додаткових молекулярних маркерів (p53, β -катенін, Vcl-2), що дадуть змогу точніше диференціювати тубулярні аденоми та гіперпластичні поліпи.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 08.01.2026

Схвалено до друку / Accepted: 19.01.2026

Відомості про авторів:

Гусарова А. В., PhD-аспірант, асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-3832-2500

Шишкін М. А., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8979-8463

Сальников В. І., PhD, асистент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0002-9199-2174

Information about the authors:

Husarova A. V., MD, PhD student, Assistant at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shyshkin M. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Salnykov V. I., MD, DDS, PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Анна Гусарова (Anna Husarova)
ann.gusaroff@gmail.com

References

- Baidoun F, Elshiyw K, Elkeraiye Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2023-2024. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2025;(26). Ukrainian. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index_e.htm
- Dornblaser D, Young S, Shaukat A. Colon polyps: updates in classification and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(1):14-20. doi: 10.1097/MOG.0000000000000988
- Satorres C, Garcia-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular Features of the Serrated Pathway to Colorectal Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *Gut Liver*. 2021;15(1):31-43. doi: 10.5009/gnl19402
- Vaghari-Tabari M, Ferns GA, Qujeq D, Andevari AN, Sabahi Z, Moein S. Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. *J Cell Physiol*. 2021;236(8):5512-32. doi: 10.1002/jcp.30276
- Kasprzak A. Prognostic Biomarkers of Cell Proliferation in Colorectal Cancer (CRC): From Immunohistochemistry to Molecular Biology Techniques. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4570. doi: 10.3390/cancers15184570
- Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, Stangner K, Müller GA, Engelhard K. Ki-67 gene expression. *Cell Death Differ*. 2021;28(12):3357-70. doi: 10.1038/s41418-021-00823-x
- Liu Q, Ran D, Wang L, Feng J, Deng W, Mei D, et al. Association between Ki67 expression and therapeutic outcome in colon cancer. *Oncol Lett*. 2023;25(6):272. doi: 10.3892/ol.2023.13858
- Reynolds R, Little MP, Day S, Charvat J, Blattig S, Huff J, et al. Cancer incidence and mortality in the USA Astronaut Corps, 1959-2017. *Occup Environ Med*. 2021;78(12):869-75. doi: 10.1136/oemed-2020-107143
- Nayak J, Mohanty P, Lenka A, Sahoo N, Agrawala S, Panigrahi SK. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of CDX2 and Ki67 in Colorectal Lesions with their Expression Pattern in Different Histologic Variants, Grade, and Stage of Colorectal Carcinomas. *J Microsc Ultrastruct*. 2021;9(4):183-9. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_69_20
- Mrouj K, Andrés-Sánchez N, Dubra G, Singh P, Sobeci M, Chahar D, et al. Ki-67 regulates global gene expression and promotes sequential stages of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(10):e2026507118. doi: 10.1073/pnas.2026507118
- Elsayed I, Li L, Sheahan K, Moran B, Bakheit S, Wang X. Adenoma to carcinoma: A portrait of molecular and immunological profiles of colorectal sporadic tumors. *Int Immunopharmacol*. 2021;100:108168. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108168
- Mezzapesa M, Losurdo G, Celliberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4461. doi: 10.3390/ijms23084461
- Galuppini F, Fassan M, Mastracci L, Gafà R, Lo Mele M, Lazzi S, et al. The histomorphological and molecular landscape of colorectal adenomas and serrated lesions. *Pathologica*. 2021;113(3):218-29. doi: 10.32074/1591-951X-270
- Wang JD, Xu GS, Hu XL, Li WQ, Yao N, Han FZ, et al. The histologic features, molecular features, detection and management of serrated polyps: a review. *Front Oncol*. 2024;14:1356250. doi: 10.3389/fonc.2024.1356250
- Ayerden D, Tayfur M, Balci MG. Comparison of histopathological findings of the colon adenomas and adenocarcinomas with cyclin D1 and Ki-67 expression. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(11):1737-41. doi: 10.4103/njcp.njcp_68_21