

МЕЛЬЧАЙШИЕ КАРЦИНОМЫ, ВОЗНИКШИЕ *DE NOVO* В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ЧЕЛОВЕКА

ШУ КУРАМОТО, MD И ТАКЕШИ ООХАРА, MD

С целью поиска гистогенеза и прогрессирования колоректального рака, методом пошагового сечения была исследована слизистая оболочка 18 пациентов, на фоне которой имелась единичная раковая опухоль, исключая семейный аденоматоз толстой кишки. В визуально нормальной слизистой оболочке были обнаружены три мелкие раковые опухоли (3-5 мм в диаметре) и две карциномы в аденоме (очаг рака в аденоматозном полипе). Три ранних рака не содержали в себе никаких доказательств предсуществующей аденомы, поэтому рассматривались как раки, возникшие *de novo*. Они были вдавленной, плоской и слегка приподнятой формы. У человека рак *de novo* играет важную роль в гистогенезе и лечении колоректального рака. В клиническом плане также важно распознать раннюю стадию колоректального рака при плоском типе поражения, как и при полиповидном типе.

Cancer 61:829-834, 1988

Между сторонниками последовательного развития рака из аденомы и приверженцами возникновения карциномы *de novo* сохраняются принципиальные противоречия в отношении гистогенеза колоректального рака. Последовательное развитие рака из аденомы представляет собой двухступенчатую трансформацию, включая стадию предсуществующего аденоматозного очага, в то время как теория возникновения карциномы *de novo* подразумевает непосредственную одноступенчатую бласттрансформацию нормальных эпителиальных клеток в микроскопически распознаваемый раковый эпителий. В последние годы делался акцент на последовательности аденома–карцинома и придавалось особое значение тесной связи между семейным аденоматозом толстой кишки и колоректальным раком, а также индексу малигнизации аденом толстой кишки и другим фактам.

Исходя из широкого взгляда на канцерогенез в желудочно-кишечном тракте человека и учитывая данные о многочисленных карциномах, возникающих *de novo* в дистальной части кишечного тракта экспериментальных животных, необходимо понимать, что у людей колоректальный рак не обязательно развивается только из аденом. В клиническом плане знание о том, является ли бласттрансформация *de novo* основным или же редким путём, имеет важное значение для профилактики колоректального рака. Если такой путь развития рака толстой кишки является редким, тогда можно осуществлять профилактику рака путём своевременного обнаружения аденом и выполнения превентивной полипэктомии. Но если это один из основных путей канцерогенеза наряду с аденомой, тогда только лишь обнаружение и удаление аденом не являются исчерпывающими мерами профилактики колоректального рака.

Гистогенез колоректального рака представляет собой насколько старую, настолько и новую проблему. С целью обнаружения ранней фазы колоректального рака мы досконально исследовали методом пошагового сечения слизистую оболочку толстой кишки 18 пациентов, на фоне которой развился первичный рак, в дополнение к предыдущему сообщению [3].

Материалы и методы

Восемнадцать пациентов, отобранных для этого исследования, были прооперированы по поводу колоректального рака в третьем хирургическом отделении Токийского Университета с 1980 по 1985 гг. У всех пациентов имелись одиночные распространённые раковые опухоли ободочной и прямой кишок, диагностированные до операции. Пациенты были отобраны случайно, за исключением того, что из них были сформированы три возрастные группы по шесть человек в каждой: старшая (старше 70 лет), средняя и младшая (моложе 39 лет) возрастные группы (Табл. 1).

TABLE 1. Cases of Single Advanced Cancer

| | Age (yr)/sex | Target lesion (location & type) | | Dukes | Length of resected bowel (mm) | Concomitant polyps |
|--------------------------|--------------|------------------------------------|------|-------|----------------------------------|-----------------------|
| Elderly group | | | | | | |
| Patient 1 | 86/F | C | Well | C | 175 | 1 |
| Patient 2 | 73/M | TCol | Well | B | 290 | 1 |
| Patient 3 | 72/M | SCol | Well | A | 380 | 1 |
| Patient 4 | 75/M | R | Mod | B | 360 | 3 |
| Patient 5 | 70/F | R | Mod | B | 380 | 1 |
| Patient 6 | 73/M | R | Well | B | 260 | 0 |
| Middle-aged group | | | | | | |
| Patient 7 | 56/F | ACol | Mod | B | 305 | 0 |
| Patient 8 | 56/F | TCol | Well | B | 220 | 0 |
| Patient 9 | 48/F | SCol | Well | C | 205 | 1 |
| Patient 10 | 59/M | SCol | Mod | C | 220 | 0 |
| Patient 11 | 43/M | R | Well | B | 305 | 1 |
| Patient 12 | 58/M | R | Well | B | 360 | 1 |
| Younger group | | | | | | |
| Patient 13 | 21/F | TCol | Poor | C | 160 | 0 |
| Patient 14 | 32/M | DCol | Mod | B | 350 | 0 |
| Patient 15 | 39/F | SCol | Well | B | 275 | 0 |
| Patient 16 | 27/M | SCol | Well | B | 290 | 1 |
| Patient 17 | 31/M | R | Mod | C | 440 | 0 |
| Patient 18 | 36/M | R | Poor | C | 180 | 1 |

C: слепая кишка; ACoL: восходящая ободочная кишка; TCol: поперечная ободочная кишка; DCoL: нисходящая ободочная кишка; SCoL: сигмовидная ободочная кишка; R: прямая кишка; well: высоко-дифференцированная аденокарцинома; mod: умеренно-дифференцированная аденокарцинома; poor: низко-дифференцированная аденокарцинома.

Среди пациентов было 11 мужчин и 7 женщин, средний возраст которых составил 53,6 лет. У 7 пациентов рак локализовался в прямой кишке, у 5 – в сигмовидной кишке, у 1 – в нисходящей кишке, у 3 – в поперечно-ободочной кишке, у 1 – в восходящей кишке и у 1 – в слепой кишке. Такое распределение раковых опухолей каждой группы было практически идентично таковому клинических колоректальных раков.

Резекционные препараты фиксировали в 10% буферном растворе формальдегида, после чего проводился стандартный послеоперационный патологический осмотр. Макроскопическое исследование выявило аденоматозные полипы у 10 пациентов. После этого по всей длине оставшихся тканей выполнялись пошаговые срезы при ширине полосы 5 мм на протяжении раковых опухолей, послуживших причиной операции, полиповидных поражений и отдельно нормальной окружающей слизистой оболочки (Рис. 1). Все блоки заливали в парафин.

Срез толщиной 4 мкм был получен от каждого препарата, окрашен гематоксилином-эозином и тщательно исследован под микроскопом. От каждого пациента было получено в среднем 51,8 срезов. Патогистологические характеристики опухолей, послуживших причиной операции, также включены в Табл. 1. Мы

тщательно исследовали каждый срез на предмет микрорака, рака в полипе, «микроаденомы» [3], аденоматозных изменений базальных клеток [4], а также других патологических находок. По мере надобности выполнялись серийные срезы прилегающих областей для подтверждения размеров патогистологических находок, их характера, а также сопутствующих поражений.

Перечисленные выше патологические находки были картированы на каждой схеме резекционных препаратов.

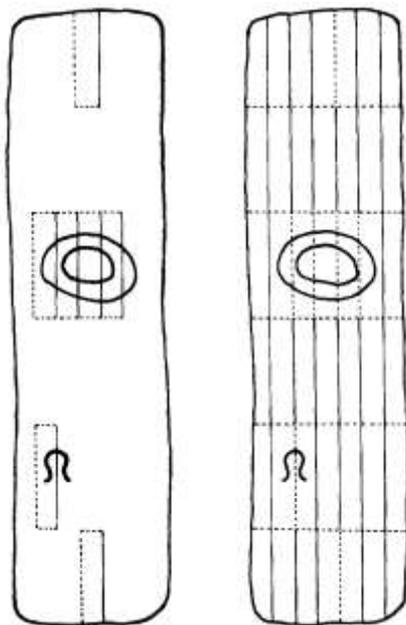


Рис. 1. После стандартного послеоперационного патологического осмотра (слева), на протяжении всей длины резекционного препарата выполнены пошаговые срезы с шириной шага 5 мм (справа).

Результаты

Всего было обнаружено 5 ранних раков и 22 микроаденомы, исключая 18 опухолей, послуживших причиной операции. Из 5 ранних раков три представляли собой микроскопически мелкие раковые опухоли плоского неполипозидного типа, а два были раками полиповидного типа в аденоме. Первые три рака были без каких-либо компонентов аденомы, что позволяет сделать заключение об их возникновении *de novo*. Кроме них были 22 микроскопические аденомы и десять аденоматозных полипов.

Мельчайшая карцинома de novo

Всего было обнаружено три ранних рака у двух пациентов старшей возрастной группы. В этих карциномах имелась как структурная, так и клеточная экстремальная атипия железистого эпителия толстой кишки без инвазии глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. Не обнаружено ни одного аденоматозного полипа, неразрывно связанного с этими раковыми опухолями.

Рисунки 2А и 2В являются фотографиями резекционного препарата Пациента 2 (Рис. 2А), а также схемой пошагового сечения и картирования препарата (Рис. 2В). Препарат представлял собой сегмент толстой кишки длиной 29 см, резецированный при левосторонней гемиколэктомии. Распространённая раковая опухоль

локализовалась вблизи центра препарата (изъязвлённый тип). Помимо этой обширной раковой опухоли были обнаружены один рак в аденоме, два рака *de novo* и одна микроскопическая аденома. Раки *de novo* локализовались на расстоянии 3,0 см от дистального края резекции (часть a) и 4,0 см от проксимального края резекции (часть b), а рак в полипе локализовался на 7 см дистальнее распространённой опухоли. Два рака *de novo* и одна микроскопическая аденома не были различены в качестве «поражения» при стандартном макроскопическом осмотре.

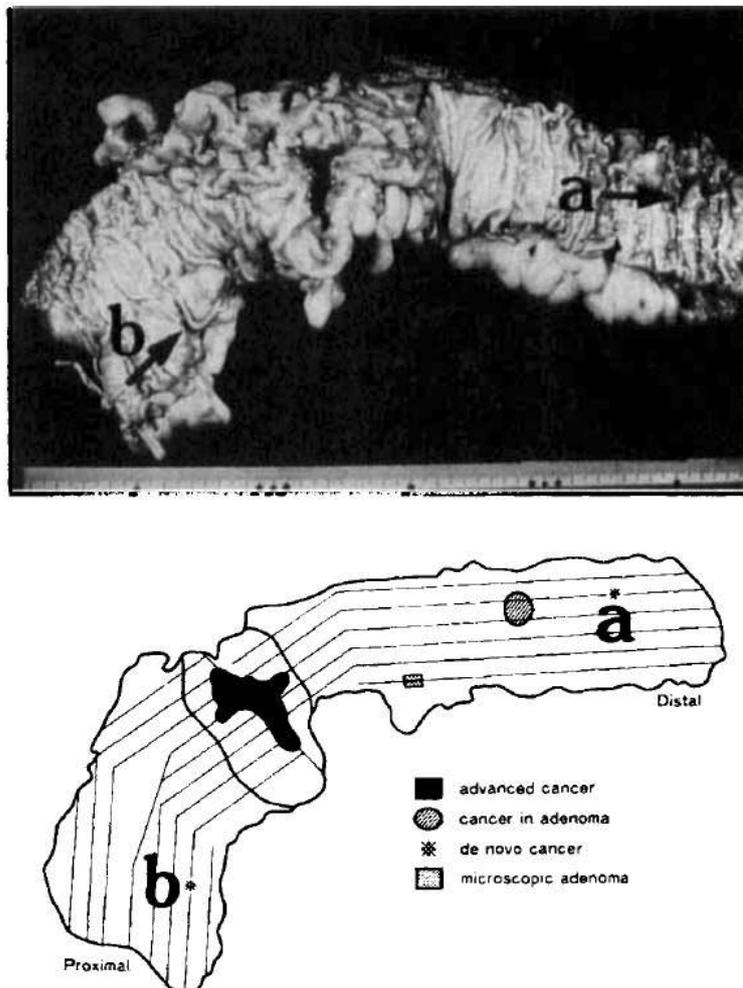


Рис. 2А и 2В. Фотография хирургически резецированной нисходящей ободочной кишки Пациента 2 (А, наверху), а также схема пошагового сечения и картирования (В, внизу). Распространённая раковая опухоль локализуется вблизи центра (изъязвлённый тип). Два рака *de novo* локализируются на расстоянии 3 см от дистального края резекции (a) и 4 см от дистального края резекции (b). Первый можно распознать макроскопически, но только ретроспективно, а второй даже ретроспективно поддаётся лишь микроскопическому различению.

На рисунках 3А и 3В показан рак *de novo* у Пациента 2; часть a. Железы толстой кишки, имеющие структурную и клеточную атипичность, распознаваемую как аденокарцинома, можно увидеть на линии вдоль удлинённой складки. Образования 5 мм в диаметре, демонстрируют хорошо-дифференцированную железистую структуру и резко отграничены от близлежащего нормального эпителия. Нет никаких доказательств сопутствующей аденомы. Стромальная лимфоцитарная реакция умеренная. Высота опухолевых желез ниже, чем у прилегающих нормальных желез, поэтому имеет место слегка вдавленное поражение, если складки слизистой разглажены.

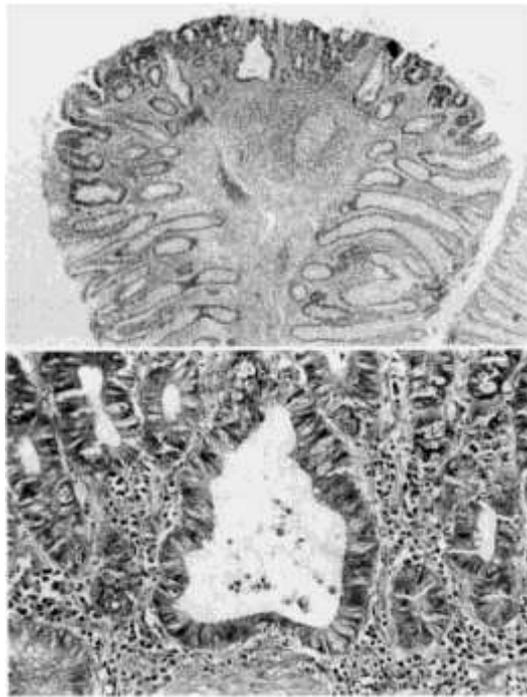


Рис. 3А и 3В. Мельчайший рак *de novo*, обнаруженный у Пациента 2; а. опухоль на вершине складки слизистой и высота опухолевых желез ниже, чем у прилегающих нормальных желез. Структура роста соответствует высокодифференцированной тубулярной структуре (ГЭ; А, наверху, оригинальное увеличение x40; В, внизу, оригинальное увеличение x200).

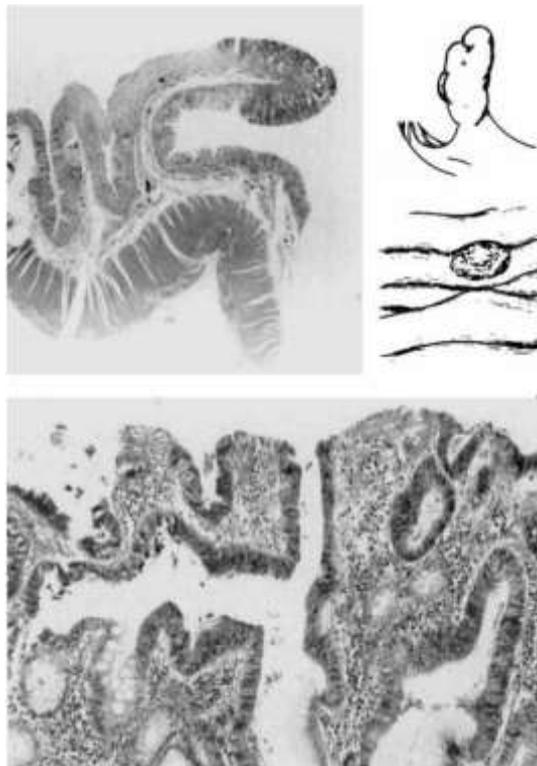


Рис. 4А и 4В. Другой мельчайший рак *de novo* у Пациента 2. в. (А, наверху) То, что проявилось в виде ножки, верифицировано как складка. *Вставки:* Это не полип на ножке (верхняя графическая вставка), а плоское поражение (нижняя графическая вставка) (ГЭ, оригинальное увеличение x5). (В, внизу) наблюдаются выраженная вариация размера клеток и ядер, полярности ядер и нерегулярность структуры.

На рисунках 4А и 4В также показан мельчайший рак *de novo* (Пациент 2; часть б). Он предстаёт на верхушке складки слизистой оболочки и имеет диаметр 5 мм. Размер клеток и ядер варьирует, присутствуют гиперхроматизм, дезорганизация полярности ядер, наслоение клеток и структурная нерегулярность. Рак выглядит как полип на ножке в силу того, что удлинённая складка попала в поперечный срез. То, что выглядит ножкой, на самом деле является складкой здоровой слизистой, что подтверждается фотографией резекционного препарата и серией срезов. Если выполнено параллельное сечение складки, то высота желез почти равна таковой в близлежащей нормальной слизистой оболочки. Поэтому присутствует поражение плоского типа.

На рисунках 5А и 5В показан мельчайший рак *de novo* (Пациент 3). Это поражение, пережатое зажимом во время операции, слегка приподнимается над уровнем окружающей слизистой оболочки и локализуется на расстоянии 1,0 см от дистального конца 30-см сегмента сигмовидной и прямой кишок. Оно также не было распознано как «поражение» при стандартном макроскопическом осмотре. Помимо этого, у Пациента 3 были две микроскопические аденомы.

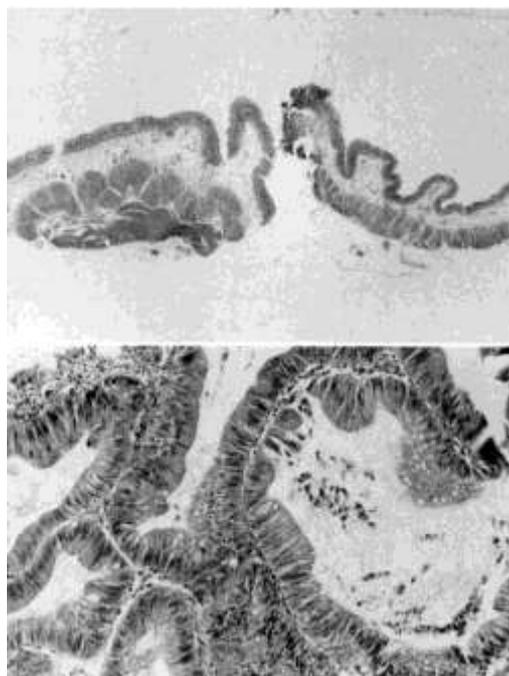


Рис. 5А и 5В. Рак *de novo*, выявленный у Пациента 3. Это поражение было зажато зажимом во время операции, но атипичные железы, которые немного выше прилегающих нормальных желез, можно распознать как ранний мелкий рак без аденомы (А, наверху, оригинальное увеличение x2; В, внизу, оригинальное увеличение x200).

Рак в аденоме

Два рака в аденоме были обнаружены у Пациента 2 и Пациента 5, в указанном порядке, из старшей возрастной группы. Это карциномы, которые наблюдались в микроскопически выявленных аденомах (в частности, аденоматозном полипе).

Микроскопическая аденома

Всего было обнаружено 22 микроаденомы в окружающей слизистой оболочке у десяти пациентов. Микроаденомы – это аденомы, которые настолько малы, что

могут быть обнаружены только микроскопически (внутрислизистые аденомы). Четырнадцать микроаденом выявлены в старшей возрастной группе, шесть – в группе среднего возраста и две – в младшей возрастной группе, исключая аденоматозные полипы. Микроаденомы имеют тенденцию к увеличению с возрастом. Большинство микроаденом (21/22) демонстрировали умеренную атипию. В микроаденомах не обнаружено ни одного рака.

Обсуждение

Продолжаются споры о том, возникает ли у человека колоректальный рак *de novo* или развивается из аденоматозного полипа. За исключением колоректального рака, у человека большинство раков желудочно-кишечного тракта возникают *de novo*. Экспериментальные исследования на животных по химически индуцированным карциномам толстой кишки представили доказательства в пользу генеза *de novo* [5, 6]. Только для колоректального рака у человека последовательность аденома-карцинома подразумевается в качестве типичного пути. Причина, по которой лишь у человека и ни у каких других животных колоректальный рак всегда происходит из аденомы, является серьёзной проблемой. Также, причина, по которой, в отличие от других гастроинтестинальных органов, только колоректальный рак всегда развивается из аденомы, является вопросом, имеющим громадное значение в области исследования рака желудочно-кишечного тракта человека.

В 1959 г. Spratt с коллегами [7] исследовали 325 раковых опухолей толстой кишки и пришли к выводу, что не наблюдали никаких остаточных следов аденоматозного полипа. В 1962 г. Castleman and Krickstein [8] после просмотра 57 полиповидных поражений настаивали на том, что большинство раковых опухолей толстой кишки возникают как рак *de novo* или развиваются в ворсинчатых аденомах, а не в аденоматозных полипах.

В 1959 г. Helwig [9], изучив 1460 аутопсийных образцов, наблюдал две мелкие карциномы без предсуществующей аденомы, которые происходили непосредственно из слизистой оболочки, и десять таких же мелких, которые брали начало в аденомах.

Однако Morson [10] в 1966 г. отметил, что у 56,5% карцином А по классификации Dukes имело место гистологическое подтверждение предсуществующих доброкачественных опухолей. Кроме того, в 1968 г. он подчеркнул, что отсутствие гистологических доказательств предсуществующих доброкачественных опухолей может быть результатом полного замещения остаточных доброкачественных новообразований аденокарциномой [11]. Muto и соавт. [2] утверждали, что никаких научных доказательств в поддержку концепции рака *de novo* не было описано, поэтому она остается гипотетической.

С помощью этих аргументов, последовательность аденома-карцинома стала преобладающей, потому что связь между семейным аденоматозом толстой кишки и колоректальным раком, а также грубое соответствие распределения в толстой кишке аденоматозных полипов и раковых опухолей образовали теоретическую основу для последовательности аденома-карцинома. В настоящее время 95-100% раковых опухолей толстой кишки рассматриваются как возникшие в аденоме, исключая редкие недифференцированные аденокарциномы и карциномы, возникшие в результате воспалительных заболеваний кишечника.

Ссылаясь на альтернативную теорию гистогенеза, размер раковых опухолей часто увеличивается. В 1962 г. Spratt и Ackermann [12] выполнили серийные срезы 20 небольших раковых опухолей толстой кишки, диаметр которых не превышал 2 см, и не обнаружили никаких доказательств ранее существовавших полипов, в силу чего настаивали на том, что колоректальные раки возникают *de novo*. Но в 1976 г. Lane [13] отверг это мнение ввиду того, что предсуществующая аденоматозная ткань могла быть разрушена, и не имеет значения обнаруживается она или нет в диапазоне от 1 до 2 см. Для серьёзной дискуссии о карциномах *de novo* требуется изучение опухолей самого малого размера. Поэтому мы применили метод пошагового сечения на протяжении всей длины резецированных сегментов толстой кишки. Метод пошагового сечения является подходящим для поиска микроскопических поражений кишечника как при колоректальном раке, так и при воспалительных заболеваниях [14].

В настоящее время в результате нашего исследования выявлено три ранних рака, возникших *de novo*. Три мельчайших поражения были расценены как карциномы *de novo* по четырём причинам: во-первых, не было обнаружено резидуальной аденомы; во-вторых, эти поражения имели достаточно малые размеры для исключения предсуществующей аденоматозной ткани; в-третьих, они не были связаны с первичной раковой опухолью; в-четвёртых, аденокарцинома толстой кишки, как правило, метастазирует в мышечную пластинку слизистой, подслизистый слой и серозу.

Макроскопически в зоне поражения определялась визуально «нормальная» слизистая оболочка. Мнение о том, что рак возникает *de novo*, отклонялось в силу того, что в наиболее ранней фазе внешняя картина представлена визуально нормальной слизистой оболочкой. В действительности, раковые опухоли *de novo* у Пациентов 2 и 3 невозможно было обнаружить при стандартном послеоперационном макроскопическом осмотре, и только один из этих раков был случайно обнаружен при ретроспективном осмотре (Пациент 2; Рис. 2, часть а). Эти опухоли также не были выявлены ни при ирригоскопии, ни при дооперационном эндоскопическом исследовании. Мы преуспели впервые, преследуя цель обнаружить наиболее раннюю фазу колоректального рака и используя метод пошагового сечения. Насколько нам известно, эти три карциномы представляют самую раннюю фазу развития рака в толстой кишке.

Srjüt и соавт. [15] сообщили о пяти мельчайших и мелких карциномах толстой кишки (3, 6, 10, 15 и 15 мм в диаметре соответственно). Kjeldsberg и Altshuler [16] сообщили о двух неполипозидных карциномах *in situ* (около 10 мм в диаметре). Эти карциномы можно было наблюдать невооружённым глазом, но три наших мельчайших рака было тяжело определить макроскопически.

На рисунке 6 представлена гипотетическая диаграмма развития колоректального рака из нормальной слизистой оболочки толстой кишки. В большинстве из 22 микроаденом изменения классифицированы как дисплазия средней степени. И в этих мелких плоских или распластанных поражениях не наблюдалась «карцинома в аденоме». На самой ранней стадии развития аденома представляет собой всего лишь аденому, и только позже часть аденомы подвергается злокачественной трансформации в карциному, вероятно после развития аденоматозных полипов, наблюдаемых макроскопически. Развитие карцином толстой кишки происходит либо путём злокачественной трансформации *de novo*, либо путём бласттрансформации аденоматозного полипа.

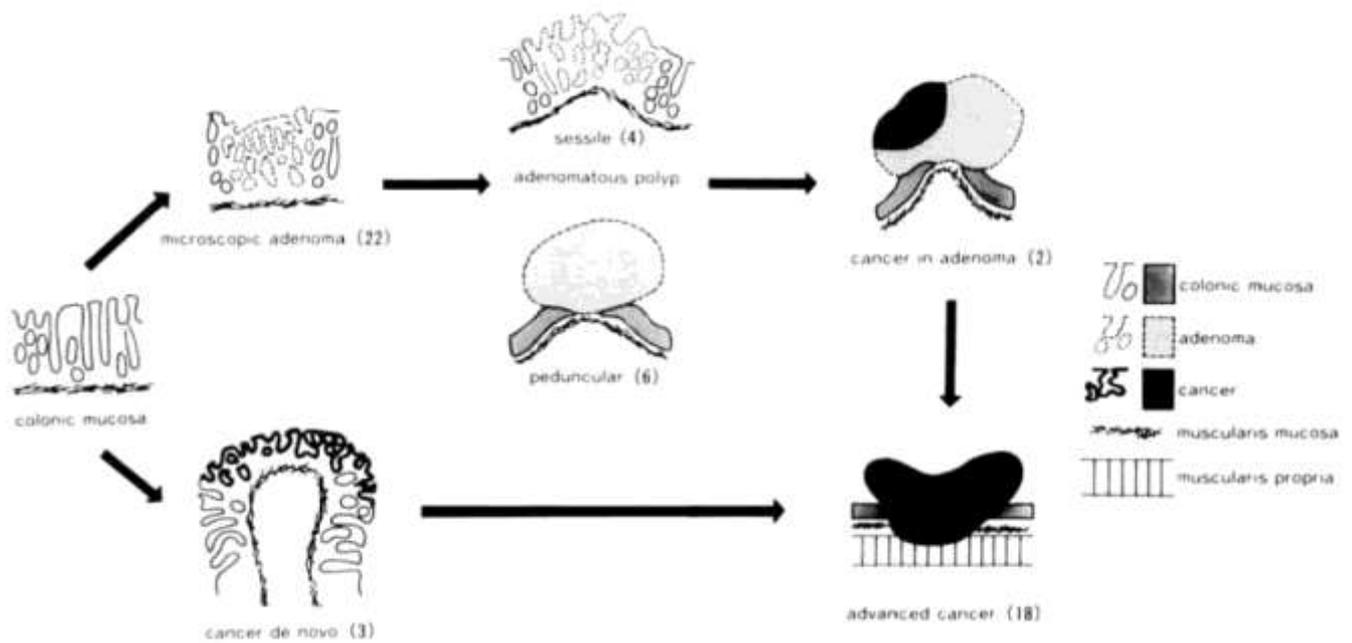


Рис. 6. Гипотетическая диаграмма развития рака в толстой кишке. Цифры в скобках указывают на патологические поражения, проверенные в данном исследовании. Даже в толстой кишке человека возникновение рака *de novo* является таким же важным путём развития, как и посредством аденомы.

Нашей целью не являлось доказательство того факта, что все раковые опухоли толстой кишки возникают *de novo*. Мы лишь акцентируем внимание на том, что надлежит сосредоточиться на обнаружении мелких и мельчайших неполипозидных поражений. Выявление и удаление аденоматозных полипов конечно же является мерой профилактики колоректального рака. При наличии опасных аденоматозных полипов с очаговым раком, даже 10 мм в диаметре или менее, показано лечение методом полипэктомии. Но только лишь с помощью полипэктомии нельзя предотвратить запущенные колоректальные раки. Теперь абсолютно ясно, что развитие рака *de novo* является таким же частым путём канцерогенеза, как и малигнизация аденоматозного полипа. Поэтому необходимо выполнять тщательное эндоскопическое обследование, сосредотачиваясь на обнаружении мелких поражений, которые легко можно ошибочно принять за нормальную слизистую оболочку. Дополнительное применение метода диссекции [17] может повысить эффективность решения этой задачи.

Зачастую семейный аденоматоз толстой кишки представляет собой превосходную модель для изучения неоплазии в толстой кишке. Но это своеобразная модель, доказывающая лишь то, что аденоматозные полипы толстой кишки трансформируются в инфильтрирующий колоректальный рак. Семейный и несемейный аденоматоз толстой кишки надлежит рассматривать особо.

То, как рак в полипе превращается в обширную изъязвленную злокачественную опухоль, мы наблюдаем редко. И всего лишь 32 аденомы, обнаруженные у 18 пациентов, являются слишком слабым доводом в пользу того, чтобы в данном случае применить теорию последовательного превращения аденомы в карциному, особенно по сравнению с многочисленными аденомами при семейном аденоматозе.

Аденомы в окружающей слизистой оболочке имеют тенденцию к росту с увеличением продолжительности существования. Это результат старения и

длительного контакта с внешними агентами, способствующими возникновению аденом [18] и аденоматозных изменений в базальных клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тотальному исследованию методом пошагового сечения были подвергнуты резекционный препараты 18 пациентов, не страдающих семейным аденоматозом. Пациенты были разделены на три возрастные группы (старшая, средняя и младшая) по 6 человек в каждой группе. У пациентов были одиночные обширные раковые опухоли толстой кишки, диагностированные до операции.

Всего было выявлено 3 мельчайших раковых опухоли *de novo*, а также следующие поражения: микроскопические аденомы (22), аденоматозные полипы (10), рак в полипе (2). Почти во всех микроаденомах наблюдалась дисплазия средней степени.

Даже при отсутствии семейного аденоматоза, рак *de novo* в толстой кишке человека является одним из основных и полноправных путей канцерогенеза. Это крайне важно знать патологам и хирургам, чтобы суметь своевременно распознать самую раннюю фазу колоректального рака не только при полиповидном, но и при плоском типе поражения.

REFERENCES

1. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975; 47-58.
2. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:1225-1-2270.
3. Oohara T, Ogino A, Saji K, Tohma H. Study on the difference of background mucosa among single advanced carcinoma and benign disease of the large intestine, and familial polyposis coli. *Cancer* 1980;
4. Oohara T, Ogino A, Tohma H. Histogenesis of microscopic adenoma and hyperplastic (metaplastic) gland in nonpolyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:1375-384.
5. Miyoshi T, Oohara T, Monoka M. Study on carcinogenesis and extension of 1,2-dimethylhydrazine induced large bowel cancer in rats. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1978; 75:284-293 (in Japanese).
6. James JT, Shamsuddin AM, Trump BF. Comparative study of the morphologic, histochemical, and proliferative changes induced in the large intestine of ICR/Ha and C57BL/Ha mice by 1,2-dimethylhydrazine. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:955-964.
7. Spratt JS, Ackerman LV, Moyer CA. Relationship of polyps of the colon to colonic cancer. *Ann Surg* 1958; 148:682-698.
8. Castleman B, Krickstein HI. Do adenomatous polyps of the colon become malignant? *N Engl J Med* 1962; 267:469-475.
9. Helwig EB. Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1959; 25-17.
10. Morson BC. Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. *Proc. Roy Soc Med* 1966; 59:607-608.
11. Morson BC. Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 1968; 55:726-731.
12. Spratt JS, Ackerman LV. Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *JAMA* 1962; 179:125-134.
13. Lane N. The precursor tissue of ordinary large bowel cancer. *Cancer Res* 1976; 36:2669-2671.
14. Kuramoto S, Oohara T, Ihara O, Shimazu R, Kondo Y. Granulomas of the gut in Chohn's disease: A step sectioning study. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:6-11.
15. Spjut HJ, Frankle NB, Apple MF. The small carcinoma of the large bowel. *Am J Surg Pathol* 1979; 3:39-46.
16. Kjeldsberg CR, Altshuler JH. Carcinoma *in situ* of the colon. *Dis Colon Rectum* 1970; 13:376-381.
17. Nishizawa M, Sato F, Etoh K *et al.* Pertaining to histopathogenesis, growth and progression of early cancer of the colon and rectum in terms of dissecting microscopy and clinical aspects. I to *Cho* 1985; 20831-841 (in Japanese with English abstracts).
18. Hill MJ, Morson BC, Bussey HJR. Aetiology and adenomacarcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978; 1:245-247.

Перевод с английского: к.м.н. В.С. Рубцов