

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

**МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П. А. ГЕРЦЕНА**

На правах рукописи

ХАНКИН Сергей Леонидович

УДК: 616-006.6-072.1.536

**КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

14.00.14 — онкология

Автореферат

**диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Москва — 1992

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П. А. ГЕРЦЕНА

На правах рукописи

ХАНКИН Сергей Леонидович

УДК: 616-006.6-072.1.535

**КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

14.00.14 — онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 1992

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте проктологии МЗ Российской Федерации.

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор **Г. И. Воробьев**.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Д. В. Комов**,
доктор медицинских наук, профессор **Г. А. Франк**,
доктор медицинских наук, профессор **А. А. Овчинников**

Ведущее учреждение — Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Защита состоится «__» декабря 1992 г. в 14 часов на заседании специализированного совета (Д-084.17.01) при Московском Научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена по адресу: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «__» _____ 1992 г.

Учёный секретарь специализированного
совета, доктор медицинских наук,
профессор

И. А. Максимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на реализацию программ по массовым обследованиям и профилактике рака толстой кишки в большинстве промышленно развитых стран до настоящего времени не отмечено сколь-нибудь значительного снижения частоты этого заболевания. Статистические данные, напротив, свидетельствуют о том, что тенденция нарастания показателей заболеваемости и смертности больных от рака толстой кишки продолжает сохраняться (Е.С. Симкина, 1979; В.Д. Федоров, 1984; Д.Г. Заридзе с соавт., 1988; R.G. Ziegler et al., 1986). В связи с этим есть основания полагать, что выявляемые в рамках этих программ группы риска не в полной мере соответствуют структуре заболеваемости раком толстой кишки из-за отсутствия достаточно точных сведений об особенностях возникновения и развития эпителиальных опухолей.

Современные представления о возникновении и развитии опухолей слизистой оболочки толстой кишки основываются на общепринятых концепциях канцерогенеза. В поддержку наиболее популярной из них приводятся многочисленные аргументы о многофакторных взаимосвязях между ростом аденоматозных полипов и развитием рака толстой кишки (В.Л. Ривкин с соавт., 1969; В.С. Morson, 1962, 1968, 1978; P. Hermanek et al., 1978 и др.). Темпы развития эпителиальных опухолей, согласно этой концепции, представляются довольно низкими, а минимальный срок для озлокачествления полипов исчисляется примерно 5 годами (Т. Muto et al., 1975; В.С. Morson, 1978; P. Deyhle, 1980). Также как и альтернативная точка зрения о более частом развитии рака на фоне неизменной слизистой оболочки (J.S. Spratt, L.V. Ackerman, 1958; К.М. Пожарский, 1978 и др.), обе эти

концепции основываются, главным образом, на результатах морфологических исследований операционных препаратов и экспериментальных данных и в значительно меньшей степени подтверждены клиническими или эндоскопическими наблюдениями.

Вместе с тем, по данным литературы, имеются значительные противоречия между теоретическими данными и накопленными клиническими наблюдениями об особенностях возникновения и темпах роста доброкачественных эпителиальных опухолей и рака. Так, у большинства больных рак толстой кишки выявляется в III-IV клинических стадиях (А.М. Ганичкин, 1970; В.Д. Федоров с соавт., 1978 и др.), а количество больных с так называемым "ранним раком" не превышает 3-8%, включая обнаружение малигнизированных полипов. В литературе нет также достаточно достоверно доказанных наблюдений стадийности перехода железистых полипов в рак, хотя теоретически и экспериментально этот вариант развития рака обоснован и вряд ли его следует подвергать сомнению. Едва ли убедительным выглядит мнение многих авторов о многолетнем (до 10 лет) бессимптомном или малосимптомном течении рака толстой кишки, что, с их точки зрения, является одной из основных причин его запоздалой диагностики. Эти данные также основываются преимущественно на косвенных доказательствах. Кроме того, в последнее время по мере углубления исследований появилось большое количество противоречивых данных об особенностях роста опухолей, которые все труднее становится объяснить с позиций концепций, сформулированных в прошлые годы.

Учитывая изложенное, мы провели собственные клинико-эндоскопические наблюдения за больными с опухолями толстой кишки, соблюдая необходимые деонтологические правила.

Цель исследования: изучение особенностей появления и развития эпителиальных новообразований толстой кишки.

Основные задачи исследования:

1. Проанализировать результаты клинико-эндоскопического наблюдения за всеми группами пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки:
 - а) за больными с мелкими железистыми полипами, не подвергавшихся эндоскопическому удалению;
 - б) у больных после эндоскопического удаления полипов;
 - в) у больных, перенесших клинически-радикальные операции по поводу рака.
2. Изучить особенности возникновения и развития аденом толстой кишки.
3. Изучить особенности возникновения раковых опухолей толстой кишки.
4. Разработать методики прижизненной хромоколоно- и колономикроскопии, а также критерии оценки результатов применения этих исследований при использовании аппаратов с различным увеличением.
5. Разработать микроэндоскопическую семиотику изменений эпителиальной поверхности злокачественных опухолей, доброкачественных аденом, микрообразований слизистой оболочки.
6. Оценить особенности строения макроскопически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у больных с различными опухолями и в контрольной группе.
7. Изучить результаты длительного наблюдения за больными, оперированными по поводу рака, после эндоскопической полипэктомии и в контрольной группе после проведенных у них колономикроскопии; сопоставить характер исходных изменений, выявленных при колономикроскопии, с обнаруженными

впоследствии опухолями в этом сегменте толстой кишки.

Научная новизна:

- Установлено, что рост аденоматозных полипов толстой кишки чаще всего отличается неравномерностью.
- Показано, что появление новых эпителиальных опухолей в толстой кишке является преобладающей по частоте формой их роста по сравнению с увеличением размеров ранее обнаруженных полипов или их рецидивированием.
- Установлена невозможность предотвращения развития рака путем периодического удаления всех полипов у значительной части больных.
- Выделено три основных типа клеточной архитектоники эпителия толстой кишки, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение.
- Различные морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки: аденомы, гиперпластические полипы и рак располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.
- Впервые описана диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена морфологическая идентификация гиперплазии этого типа.
- Получены данные, которые показали, что есть основания рассматривать диффузную гиперплазию слизистой оболочки толстой кишки как один из факторов, способных влиять на возможность развития рака толстой кишки.
- Появлению раковых опухолей в толстой кишке (исключая рецидивные аденомы) предшествует умеренная диффузная гиперплазия без очаговых изменений; за несколько месяцев до обнаружения рака в

отдельных наблюдениях отмечено появление мелких аденом с умеренной дисплазией эпителия, что позволило предположить соучастие этих структур в развитии рака.

- Получены данные о возможности разработки метода, позволяющего более точно предсказывать вероятность развития рака толстой кишки путем оценки изменений в поверхностном эпителии.
- Показана целесообразность исследования морфогенеза рака толстой кишки на основе изучения патологии межклеточных взаимодействий.
- Действующие в настоящее время программы вторичной профилактики рака толстой кишки, по-видимому, не смогут способствовать существенному снижению заболеваемости в связи с чем нуждаются в улучшении.

Практическая значимость работы:

- Подтверждена целесообразность эндоскопического удаления полипов из толстой кишки.
- Наблюдение за больными с мелкими полипами (до 0,5 см) при условии отсутствия анамнестических данных о ранее проведенных полипэктомиях, лечении рака, а также распространенной диффузной гиперплазии слизистой оболочки в толстой кишке, должно, как правило, проводиться с интервалом в 2-3 года и даже реже, если рост полипов не отмечается.
- Активизация роста полипов в процессе наблюдения за больными может указывать на повышенную вероятность развития рака толстой кишки, в связи с чем наблюдение в такие периоды должны проводиться чаще - 1 раз в 6 месяцев.
- Проводить удаление мелких аденом (0,3-0,5 см), расположенных в пределах диффузно гиперплазированных участков эпителиальной поверхности независимо от выраженности в них диспластических изменений. В большей степени это

касается больных, наблюдавшихся после удаления крупных полипов, полипов с выраженной дисплазией эпителия и оперированных по поводу рака.

- Больные, особенно молодого возраста, при наличии у них распространенной диффузной гиперплазии нуждаются в периодическом наблюдении 1 раз в 3-4 года даже при отсутствии аденом в толстой кишке.
- Временные интервалы между наблюдениями за больными после эндоскопической полипэктомии должны дифференцироваться в зависимости от количества удаленных полипов, темпов их роста, выраженности в них эпителиальной дисплазии, а также наличия выраженности и распространенности диффузной гиперплазии слизистой оболочки; необходимо учитывать возраст и самочувствие больных.
- Появление симптомов, характерных для рака толстой кишки, чаще всего соответствует III-ей клинической стадии заболевания; эту стадию процесса, по-видимому, нет достаточных оснований считать итогом длительного развития болезни ввиду того, что рак толстой кишки чаще быстро развивается в течение нескольких месяцев.
- Больные в любом возрасте, оперированные по поводу рака толстой кишки, нуждаются в более тщательном наблюдении, частота которого должна зависеть от их самочувствия.

Внедрение результатов работы в практику:

Теоретические положения и практические рекомендации изложены в 20 публикациях, включены в учебный процесс на кафедре проктологии для курсантов ЦОЛИУВ МЗ РФ. По результатам проведенных исследований проводятся циклы занятий с врачами диагностических центров, городских и районных больниц, обучающихся на рабочих местах по эндоскопии в НИИ проктологии МЗ РФ. Материалы диссертации использовались при обучении специалистов на

республиканских семинарах по проктологии и эндоскопии в г. Москве (1988-1991 гг.), выездных семинарах в г. Казани (1987 г.), г. Самаре (1990 г.), г. Туле (1987 г.), г. Нижнем Новгороде (1986 г.).

Результаты работы рекомендуется внедрять в практику диагностических центров, эндоскопических, хирургических, гастроэнтерологических и проктологических отделений областных, городских и районных больниц.

Положения, выдвигаемые на защиту:

1. Периодическое удаление всех полипов из толстой кишки не предотвращает возможности развития в ней рака.

2. Выявлено три основных типа клеточной архитектоники поверхностного эпителия толстой кишки, отличающихся расположением и характером прижизненной окраски колоноцитов, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение.

3. Различные морфологические типы эпителиальных образований: тубулярные аденомы, гиперпластические полипы и раковые опухоли располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.

4. Описана диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена морфологическая и идентификация гиперплазии этого типа.

5. Получены данные о существовании двух разновидностей рака толстой кишки, отличающихся скоростью развития. Реже наблюдалось медленное развитие рака из рецидивных аденом, чаще – быстрое развитие раковых опухолей на фоне диффузной гиперплазии эпителия. Иногда непосредственно перед появлением раковых опухолей в области их расположения обнаруживались мелкие аденомы с умеренной дисплазией эпителия, что позволило предположить

соучастие этих структур в развитии наиболее динамично развивавшихся раковых опухолей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 325 страницах машинописного текста, содержит 3 диаграммы, 27 цветных и черно-белых иллюстраций и 78 таблиц. Работа состоит из введения и 7 глав: обзора литературы и 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 333 отечественных и зарубежных источника.

СОДЕРДАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и метода исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач проанализированы результаты клинико-эндоскопических наблюдений за 4134 больными с опухолями толстой кишки (исключая больных с аденоматозом толстой кишки) в возрасте от 16 до 86 лет (см. табл. № I). Наблюдение велось за тремя группами больных с различными анатомо-морфологическими типами опухолей толстой кишки: с неудалявшимися полипами, размеры которых не превышали 0,5 см – 239 человек, после эндоскопического удаления полипов размерами более 0,5 см – 2079 человек, после клинически-радикальных операций по поводу рака толстой кишки – 1816 человек. Основным условием проведения наблюдений по применявшемуся методу было непременно удаление всех выявленных аденом, размеры которых превышали 0,5 см.

Исследования проводились с помощью клинико-эндоскопических наблюдений, выполнявшихся по разработанной в институте схеме и обязательно включали методы пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопию, сигмоидоскопию и колоноскопию с осмотром всех отделов толстой кишки.

Таблица № 1

Группы больных, длительно наблюдавшихся
в НИИ проктологии МЗ РФ

Пол больных Группы наблюдавшихся больных	Мужчины		Женщины		Общее количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные с мелкими полипами толстой кишки	107	2,6	132	3,2	239	5,8
Больные, наблюдавши- еся после эндоскопи- ческой полипэктомии	1091	26,4	988	23,9	2079	50,3
Больные, перенесшие радикальные операции по поводу рака толстой кишки	1005	24,3	811	19,6	1816	43,9
ИТОГО:	2203	53,3	1931	46,7	4134	100,0

Методической основой настоящего исследования явился анализ данных, содержащихся в амбулаторных картах и историях болезни пациентов, наблюдавшихся и находившихся на лечении в НИИ проктологии. Судьба больных, переставших наблюдаться в институте, выяснялась с помощью рассылки анкет, вызовов пациентов на повторное обследование.

Причины смерти устанавливались на основании запросов ЗАГСов по месту жительства больных или протоколов аутопсий.

Исследования микроскопических изменений эпителия толстой кишки выполнялись с помощью специально разработанных методов хромоколоноскопии, колономикроскопии с 30-кратным увеличением и контактной колономикроскопии с увеличением 170 крат, включавших

комплекс дополнительных приемов и приспособлений. Изучение полученных результатов велось исключительно на основании фото-документации, а для их объективизации был применен морфометрический подход.

В общей сложности у наблюдавшихся больных проведено около 28000 колонофиброскопий и эндоскопических вмешательств, 270 хромо- и колономикроскопий, проведен морфометрический анализ около 4000 эндомикрослайдов. Полученные данные верифицированы результатами морфологических исследований препаратов, биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, данными аутопсий. Проведено также более 400 специальных морфологических исследований, включавших стереомикроскопию препаратов, специальные методы окраски препаратов, а также сканирующую электронную микроскопию.

Полученные результаты и их обсуждение.

1. Характер исходных изменений в толстой кишке в период начала наблюдения и количественная характеристика его результатов:

а) Результаты наблюдения за больными с мелкими неудалявшимися полипами.

Длительное наблюдение за 239 пациентами с неудалявшимися солитарными и множественными мелкими полипам в толстой кишке позволило установить, что у большинства из них – 185 (77,4%) существенных изменений не произошло; у 54 больных (22,6%) отмечены различные изменения, выразившиеся главным образом в появлении новых полипов, реже – в увеличении размеров ранее диагностированных аденом. Развитие рака в толстой кишке не отмечено ни у одного из этой группы больных.

б) Непосредственные результаты удаления полипов и результаты наблюдения за больными.

Результаты наблюдения за 2079 больными, у которых были удалены солитарные – 613 (29,5%) и множественные

полипы толстой кишки – 1466 (70,5%), как оказалось, в значительной мере зависели от характера исходных изменений. Всего у этих больных было удалено 7373 полипов различных анатомических типов, размеры которых чаще всего варьированы от 0,6 до 3,0 см. Из 3211, как правило, наиболее крупных полипов, извлеченных из просвета кишки для гистологического исследования, 2964 оказались доброкачественными, включая 458 с выраженными диспластическими изменениями эпителия и 247 полипов (у 232 больных) – с явлениями малигнизации. В процессе наблюдения у 1000 больных (46,1%) не выявлено существенных изменений в толстой кишке. Различные изменения обнаружены у 1079 больных (51,9%). Из них у 1021 – отмечен рост и рецидивирование полипов, которые наблюдались тем чаще, чем большее количество полипов было удалено, большими были их размеры и степень выраженности эпителиальной дисплазии; у 12 – произошла малигнизация рецидивных аденом; у 46 пациентов (2,2%) появление раковых опухолей не было результатом продолженного роста полипов.

Развитие рака в толстой кишке (в тех случаях, когда этот процесс трудно было связать с малигнизацией полипов) тем не менее чаще наблюдалось у больных после удаления крупных железисто-ворсинчатых и ворсинчатых аденом с умеренной дисплазией эпителия (4,0%) и малигнизированных полипов (4,7%), относительно реже после удаления мелких железистых полипов с умеренной (0,9%) и, как правило, крупных полипов с выраженной дисплазией эпителия (2,0%).

в) Характер исходных изменений в толстой кишке у оперированных по поводу рака и результаты наблюдения за этой группой больных.

Длительное наблюдение за 1816 больными, перенесшими различные виды операций по поводу рака толстой кишки, у которых в течение этого периода не было отмечено признаков генерализации процесса, позволило установить, что характер исходных изменений в толстой кишке не оказал

значительного влияния на процесс появления и роста (новых) метакронных опухолей. Большая часть больных – 1072 (59,0%) наблюдалась после операций по поводу рака прямой кишки, у 692 (38,1%) – рак локализовался в ободочной кишке и 52 пациента (2,9%) были оперированы по поводу синхронных первично-множественных раковых опухолей толстой кишки. У большинства пациентов раковые опухоли имели строение аденокарциномы: у 1441 (79,3%) – высоко- и умереннодифференцированной и у 222 (12,2%) – низкодифференцированной, другие морфологические формы рака отмечены у 8,5% больных. У 1167 больных (64,3%) раковые опухоли были солитарными, а у 609 (33,5%) – имелись также синхронные с раковыми опухолями солитарные и множественные аденомы, точные данные на момент операции отсутствовали только у 40 больных (2,2%). У 62 больных синхронные полипы были удалены вместе с резецированным сегментом кишки, а у 436 – солитарные и множественные полипы были удалены через колоноскоп одновременно с операцией.

Удалено было в общей сложности 1162 полипа у 479 больных. Морфологически исследовано 821 полипов: большая часть полипов – 734 (89,4%) отличалась умеренной дисплазией эпителия, в 71 – обнаружены выраженные диспластические изменения, 16 аденом у 15 больных имели признаки малигнизации. У 109 больных мелкие синхронные полипы не удалялись.

Из общего количества наблюдавшихся больных у 444 (24,5%) в толстой кишке существенных изменений не выявлено. У 1053 (58,0%) – отмечен рост и рецидивирование полипов, а у 93 больных (5,1%) произошло развитие (новых) метакронных раковых опухолей. Рост новых полипов чаще отмечался у больных с синхронными полипами (67,8%) по сравнению с больными, у которых раковые опухоли были солитарными (52,9%). Развитие метакронного рака также чаще отмечалось у больных, оперированных по поводу рака с

синхронными полипами (5,7%), по сравнению с теми, у которых полипы не сопутствовали раковым опухолям (4,6%). В обоих случаях указанные различия не были статистически достоверными. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о более частом развитии метакронных доброкачественных и злокачественных опухолей у больных, оперированных по поводу рака и синхронных полипов.

2. Результаты наблюдения за особенностями появления и роста полипов.

Предпринятое, ввиду отсутствия чётких критериев потенциальной злокачественности аденом, исследование динамических характеристик их появления и роста показало, что появление новых полипов является преобладающей по частоте формой роста полипов (80,6%) над рецидивированием (6,6%) и увеличением размеров ранее обнаруженных полипов (12,8%) независимо от их количества и локализации в толстой кишке. По мере увеличения сроков наблюдения и, соответственно, возраста больных увеличилось также относительное количество пациентов, у которых наблюдался рост полипов. В течение всего периода наблюдения у 1363 больных удалено в общей сложности 4587 полипов из всех отделов толстой кишки. Полипы размером более 1 см удалялись в 2 раза реже по сравнению с впервые выполненными вмешательствами при том, что наиболее крупные полипы чаще всего были рецидивными. Выраженная дисплазия эпителия в повторно удаленных полипах отмечена в 2,4% случаев, значительная часть которых представляла собой рецидивные аденомы. Малигнизированные полипы, выявленные в 1,2% наблюдений, в 13 из 14 случаев также были рецидивными. Эти данные позволяют безусловно подтвердить точку зрения о том, что периодическое удаление полипов в значительной мере способствует уменьшению их злокачественного потенциала, поскольку только в одном наблюдении вновь выявленное новообразование можно было отнести к разряду

малигнизированных аденом, равно как и к раку, содержащему в себе ткань аденомы.

Исследование процесса роста аденом, выполненное с ограничениями, обусловленными методикой наблюдения, показало, что относительная равномерность процесса роста полипов наблюдалась лишь у 6,3% больных. Неравномерный характер роста полипов отмечен у большинства больных (93,7%). Эти данные убедительно показали на условность подразделения аденом на медленно- и быстрорастущие. Вместе с тем, характер роста различных аденом даже у одних и тех же больных был различным. Установлено также, что относительно более или менее высокая скорость роста аденом отнюдь не коррелирована с соответственно большей или меньшей выраженностью диспластических изменений эпителия в этих аденомах.

Сопоставление характера клинических симптомов, встречавшихся у больных перед первым удалением полипов и в процессе наблюдения, показал, что имевшаяся до полипэктомии симптоматика практически не появлялась вновь у большинства больных, у которых отмечен рост метакронных полипов. Исключение составили больные с крупными рецидивными аденомами, которые периодически предъявляли жалобы на выделение слизи и крови.

Изучение характера роста полипов у больных, у которых произошло развитие рака в толстой кишке (72 наблюдения) показало, что в 30 наблюдениях (52,8%) отмечено ускорение роста полипов в период, предшествовавший развитию рака, у 14 больных (19,4%) ускорения роста полипов не отмечено, у 20 человек (27,8%) рост полипов в период появления раковых опухолей не наблюдался.

Весьма важными, на наш взгляд, оказались результаты нашего наблюдения, показавшие, что количество больных, у которых обнаружены новые полипы с выраженной дисплазией эпителия (28) или малигнизированные полипы (1), которые принято считать переходной формой между тубулярными

аденомами и раком, далеко не в полной мере соответствовало количеству больных (более 120 человек), у которых в короткие сроки произошло развитие инфильтративных раковых опухолей в толстой кишке. Эти данные ставят под сомнение универсальный характер процесса роста аденом с последующей их малигнизацией в отдалённые сроки как наиболее часто реализующийся механизм канцерогенеза в толстой кишке.

3. Результаты наблюдения за особенностями развития рака толстой кишки.

Клинико-эндоскопическая оценка обстоятельств, связанных с развитием рака толстой кишки у 139 больных, что составило 3,4% от общего количества наблюдавшихся больных, показала, что обнаружение раковых опухолей в большинстве случаев было неожиданным. Это послужило поводом для углублённого исследования обстоятельств развития рака. У 46 больных (2,2%) первичные раковые опухоли выявлены в различные сроки после удаления чаще всего доброкачественных аденом, у 93 пациентов из числа ранее оперированных по поводу рака (5,1%) диагностированы метакронные (новые) первично-множественные раковые опухоли. У 82,7% больных первичные раковые опухоли были выявлены в сроки, превышающие 1 год после операций или полипэктомии, а у меньшей, но всё же значительной части – (17,3%) в сроки до 1 года. Более часто развитие рака отмечено у больных после удаления полипов с выраженной дисплазией, а также малигнизированных полипов.

Изучение клинической симптоматики показало, что у 44,6% наблюдавшихся больных развитие рака не сопровождалось сколь-нибудь выраженными нарушениями общего самочувствия, у 39,6% больных различные нарушения появились менее, чем за 6 месяцев до обнаружения опухолей, а у 15,8% – имели большую продолжительность, но, как правило, не превышали 12 месяцев. Чаще всего больные жаловались на выделение крови из прямой кишки, другие изменения

самочувствия встречались относительно реже. Продолжительность и интенсивность клинических проявлений были тем больше, чем больше были размеры обнаруженных опухолей. Вместе с тем, несмотря на короткие интервалы между наблюдениями у 77,8% больных были выявлены запущенные формы рака. Эти данные указывают на высокие темпы развития рака толстой кишки в большинстве наблюдений, которые, по-видимому, не превышали 12 месяцев.

Ретроспективное изучение характера локальных изменений слизистой оболочки в зоне впоследствии выявленных раковых опухолей оказалось возможным лишь у 99 больных. У большей части из них – 46 (46,1%) на основании эндоскопических и рентгенологических данных видимой связи между развитием рака и предшествующими аденомами не установлено. У 26 пациентов (26,3%) отсутствие изменений (по данным рентгенологического исследования) на месте впоследствии диагностированных раковых опухолей не позволяет с достаточной достоверностью утверждать, что в каждом из этих наблюдений изменения эпителия на месте появления раковых опухолей действительно отсутствовали. Реже – в 27 наблюдениях (27,3%) раковые опухоли были обнаружены в области расположения аденом, а в 11 наблюдениях раковые опухоли появились в зоне расположения мелких полипов (менее 0,5 см), часть из которых имела строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез, остальные не отличались от них по визуальным признакам.

Фрагменты полиповидной ткани чаще обнаруживались в раковых опухолях, выявленных в области расположения полипов (25,9%) по сравнению с опухолями, появившимися на фоне макроскопически неизменённой слизистой оболочки (13%).

Полученные данные позволяют безусловно подтвердить концепцию поэтапного развития рака толстой кишки преимущественно из полипов лишь в 16,2% наших

наблюдений, однако, в большинстве случаев (83,3%) достаточно убедительных доказательств происхождения раковых опухолей из аденом получено не было. Неясной осталась также роль мелких аденом с умеренной дисплазией эпителия в развитии рака. Можно таким образом видеть, что высокие темпы развития рака и отсутствие практической возможности для предсказания сроков их появления, локализации и конкретных больных, у которых может произойти появление раковых опухолей, мы отметили в 83,8% наших наблюдений. В связи с этим, по-видимому, нет достаточных оснований надеяться на существенное снижение заболеваемости раком толстой кишки вследствие профилактического удаления полипов. Эта точка зрения также отчасти объясняется другими результатами нашего исследования. Так, в ряде случаев, полипы, достигнув достаточно крупных размеров, сохранили свою принадлежность к доброкачественным аденомам, в то же время обнаружение небольших новообразований, представляющих собой инфильтративные раковые опухоли, позволяет предполагать существенные качественные различия между развитием аденом и рака. Вероятно поэтому с помощью удаления аденом, как это было показано, нам не удалось предотвратить быстрого развития инфильтративных форм рака у значительного количества больных. В большей степени удалось уменьшить потенциальную злокачественность аденом. Эти данные косвенным образом указывают на высокую вероятность того, что несмотря на морфологическое сходство, существуют по крайней мере две разновидности рака толстой кишки, отличающихся характером предшествующих изменений, скоростью развития, потенциальной злокачественностью и, по-видимому, качественными особенностями механизма малигнизации эпителиальных клеток. Всё это не позволяет рассматривать большинство случаев развития рака в толстой кишке как итог эволюционных изменений в аденомах.

4. Результаты исследования микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки у больных с опухолями толстой кишки и в контрольной группе.

Проведение хромо- и колономикроскопии по разработанным методикам у 270 больных позволили дифференцировать и выявлять по характеру прижизненной окраски основные типы эпителиальных опухолей, гиперпластических полипов и микрообразований в слизистой оболочке толстой кишки. Оказалось, что ткань аденом и раковых опухолей плохо воспринимает прижизненную окраску, интенсивно окрашиваются гиперпластические полипы и микроскопические очаги гиперплазии.

Хромо- и колономикроскопия позволили установить, что эпителий толстой кишки имеет не единообразное, как это считалось ранее, а чаще мозаичное строение. Выделены три основные (наиболее часто встречающихся) разновидности клеточной архитектоники поверхностного эпителия толстой кишки.

Изучение структуры поверхностного эпителия опухолей и макроскопически неизменной слизистой оболочки позволило установить новую закономерность. Эта закономерность состоит в том, что различные разновидности клеточной архитектоники поверхностного эпителия соответствуют определенным морфологическим типам эпителиальных образований: так микроаденомы и тубулярные аденомы располагаются на эпителиальной поверхности I-го типа, гиперпластические очаги и полипы – на фоне эпителиальной поверхности II-го типа, раковые опухоли более чем в 90% наблюдений непосредственно соприкасаются с эпителиальной поверхностью III-го типа, несколько реже (до 70% наблюдений) это относится также к ворсинчатым опухолям.

Исследования различных возрастных групп больных позволили установить, что определенные изменения – такие как увеличение размеров полипов, а также увеличение их

количества происходят не только в самих эпителиальных образованиях, но и одновременно в соответствующих им эпителиальных поверхностях. Эти изменения эпителиальной архитектоники имеют диффузный характер и в определенной мере коррелировали с возрастом больных, что позволило связать их с процессами старения эпителия толстой кишки.

Полученные нами данные позволили также установить, что III-ий тип (разновидность) строения эпителиальной поверхности представляет собой диффузную гиперплазию слизистой оболочки, имеющую существенные эндомикроскопические и морфологические отличия от очаговой гиперплазии. Она характеризуется, как правило, большой распространенностью, занимая значительные по площади участки эпителия, что дало нам возможность отнести ее к диффузному типу. Эндоскопически такая эпителиальная поверхность выглядит сморщенной, сосудистый рисунок дифференцируется плохо, что часто ошибочно расценивается эндоскопистами как воспалительные изменения. Распространенность диффузной гиперплазии слизистой оболочки изучена в толстой кишке по результатам специального обследования 160 больных с различными опухолями и контрольной группы, относящихся к различным возрастным категориям. Результаты этого исследования дают основание полагать, что происходящие в гиперплазированной слизистой оболочке сложные изменения связаны с опухолевым процессом.

Анализ результатов эндоскопических, эндомикроскопических и морфологических исследований микрообразований, диффузной гиперплазии, а также данных об особенностях клеточной кинетики позволил нам предположить, что появление раковых опухолей, происхождение которых оказалось невозможным связать с достаточно крупными длительно существующими аденомами, может быть обусловлено нарушением нормальных межклеточных взаимодействий в слизистой оболочке, приводящих к

характерным для рака изменениям генома эпителиальных клеток.

С целью дополнительного изучения данных колономикроскопии и более точного установления изменений в эпителии, предшествующих появлению опухолей, нами проанализированы результаты наблюдения в сроки от 5 до 8 лет за 105 больными после проведения у них колономикроскопии. Эта группа больных включала 59 человек, оперированных по поводу рака, у которых не был резецирован сегмент кишки, исследованный с помощью колономикроскопа, 26 больных после эндоскопического удаления полипов и 20 пациентов контрольной группы, у которых не было макроскопических изменений в толстой кишке. У большинства больных – 78 (74,3%) каких-либо макроскопических изменений выявлено не было, а у 27 человек (25,7%) отмечен рост опухолей. У 24 больных наблюдался рост полипов, в том числе у 19 пациентов, оперированных по поводу рака, у 2 – после эндоскопической полипэктомии и у 3 в контрольной группе. У 3 больных, оперированных по поводу рака, произошло развитие метакронных первично-множественных раковых опухолей в оставшихся отделах кишки.

Исходные изменения в эпителии исследованного эндомикроскопически сегмента дистальной части сигмовидной кишки, включавшие полипы, микрообразования, а также типы строения эпителиальной поверхности были сопоставлены с характером изменений, возникших в процессе наблюдения в пределах этого сегмента кишки. Почти в половине наблюдений (6 из 13) появлению аденом предшествовало обнаружение микроаденом при эндомикроскопии, располагавшихся на соответствующей эпителиальной поверхности (I тип); в 1 из 3 наблюдений появлению гиперпластических полипов предшествовали микроскопические аденомы и очаги гиперплазии, строения эпителия (I и II). В остальных наблюдениях появление аденом (7) и гиперпластических полипов было связано только с выявлением соответствующих

типов эпителиальной поверхности, которые чаще имели комбинированный характер в пределах эндомикроскопически исследованных сегментов кишки. У большинства больных (12 из 18) после обнаружения микроаденом полипы впоследствии не выявлены. Появление гиперпластических полипов отмечено только в 1 из 16 случаев обнаружения микроскопических очагов гиперплазии.

В 16,2% наблюдений развитие рака толстой кишки произошло на месте рецидивных аденом, как правило, по мере длительного нарастания эпителиальной дисплазии. Нам не удалось получить достоверных данных о развитии раковых опухолей, происхождение которых не было связано с рецидивными аденомами (83,9%), на месте ранее обнаруженных очаговых изменений в слизистой оболочке – микроаденом и очагов гиперплазии. Развитию рака в области эндомикроскопически исследованных сегментов кишки в обоих (2) наблюдениях предшествовала умеренно выраженная диффузная гиперплазия эпителия слизистой оболочки: в одном из них вся поверхность слизистой оболочки была гиперплазирована, в другом – в комбинации с другими типами строения эпителия (I и II). В последнем наблюдении не удалось достоверно связать развитие рака именно с диффузной гиперплазией. В то же время непосредственное соприкосновение участка диффузно гиперплазированной слизистой оболочки с развившейся раковой опухолью как будто подтверждает связь между гиперплазией и развитием рака в этом наблюдении. Вместе с тем, обнаружение небольших тубулярных и железисто-ворсинчатых аденом с умеренной дисплазией эпителия незадолго (за 3,5 месяца) до появления раковых опухолей указывает со значительной степенью вероятности на то, что процесс развития раковых опухолей проходил с участием как диффузной гиперплазии, так и аденом. Это предположение основано на том, что как мелкие аденомы, так и диффузная гиперплазия сами по себе едва ли могут всерьез считаться источником развития рака в значительном

количестве случаев из-за отсутствия в каждом из этих типов изменений слизистой оболочки выраженных диспластических изменений.

Большая часть наблюдений быстрого развития рака также даёт определенные основания именно для такой трактовки причин его появления, поскольку раковые опухоли, как мы в этом могли убедиться, часто содержали ткань аденомы и имели непосредственное соприкосновение с участками диффузной гиперплазии эпителия. Эти данные отчасти подтверждены результатами исследования распространенности диффузной гиперплазии. Из 40 больных с инфильтративными раковыми опухолями толстой кишки такое соприкосновение отмечено в 38 случаях (95%). С другой стороны, характер локализации участков диффузной гиперплазии слизистой оболочки в значительной мере совпадает с характером локализации раковых опухолей.

Совершенно очевидно, что такую трактовку событий в большей части наблюдавшихся нами случаев развития раковых опухолей толстой кишки, появление которых не было связано с предшествовавшими аденомами, следует считать гипотетической. Вместе с тем, необходимо наряду с общеизвестными аргументами, определяющими в настоящее время отношение к процессу развития рака в толстой кишке, принять во внимание целый ряд вновь выявленных обстоятельств, которые могли бы в определенной мере подтвердить эту гипотезу:

а) как показал анализ клинических наблюдений, большинство аденом, даже достигая значительных размеров, сохраняют все признаки доброкачественных опухолей. В то же время появление в течение таких же сроков инфильтративных раковых опухолей небольшого размера, содержащих в себе фрагменты полиповидной ткани, дает основание полагать, что различия между ростом аденом и развитием рака обусловлены отнюдь не только различной скоростью эволюции аденом, как это считалось до настоящего времени. Более вероятным, с

учетом результатов наблюдения, выглядит положение о том, что аденомы даже небольшого размера могут быть компонентом, способствующим инициации рака в толстой кишке;

б) выявленное соответствие между строением эпителиальной поверхности и морфологическими типами микрообразований, полипов и опухолей толстой кишки, а также синхронный характер изменений в каждом типе эпителиальной поверхности вместе с располагающимися в их пределах опухолями по мере увеличения возраста больных и активизации роста этих опухолей, вероятнее всего указывает на относительно независимые рост и развитие различных морфологических типов опухолей. Менее вероятной в связи с этим выглядит современная концепция поэтапного превращения опухолей из одного морфологического типа в другой, несмотря на то, что существование опухолей, имеющих комбинированное строение, убедительно доказано;

в) отмечена высокая степень совпадения между распространением раковых опухолей в области складок и физиологических сфинктеров, по отделам кишки и диффузной гиперплазии слизистой оболочки толстой кишки, что дает основание предполагать тесную взаимосвязь между диффузными гиперпластическими изменениями и развитием рака;

г) кроме того, наши данные показали, что появление рака напоминает появление аденомы, а распространение подобно распространению диффузной гиперплазии, т.е. раковые опухоли стремятся к циркулярному охвату кишечной стенки в области складок, обнаруживая таким образом признаки, характерные как для аденом, так и для диффузной гиперплазии;

д) выявленные разнообразные изменения в эпителии приводят, как мы это показали, к особому рода нарушениям клеточной кинетики в поверхностном эпителии слизистой оболочки, в особенности между аденомами и диффузной гиперплазией. Такие процессы должны в ряде случаев

приводить к нарушениям нормальных межклеточных взаимодействий в эпителии, которые при определенных обстоятельствах вероятно могут привести к характерным для рака повреждениям генома одновременно в большом количестве эпителиальных клеток. Как это можно реально наблюдать, раковые опухоли толстой кишки отличаются полиморфизмом клеток и состоят из большого количества клеточных клонов. Это, по-видимому, может быть вызвано не только патологическими митозами, но также и одновременным формированием множества клонов в момент инициации опухолей.

Одностороннее рассмотрение фактов, указывающих на вероятность инициации рака толстой кишки в значительной части наблюдений при участии гиперпластического и диспластического эпителия, не способствовало бы объективности проведенного нами анализа. В связи с этим мы также сочли целесообразным перечислить те данные наших наблюдений, которые могут противоречить этой гипотезе. Среди таковых в первую очередь необходимо указать:

а) на отсутствие полиповидной ткани в значительной части опухолей, развитие которых не было связано с крупными аденомами;

б) определенные сомнения в возможностях инициации рака посредством предполагаемого механизма вызывает тот факт, что микроаденомы и аденомы небольшого размера практически не встречаются в пределах диффузно-гиперплазированной эпителиальной поверхности, лишь аденомы размерами более 1 см иногда соприкасаются с участками гиперплазии диффузного типа;

в) как мы уже указывали ранее, наличие или отсутствие полиповидной ткани в раковых опухолях не является убедительным свидетельством происхождения их из аденом или макроскопически неизмененного эпителия;

г) кроме того, диффузная гиперплазия не сопутствовала всем, без исключения опухолям толстой кишки; нет

возможности также утверждать на основании наших наблюдений, что диффузная гиперплазия предшествовала развитию всех раковых опухолей. С другой стороны, учитывая характер изменений эпителия при диффузной гиперплазии, нельзя также полностью исключить возможность развития рака на ее фоне. Реализацию такой схемы трудно, однако, признать достаточно вероятной, так как данные наблюдения свидетельствуют о том, что развитию рака в большинстве случаев предшествовала лишь умеренная диффузная гиперплазия эпителия.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что каждый из приведенных нами аргументов, как в поддержку точки зрения о возможности инициации раковых опухолей при участии гиперпластического и диспластического эпителия, так и против нее, носят косвенный характер и могут быть оспорены равно как и аргументы, выдвигавшиеся основоположниками концепции поэтапного развития рака преимущественно из аденом или развития рака "de novo". Вместе с тем с помощью именно этой гипотезы оказалось гораздо легче объяснить всё многообразие обстоятельств, сопутствовавших развитию рака толстой кишки, не только по материалам большей части наших наблюдений, но и по данным литературы, сколь ни противоречивыми они подчас могли бы показаться.

Подводя итоги нашей работы, кажется также вполне уместным пояснить, что выдвинутая нами гипотеза может оказаться наиболее полезной лишь в том случае, если для её подтверждения удастся найти прямые доказательства, поиск которых вероятнее всего может быть осуществлен путем кооперированных эндоскопических и генетических исследований. Если предложенная нами трактовка событий при развитии опухолей толстой кишки не найдет в будущем подтверждения или окажется опровергнутой, мы тем не менее искренне надеемся на то, что полученные в процессе наших исследований данные окажутся полезными для специалистов, работающих над этой проблемой.

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинико-эндоскопического наблюдения, проведенного в соответствии с принципами современной деонтологии у 4134 больных с эпителиальными новообразованиями толстой кишки в сроки до 15 лет, подтверждают необходимость периодического обследования пациентов этой категории.

2. Наблюдение за 239 пациентами с мелкими (до 0,5 см) солитарными и множественными полипами показало, что у большинства из них (77,4%) существенных изменений в состоянии полипов и слизистой оболочки толстой кишки не происходит.

3. Рост и рецидивирование полипов при наблюдении за 2079 пациентами после эндоскопической полипэктомии отмечен в 49,7% случаев, в том числе у 0,6% из них произошла малигнизация рецидивных аденом; у 2,2% пациентов развитие рака по визуальным данным не было связано с продолженным ростом полипов; у 48,1% больных рост новообразований не зафиксирован.

4. Результаты наблюдения за 1816 больными, оперированными по поводу рака толстой кишки, показала, что у 58,0% из них отмечен рост и рецидивирование полипов, у 5,1% – произошло развитие метакронных первично-множественных раковых опухолей.

5. Все наблюдавшиеся формы роста полипов: появление новых аденом, увеличение размеров ранее выявленных полипов и рецидивирование отличаются неравномерностью; появление новых полипов оказалось преобладающей по частоте (80,6%) формой роста полипов. Активизация роста полипов может указывать на повышенную вероятность развития рака толстой кишки.

6. При периодическом удалении полипов из толстой кишки наблюдается значительное уменьшение степени диспластических изменений во вновь выявляемых аденомах,

что указывает на высокую эффективность эндоскопической полипэктомии в предупреждении развития рака из крупных аденом.

7. У 83,8% больных развитие инфильтративных раковых опухолей произошло несмотря на периодическое удаление всех полипов, что не соответствует точке зрения о преимущественном происхождении рака из крупных аденом.

8. Большинство полипов, даже по мере достижения значительных размеров являются относительно доброкачественными аденомами. В то же время появление в сроки около 1 года инфильтративных раковых опухолей без предшествовавших крупных аденом позволяет предполагать, что такие опухоли возникают в связи с альтернативными механизмами бластомогенеза.

9. С помощью прижизненной хромо- и колономикроскопии выявлено три основных типа клеточной архитектоники эпителия, отличающихся расположением, количеством и характером прижизненной окраски колоноцитов, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение. При этом различные морфологические типы эпителиальных новообразований: тубулярные аденомы, гиперпластические полипы и раковые опухоли располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.

10. Выявлена диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена гистологическая и электронномикроскопическая идентификация гиперплазии этого типа. Это дало возможность рассматривать диффузную гиперплазию как один из факторов способных влиять на возможность развития рака.

11. Появлению раковых опухолей часто предшествует умеренная диффузная гиперплазия слизистой оболочки без очаговых изменений, в ряде случаев в комбинации с другими типами клеточной архитектоники эпителиальной поверхности.

На фоне гиперплазированного эпителия иногда за 3-3.5 месяца до обнаружения рака выявляются мелкие аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез, что позволяет предположить соучастие этих структур в развитии рака. Эти данные не совпадают с точкой зрения о возможности возникновения рака на неизменённой слизистой оболочке.

12. Появление аденом, в особенности быстрорастущих, на фоне гиперплазированного эпителия следует считать потенциально более опасным с точки зрения возможности развития рака в сравнении с аденомами, располагающимися на характерной для этого типа новообразований эпителиальной поверхности.

13. У большинства больных появление инфильтративных раковых опухолей проходит практически бессимптомно. При наличии клинических проявлений, среди которых преобладают выделения крови и слизи, их продолжительность не превышает 6-8 месяцев и, по-видимому, соответствует срокам развития рака. Эти данные противоречат представлениям о преимущественно медленных темпах развития раковых опухолей толстой кишки.

СПИСОК

научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин, Л.Л. Капуллер. Прижизненная микроскопия кишки. // Клин. мед., 1982. – №6. – С. 70-72.
2. С.Л. Ханкин, Т.П. Горбешко, М.В. Беляев. Об особенностях витальной окраски опухолей и гиперпластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки. // Клин. мед., 1982. – №8. – С. 88-91.
3. С.Л. Ханкин, М.В. Беляев, Т.П. Горбешко. Контактная эндомикроскопия с большим увеличением. // Клин. мед., 1984. – №1. – С. 126-130.
4. С.Л. Ханкин, М.В. Беляев, Т.П. Горбешко. Микрообразования в толстой кишке. // Пробл. Проктологии, вып. 5. – М. – 1984. – С. 106-108.
5. С.Л. Ханкин. Новые методы эндоскопических исследований в диагностике заболеваний толстой кишки. // Комс. Правда, 29 октября, 1985. Премия ленинского комсомола в области науки.
6. Л.Л. Капуллер, Т.П. Горбешко, С.Л. Ханкин, М.В. Беляев. Морфологические особенности микроскопии слизистой оболочки толстой кишки. // Тез. докл. Всесоюзн. конф. «Хирургическая реабилитация больных, оперированных на толстой кишке, вопросы диспансеризации», 22-23 мая 1985. – С. 181-182.
7. С.Л. Ханкин, М.В. Беляев. Микрообразования в толстой кишке. // Там же. Вопросы реабилитации, 1985. – С. 219-220.
8. С.Л. Ханкин, М.В. Беляев. Эндоскопическая микроскопия органов желудочно-кишечного тракта. // Тез. Всесоюзн. конф. «Перспективные направления развития медицинского приборостроения». – М. – ноябрь 1986. – С. 85.

9. В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин. Принципы трактовки результатов колономикроскопии с большим увеличением. // Тез. I Республ. научн.-практ. конф. по эндоскопии. Кишинёв, ноябрь 1986. – С. 268.
10. В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин, Л.Л. Капуллер, Т.П. Горбешко, М.В. Беляев. Эндоскопическая микроскопия в изучении новообразований толстой кишки. // Тез. докл. Межтерр. научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы лечения больных заболеваниями толстой кишки». Железноводск, 2-3 октября 1986. – С. 20.
11. С.Л. Ханкин, А.Н. Кузнецов. Клинико-эндоскопическое изучение некоторых особенностей морфогенеза метакронного рака толстой кишки. // Пробл. Проктологии. – М. – вып. 9. – С. 140-143.
12. В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин, Л.Л. Капуллер. Эндомикроскопическая характеристика поверхностного эпителия у больных с опухолями толстой кишки. // Вопр. Онкологии. – 1986. – т. XXXIV. – №1. – С. 46-50.
13. Л.Л. Капуллер, В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин и др. Гиперпластические изменения в слизистой оболочке при раке толстой кишки. // Архив. патол. – 1991. – №4. – С. 92-95.
14. В.П. Стрекаловский, С.Л. Ханкин, А.Н. Кузнецов. О развитии метакронных раковых опухолей толстой кишки. // Клин. мед., 1990. – №1. – С. 95-99.
15. S.L. Khankin, V.P. Strekalovsky. Endoscopic investigation of microneoplasms of yte colon. // XII International Congress of Gastroenterology, Lisboa. – 1984. – p. 785.
16. V.P. Strekalovsky, S.L. Khankin, T.P. Gorbeshko, M.V. Belajev. Endoscopic microscopy of the colon. // Endoscopy. – 1984. – 16. – p. 179-181.
17. S.L. Khankin, V.P. Strekalovsky. Principles of interpretation of colonomicroscopy with great magnification. // Abstr. of 8-th Gastroenterology congress 6-th Digestive Endoscopy

- congress Sao Paulo, Brasil, Sept., 7-12 1986, 4958, abstr. 1969.
18. V.D. Fedorov, S.L. Khankin. Clinical and endoscopic Study of some features of morphogenesis of colonic metachronous cancer. // Math. of 35-th Convention of Japan Gastroent. Endoscopy Society, Tokyo, 26-th, may, 1988, p. 108.
 19. V.P. Strekalovsky, S.L. Khankin, L.L. Kapuller. Microendoscopic features of the surface epithelium in patients with colonic tumors. // Endoscopy, 1989, 21, 2, 75-78.
 20. S.L. Khankin. Endomicroscopic evaluation of interactions between focal and diffuse changes in the colonic mucosa. // World Congress of Gastroenterology, Sydney, Australia, 26-31 Aug 1990, Abstr Book 2, p. 759.