

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ И ЯМОЧНЫЙ РИСУНОК

S Kudo, S Hirota, T Nakajima, S Hosobe, H Kusaka, T Kobayashi, M Himori, A Yagyuu

J Clin Pathol 1994;47:880-885

Автор перевода: В. Рубцов, rubzov999@yandex.ru, www.colon-cancer.ru

Резюме

Цели – Исследовать морфологические и патогистологические взаимосвязи между отдельной ямкой, наблюдаемой при стереомикроскопии или колоноскопии с увеличением, и отдельной криптой, наблюдаемой на гистологических срезах; а также изучить эти взаимосвязи в колоректальных опухолях.

Методы – В Госпитале Красного Креста г. Акита методом колоноскопии обследовано 14023 случаев. Ямки на поверхности слизистой оболочки поражений визуализировали, используя прижизненную эндомикроскопию, а ямки извлечённых препаратов наблюдали *in vitro* с помощью стереомикроскопа. Гистологические диагнозы были установлены с помощью световой микроскопии: анализировался ямочный рисунок 100 желез.

Результаты – ямочный рисунок классифицирован на семь основных типов: (1) нормальная круглая ямка; (2) мелкая круглая ямка; (3) мелко-звёздчатая ямка; (4) крупно-звёздчатая ямка; (5) овальная ямка; (6) извилисто-мозговидная ямка; (7) отсутствующая ямка. Имела место корреляция между ямочным рисунком и структурой нижележащей крипты или железы. Более того, имелась взаимосвязь между ямочным рисунком и гистологией клеток в железе.

Макроскопически, типы 3, 4, 5 и 6 были типичными для выступающих поражений. Тип 2 часто встречался у вдавленных поражений. Паттерн отсутствующей ямки был распознан у поражений обоих типов. При вдавленных поражениях инвазия в более глубокие слои осуществлялась намного быстрее, чем при поражениях выступающего типа.

Выводы – Имели место взаимосвязи между отдельными ямками и криптами. Ветвящаяся раковая железа считается результатом злокачественной трансформации аденомы. Раковая железа прямолинейной формы считается результатом малигнизации нормальной железы. При типе «мелкая круглая ямка» железа преобразуется из нормальной в раковую железу прямолинейной формы посредством злокачественной трансформации.

Мы использовали эндоскоп со спектром увеличения от 1 до 100 крат (Олимпас, Токио, Япония) для прижизненной визуализации ямочного рисунка (шаблонной картины устьев колоректальных крипт) на поверхности нормальной кишки и колоректальных опухолей. Ямочный рисунок препаратов, извлечённых из толстой кишки в результате полипэктомии, эндоскопической резекции слизистой (EMR) и хирургической операции, исследовали с помощью стереомикроскопа (Олимпас, Токио, Япония). В этом исследовании мы изучили корреляцию между одной ямкой и одной железой с морфологической и патогистологической точек зрения. Схема развития неоплазии соотносилась с этими результатами.

Методы

В период между 1987 и 1993 гг. 14023 пациентов (8400 мужчин и 5623 женщин в возрасте от 6 до 85 лет) были обследованы методом колоноскопии в Госпитале Красного Креста г. Акита. Из них, 4329 перенесли полипэктомию, 1413 – эндоскопическую резекцию слизистой (EMR) и 237 – хирургическую операцию. Гистологический диагноз установлен согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [1].

Препараты были фиксированы в 20% растворе формальдегида. Для световой стереомикроскопии препараты окрашены гематоксилином Караччи, затем залиты в парафин. Каждый препарат рассечён пополам: из одной половины сделали срезы толщиной 3 мкм по вертикальной оси, а из другой половины – срезы толщиной 3 мкм по горизонтальной оси от поверхности слизистой оболочки до мышечной пластинки слизистой, затем срезы окрашены гематоксилином и эозином.

Ямки, визуализированные с помощью колономикроскопии ($\times 60$) и стереомикроскопии ($\times 60$), классифицированы на нормальные, мелкие круглые, мелко-звёздчатые, крупно-звёздчатые, овальные, извилисто-мозговидные и отсутствующие. Проанализировано по сто крипт каждого типа ямочного рисунка. Их диаметр и площадь измерялись с применением компьютерного анализа. Подслизистые опухоли и опухоли из плоскоклеточного эпителия были исключены.

Результаты

Были классифицированы семь типов ямочного рисунка (Табл. 1).

Table 1 Classification of pit pattern

| | Normal round pit | Small round pit | Small asteroid pit | Large asteroid pit | Oval pit | Gyrus-like pit | Non-pit | |
|-------------------|------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------|---------------|---------------------|-----------------|------------|
| Mean length | 361.56 | 243.12 | 432.56 | 485.24 | > 500 | > 500 | 180.52 | > 500 * |
| Branching number | 0 | 0 | 0 | 2-3 | 2-3 | 4-6 | 0 | 2-6 * |
| Mean major axis | | | | | | | | |
| surface | 104.79 | 53.06 | 132.43 | 192.21 | 257.06 | 726.46 | * | ** |
| 100 μm | 87.24 | 68.27 | 105.24 | 186.42 | 212.54 | 515.42 | 50.42 | 682.23 * |
| 200 μm | 85.46 | 48.33 | 102.54 | 121.25 | 138.42 | 505.64 | 50.32 | 582.48 * |
| 300 μm | 84.76 | 44.41 | 92.48 | 116.76 | 153.33 | 483.72 | | 502.13 * |
| 400 μm | 85.76 | | 91.36 | 106.72 | 147.51 | 313.34 | | ** |
| Mean distance | | | | | | | | |
| surface | 46.33 | 23.18 | 36.62 | 43.27 | 20.39 | 50.34 | * | ** |
| 100 μm | 54.14 | 23.47 | 25.81 | 23.12 | 14.17 | 32.41 | 42.15 | 18.26 * |
| 200 μm | 78.63 | 43.63 | 18.33 | 18.14 | 10.21 | 28.21 | 40.23 | 12.54 * |
| 300 μm | 78.43 | 43.65 | 15.41 | 15.41 | 13.62 | 21.65 | | 10.25 * |
| 400 μm | 80.47 | | 15.21 | 14.28 | 13.24 | 19.27 | | * |
| Mean area | | | | | | | | |
| surface | 8661.96 | 2689.56 | 11979.94 | 18815.23 | 28792.96 | 85053.28 | * | ** |
| 100 μm | 5682.36 | 3829.84 | 8409.31 | 9025.59 | 18877.51 | 69080.52 | 1962.55 | 10990.38 * |
| 200 μm | 5679.45 | 2195.13 | 7590.87 | 7604.69 | 15655.84 | 68687.51 | 1256.22 | 1923.25 * |
| 300 μm | 5549.55 | 1838.21 | 6260.38 | 6384.67 | 14306.63 | 40196.94 | | 1513.74 * |
| 400 μm | 5379.48 | | 4297.86 | 5863.79 | 12860.92 | 25601.87 | | ** |
| Mean total area | | | | | | | | |
| surface | | | | 18815.23 | 28792.96 | 85053.28 | | ** |
| 100 μm | | | | 17328.45 | 26877.12 | 80234.15 | | 10990.38 * |
| 200 μm | | | | 17212.52 | 20331.96 | 69080.41 | | 9615.45 * |
| 300 μm | | | | 17002.46 | 15655.84 | 65724.72 | | 8842.28 * |
| 400 μm | | | | 15826.46 | 14306.63 | 63894.18 | | * |
| Histology | Normal gland | borderline or carcinoma gland | Hyperplastic gland | Serrated adenoma gland | Adenoma gland | Tubulovillous gland | Carcinoma gland | |

Length μm ; area μm^2 ; *the layer of the fibromatous tissues or non-structural glands.

(1) Нормальная круглая ямка: Все крипты были прямыми, не ветвящимися. С точки зрения патогистологии клетки выглядели нормальными. Эти крипты диагностированы как нормальные (100%). Макроскопически они выглядели как нормальная слизистая оболочка (100%) (Рис. 1 А-D).

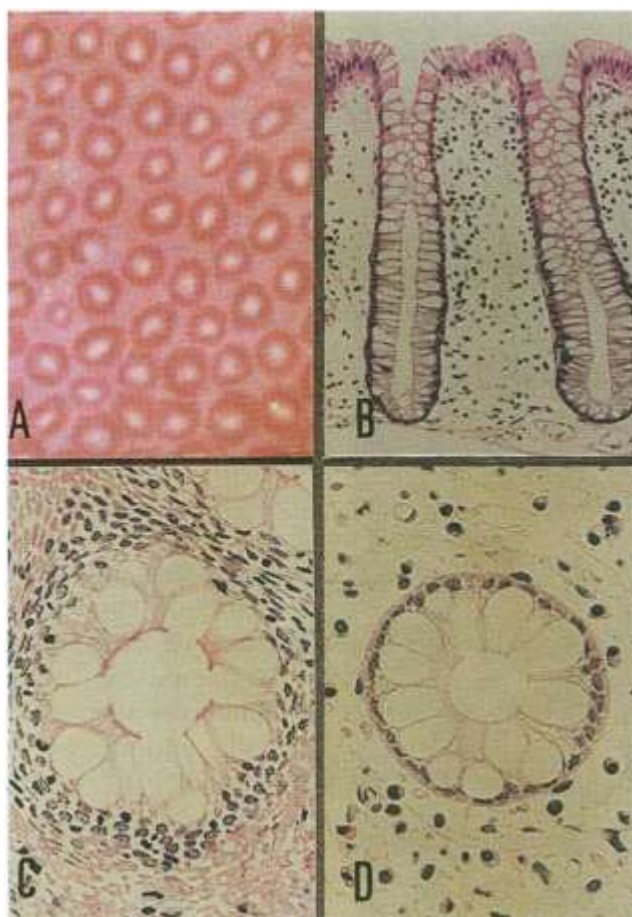


Рис. 1. А – Стереомикроскопический вид нормального круглого ямочного рисунка. Ямки округлой формы расположены практически через одинаковые интервалы (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости, окраска гематоксилином и эозином. Железы прямые, не ветвящиеся. С – Микроскопическая картина поверхности в горизонтальной плоскости. Можно видеть железу округлой формы, состоящую из бокаловидных клеток. D – Микроскопическая картина в горизонтальной плоскости на глубине 200 мкм. Наблюдается железа округлой формы.

(2) Мелкая круглая ямка: Все крипты были прямые и не ветвящиеся. С точки зрения патогистологии, клетки демонстрировали пограничные со злокачественными или карциноматозные изменения. Эти крипты диагностированы как пограничные со злокачественными (72%) или аденокарцинома (28%). Макроскопически они наблюдались чаще при вдавленных, чем при выступающих поражениях (Табл. 2, Рис. 2 А-D). Под этими криптами нередко можно наблюдать изолированные пограничные злокачественным или раковые железы, которые, по-видимому, не связаны с поверхностью.

(3) Мелко-звёздчатый тип: Все крипты были прямые, не ветвящиеся. С точки зрения патогистологии, клетки демонстрировали незначительное увеличение, но без атипии. Эти железы диагностированы как гиперпластические (100%). Макроскопически они наблюдались у поражений выступающего типа (100%) (Рис. 3 А-С и Рис. 7 А, В).

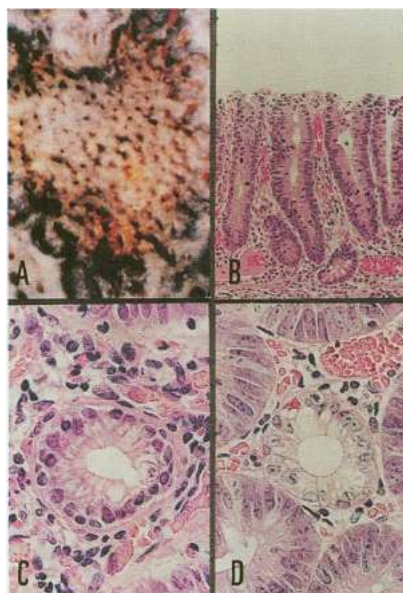


Рис. 2. А – Стереомикроскопический вид паттерна мелкой круглой ямки. Мелкие округлой формы ямки видны плотными группами (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости: железы прямые, не ветвящиеся (гематоксилин и эозин). С – Микроскопическая картина поверхности в горизонтальной плоскости. Видна мелкая железа округлой формы. D – Микроскопическая картина в горизонтальной плоскости на глубине 200 мкм. Наблюдается мелкая железа округлой формы, состоящая из пограничных злокачественным или раковых клеток, окружённых железами аденомы с овальной ямкой.

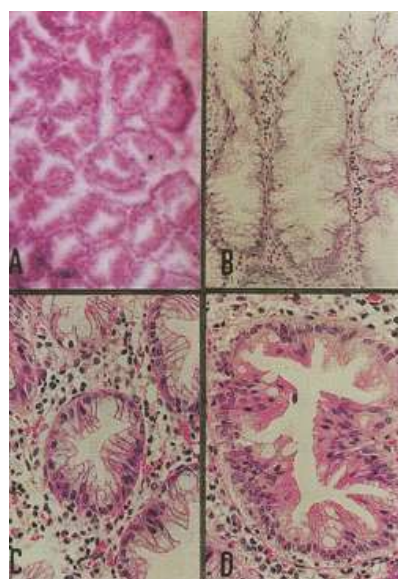


Рис. 3. А – Мелко-звёздчатый ямочный рисунок. Ямки звёздчатой формы расположены практически через одинаковые интервалы (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости, окраска гематоксилин и эозином. Железы с мелкими звёздчатыми устьями прямые, не ветвящиеся, но извитые, с гиперпластическими изменениями (гематоксилин и эозин). С – Микроскопическая картина поверхности в горизонтальной плоскости. Видна небольшая железа звёздчатой формы, с гиперпластическими изменениями. D – Микроскопическая картина в горизонтальной плоскости. Наблюдается крупная железа звёздчатой формы с аденоматозными изменениями. Эта железа разветвляется.

Table 2 Morphological forms and pit patterns

| | <i>Small round pit</i> | <i>Oval pit</i> | <i>Gyrus pit</i> | <i>Non-pit</i> |
|--------------------------|------------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Protruding lesion | 215 (13·6%) | 1021 (64·7%) | 325 (20·6%) | 18 (1·1%) |
| Depressed lesion | 61 (64·9%) | 22 (23·4%) | 0 (0·0%) | 11 (11·7%) |

Table 3 Size and form of submucosal invasive carcinoma

| | <i>5 mm</i> | <i>10 mm</i> | <i>11 mm and over</i> |
|--------------------------|-------------|--------------|-----------------------|
| Protruding lesion | 3 (3·3%) | 23 (25·0%) | 66 (71·7%) |
| Depressed lesion | 8 (42·1%) | 9 (47·4%) | 2 (10·5%) |

(4) *Крупно-звёздчатый ямочный рисунок*: Все эти крипты были ветвящимися. Они начинали разветвляться на глубине 30-100 мкм, затем ветвились многократно, становясь мельче. Крипты отсутствовали на глубине более 500 мкм. Патогистологически клетки были незначительно увеличенными и слегка атипичными. Эти крипты были диагностированы как гиперпластические или зубчатая аденома. Макроскопически они наблюдались в поражениях выступающего типа (100%) (Рис. 3D).

(5) *Овальная ямка*: Все эти крипты были ветвящимися. Они начинали разветвляться на глубине 30-100 мкм, затем ветвились многократно с образованием нескольких округлых крипт. На большей глубине железы отсутствовали. Патогистологически клетки выглядели умеренно атипичными. Эти железы диагностированы как аденома (100%). Макроскопически они более типичны для поражений выступающего, а не вдавленного типа (Табл. 2, Рис. 4 А-D, Рис. 7 С, D).

(6) *Извилисто-мозговидная ямка*: Гигантские крипты все были разветвлённые. Они начинали ветвиться на глубине 50-100 мкм и разветвлялись многократно с образованием крипт круглой или овальной формы. Патогистологически клетки были умеренно атипичными. Эти крипты диагностированы как аденома (100%) и были обнаружены почти во всех тубуло-виллёзных аденомах. Макроскопически они были типичными для поражений выступающего типа (100%) (Табл. 2, Рис. 5 А-D, Рис. 8 А, В). Извилисто-мозговидная ямка, по-видимому, является результатом роста овальной ямки.

(7) *Отсутствующая ямка*: Они состояли из слоя фиброматозных тканей или бесструктурных желез на глубину 30-80 мкм от поверхности (Рис. 6 А). Под этим слоем крипты были явными. Категория отсутствующей ямки классифицирована на три подтипа: прямой, не ветвящийся (Рис. 6 В); и ветвящиеся крипты на глубине 80-100 мкм, ветвящиеся многократно и преобразующиеся в несколько крипт с обильной стромой. Глубже крипты были смешаны со стромой и исчезали (Рис. 6 С). Третий подтип был недифференцированной аденокарциномой или смесью стромы и раковых желез (Рис. 6 D). В каждом случае клетки содержали злокачественные клетки

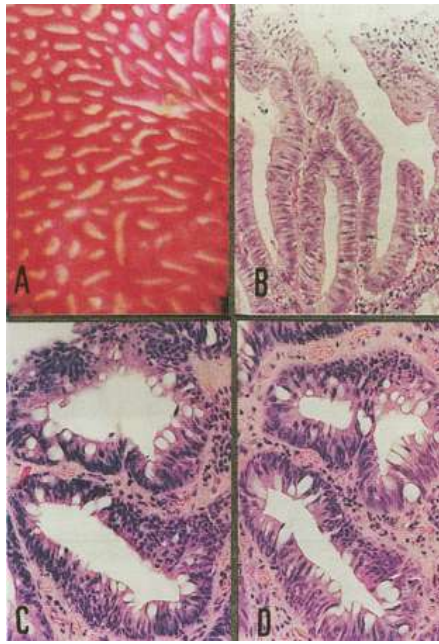


Рис. 4. А – Овальный ямочный рисунок. Ямки овальной или удлинённой и узкой формы расположены через неравные интервалы (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости: железы ветвятся (гематоксилин и эозин). С – Микроскопическая картина поверхности в горизонтальной плоскости. Видны железы овальной формы. D – Микроскопическая картина в горизонтальной плоскости, вид на глубине 50 мкм. Железа разделяется на две железы меньших размеров.

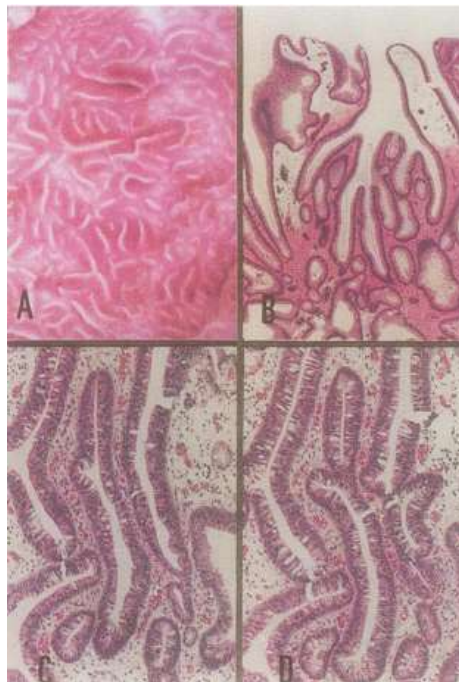


Рис. 5. А – Извилисто-мозговидный ямочный рисунок. Ветвеподобной или извилисто-мозговидной формы ямки расположены через неравные интервалы (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости: одна железа делится на несколько желез (гематоксилин и эозин). С – Микроскопическая картина поверхности в горизонтальной плоскости. Видны железы ветвеподобной или извилисто-мозговидной формы. D – Микроскопическая картина в горизонтальной плоскости, вид на глубине 80 мкм. Железы разветвляются на железы меньших размеров.

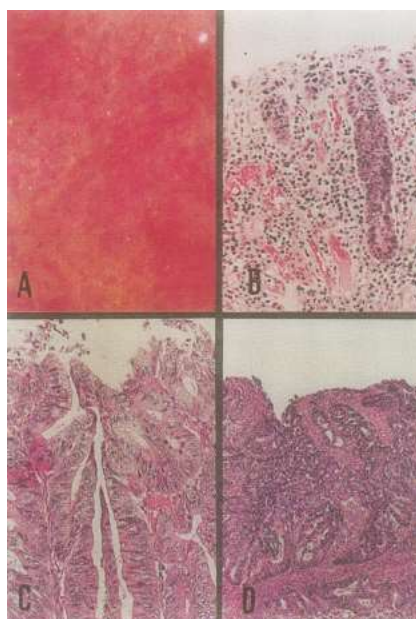


Рис. 6. А – Паттерн отсутствующей ямки. Распознана бесструктурная поверхность. Не видно ни одной ямки (окраска гематоксилином Караччи). В – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости (гематоксилин и эозин). Ниже фиброматозных тканей видна прямая неветвящаяся железа, состоящая из раковых клеток. Эта железа находится на участке слизистой, поражённой аденокарциномой с инвазией в подслизистый слой. С – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости. Налицо ветвящаяся железа, состоящая из раковых клеток. D – Микроскопическая картина в вертикальной плоскости. Видны преимущественно фиброматозные ткани и бесструктурные раковые клетки или железы.

по патогистологическим признакам. Эти железы диагностированы как железы аденокарциномы (100%), которые внедрялись в подслизистый слой или более глубокие слои. В этом исследовании использованы следующие аббревиатуры: тип I – нормальная круглая ямка; тип II – мелко- или крупно-звёздчатые ямки; тип IIIa – мелкая круглая ямка; тип IIIb – овальная ямка; тип IV – извилисто-мозговидная ямка; тип V – паттерн отсутствующей ямки (Классификация Кудо).

Макроскопически они наблюдались при обоих типах поражений – выступающем и вдавленном (Табл. 2, Рис. 8 С, D).

Обсуждение

Мы проанализировали связь между конкретной ямкой и конкретной железой при каждом типе ямочного рисунка. Поскольку колоректальные карциномы возникают из поверхности слизистой оболочки, это не подходит для диагностики клеточной и структурной атипии в срезах подслизистой основы и глубже лежащих слоёв. Чтобы исследовать спонтанное развитие колоректальных карцином, лучше изучить слой слизистой оболочки, обращая внимание на железы, открывающиеся на поверхности. Поэтому мы наблюдали и анализировали поражения слизистой оболочки. Мы считаем, что в отношении колоректальных опухолей заслуживают внимания следующие пункты:

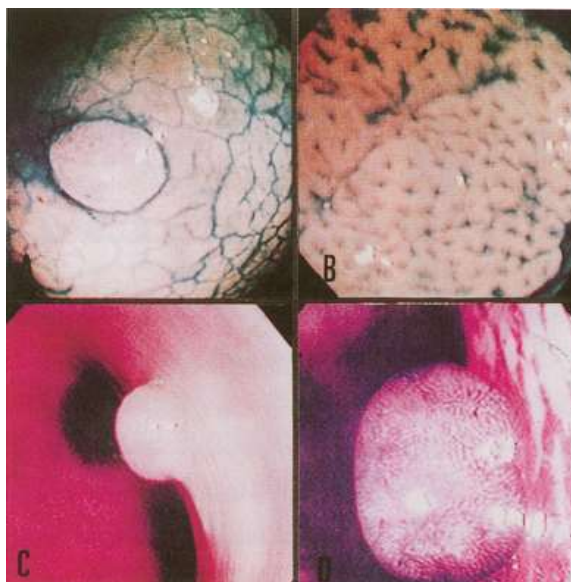


Рис. 7. А – Типичная эндоскопическая картина при использовании метода контрастирования. Отчётливо видно поражение выступающего типа. В – Увеличенное эндоскопическое изображение при использовании метода контрастирования. Видны звёздчатые ямки. Это поражение диагностировано как гиперпластический полип. С – Типичная эндоскопическая картина поражения выступающего типа. D – Увеличенное эндоскопическое изображение с использованием метода контрастирования, демонстрирующее овалы ямки. Это поражение диагностировано как аденоматозный полип.

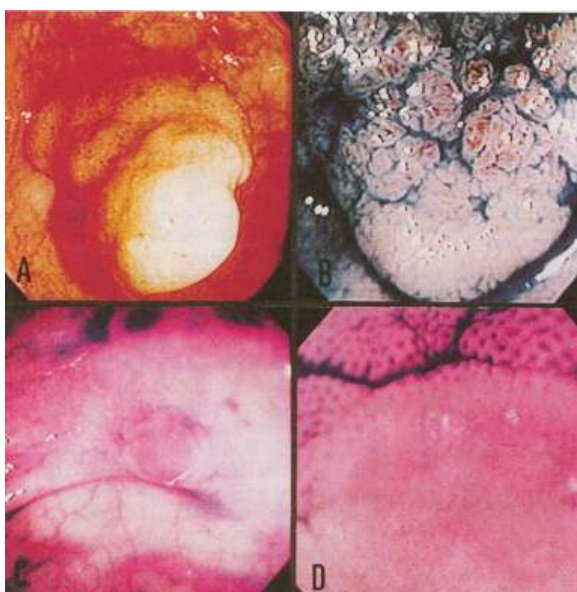


Рис. 8. А – Типичная эндоскопическая картина поражения выступающего типа. В – Увеличенное эндоскопическое изображение с применением контрастного метода, демонстрирующее извилисто-мозговидные ямки. Это поражение диагностировано как тубуловиллезный аденоматозный полип. С – Типичная эндоскопическая картина с применением метода контрастирования, демонстрирующая поражение вдавленного типа. D – Увеличенное эндоскопическое изображение с использованием метода контрастирования, демонстрирующее паттерн отсутствующей ямки. Вблизи поражения с отсутствием ямок видны нормальные круглые ямки. Это поражение диагностировано как карцинома с подслизистой инвазией.

При поражениях вдавленного типа инвазивный рост возникает быстрее, чем при поражениях выступающего типа. У вдавленных поражений типичным был паттерн мелкой круглой ямки (Табл. 2 и 3). Наиболее важным является то, что поражения вдавленного типа состоят из крипт, связанных с мелкими круглыми ямками (устьями).

Считается, что прямолинейная раковая железа является результатом злокачественного перерождения нормальной железы. Это раковая железа, возникшая *de novo*. В этой железе структурная атипия проявляется редко, поэтому наиболее важной характеристикой для диагностики является клеточная атипия. Вначале нормальные клетки становятся злокачественными в точке, в которой в нормальной железе начинается деление (основание железы). В результате обновление клеток, происходящее в направлении от основания к поверхности, замедляется, что, в свою очередь, замедляет рост железы. Поэтому железа становится короче и меньше, чем соседние нормальные железы. В итоге появляется железа с мелким круглым устьем (ямкой). Если кровообращение ослаблено, то развивается поверхностный некроз слизистой оболочки. Кроме того, если раковые клетки в основании железы разрушают железистую структуру и растут автономно, вторгаясь в более глубокие слои, быстро наступает ухудшение кровообращения. В результате поверхностного некроза слизистой оболочки появляются прямолинейные раковые железы с отсутствующими устьями (ямками). Помимо всего, железа с мелким круглым устьем (ямкой) является частью процесса злокачественной трансформации нормальной железы в прямую раковую железу. Пограничная *de novo* раковой железа имеет прямую структуру и короткую длину. Она легко и автономно внедряется в более глубокие слои, что приводит к поверхностному некрозу. Патогистологически она имеет наивысший злокачественный потенциал (Рис. 9-11).

Ветвящаяся раковая железа является результатом злокачественной трансформации железы аденомы. Она является раковой железой последовательности аденома-карцинома [2-4]. В этой железе налицо как структурная, так и клеточная атипия. Клеточная атипия считается важной для диагностики. Клетки аденомы трансформируются в злокачественные клетки в точке деления аденомы (около 100 мкм от поверхности) и раковые клетки замещают железу аденомы. Так как площадь и объём желез аденомы больше, чем нормальных желез, требуется довольно много времени, чтобы раковые железы заменили железы аденомы. Поскольку нарушение кровообращения и поверхностный некроз возникают редко, паттерн отсутствующей ямки не наблюдается до тех пор, пока карцинома широко не внедрится в подслизистую основу и более глубокий слой. Соответственно, в аденоматозных поражениях имеется довольно много очагов раковых клеток и желез. Следовательно, разветвлённая железа имеет более низкий злокачественный потенциал по сравнению с таковым при паттерне мелкой круглой ямки.

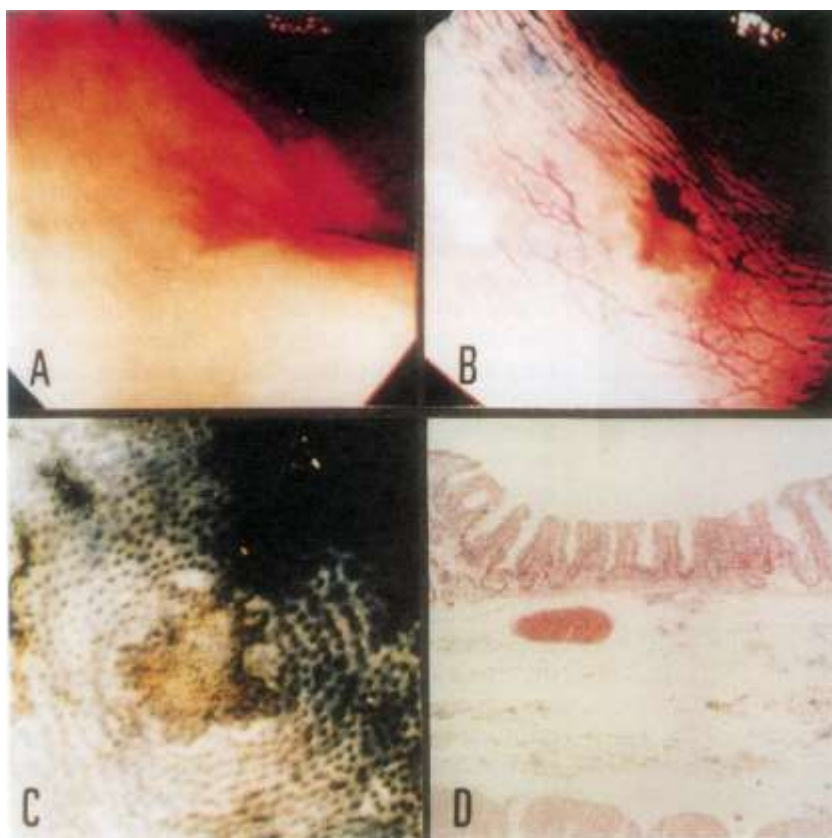


Рис. 9. А – Типичная эндоскопическая картина поражения вдавленного типа. В – Типичное эндоскопическое изображение с применением контрастного метода. С – Стерео-микроскопическое изображение мелких круглых ямок (гематоксилин Караччи). Вблизи мелких круглых ямок видны нормальные круглые ямки. D – Микроскопическое изображение в вертикальной плоскости. Прямые железы расположены плотно. Эти железы диагностированы как пограничные злокачественным.

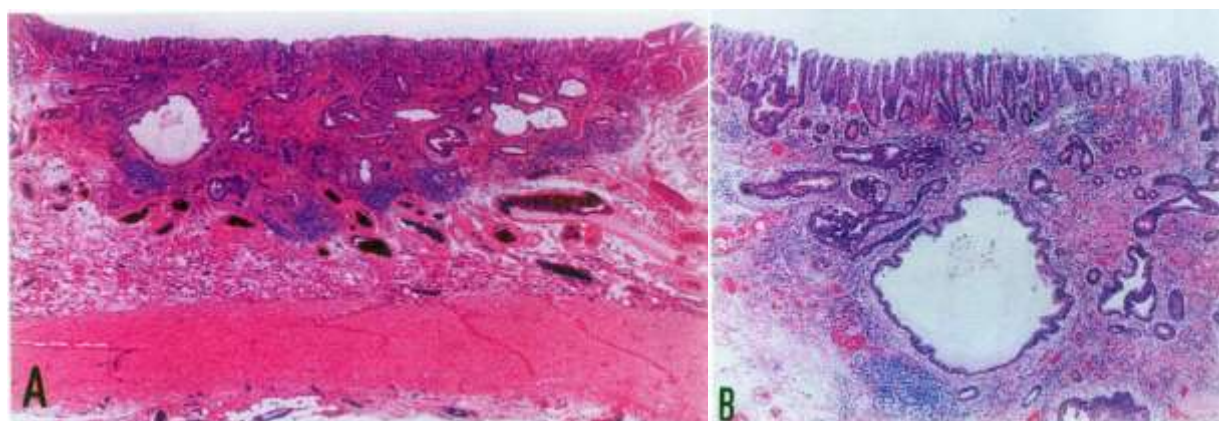


Рис. 10 А, В. Микроскопическое изображение в вертикальной плоскости (гематоксилин и эозин). Вдавленное поражение диагностировано как инвазивная карцинома (7×7 мм). При поражениях с паттерном мелкой круглой ямки или отсутствующей ямки, под прямолинейными раковыми железами наблюдается автономный рост злокачественных желез с утратой полярности и направленности, и распространением во всех направлениях. Это поражение считается началом раковых желез de novo.

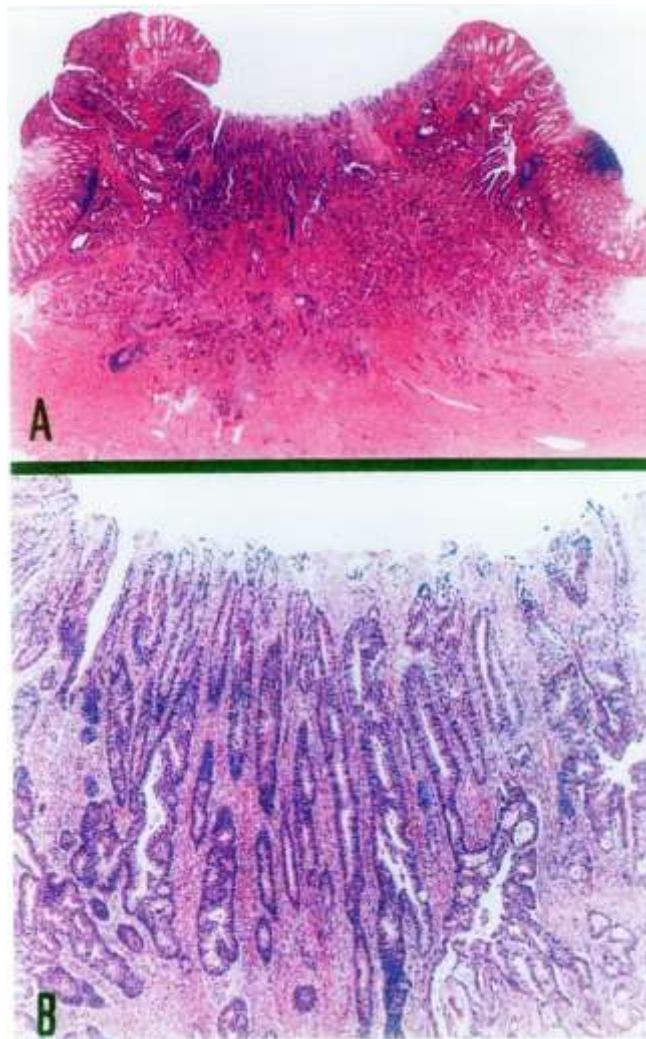


Рис. 11 А, В. Микроскопическое изображение в вертикальной плоскости (гематоксилин и эозин). Вдавленное поражение диагностировано как распространённая карцинома (9×9 мм). При поражениях с паттерном отсутствующей ямки, под прямолинейными раковыми железами (покрыты фиброматозной тканью) наблюдается автономный рост злокачественных желез с утратой полярности и направленности, и распространением во всех направлениях. Это поражение считается карциномой de novo.

Низко дифференцированные клетки (возникающие de novo или происходящие из аденомы) быстро внедряются в более глубокие слои раньше формирования отчётливых железистых структур. Рано появляется паттерн отсутствующей ямки.

Раковые клетки и железы, внедрившиеся в более глубокий слой, утрачивают свою полярность и продвигаются во всех направлениях. Наблюдается разнообразная клеточная и структурная атипия.

Железы с мелкими круглыми устьями (ямками) иногда сосуществуют с железами овального или извилисто-мозговидного ямочного паттерна. Считается, что такое поражение быстро трансформируется в железы карциномы de novo. Кроме того, если железы аденомы малигнизируются, то могут сосуществовать железы карциномы de novo и раковые железы, происходящие из аденомы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Клинически, мы можем диагностировать неопластические поражения и принимать решение по лечению на основании визуализации ямочных паттернов, используя прижизненную эндоскопию с увеличением. Паттерн нормальной круглой ямки наблюдается при поражениях обоих типов – вдавленных и выступающих. За исключением карциноидных опухолей, они обычно подлежат элементарному наблюдению. В случае звёздчатых ямок, поражения, как правило, наблюдаются. Высоко выступающие поражения с крупно-звёздчатыми ямками подлежат лечению методом полипэктомии или эндоскопической резекции слизистой (EMR). Поражения с мелкими круглыми, овальными или извилисто-мозговидными ямками подлежат резекции методом полипэктомии или EMR (особенно поражения с мелкими круглыми ямками). В случаях поражений с отсутствующими ямками, поражения выступающего типа обычно резецируются методом полипэктомии или EMR. Вопрос о последующем наблюдении или дополнительном хирургическом лечении решается в зависимости от патогистологического диагноза. Поражения вдавленного типа, как правило, подлежат хирургической резекции.

Вдавленные поражения с мелкой круглой ямкой являются наиболее важными. Крипта с мелким круглым устьем (ямкой) демонстрирует прямолинейную структуру и обладает наивысшим злокачественным потенциалом. Прямолинейная раковая железа – это железа карциномы *de novo*. Железа с мелкой круглой ямкой считается промежуточной стадией злокачественной трансформации нормальной железы в раковую железу прямолинейной формы.

S. Kudo является членом исследовательской комиссии по колоректальному раку Министерства Здравоохранения и Социального Обеспечения Японии.

Список литературы

- 1 Morson BC, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumours*. Geneva: World Health Organisation, 1976.
- 2 Bussey HJR. *Familial polyposis coli*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975:47–58.
- 3 Helwig EB. Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1959;2:5–17.
- 4 Hill MJ, Morson BC, Bussey HJR. Aetiology and adenocarcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978;i: 245–7.