BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-13-28

Colorectal and Stomach Cancer, a New Look at the Features of Morphogenesis*

S.L. Khankin[1], V.S. Rubtsov[2], A.M. Napsheva[3]

[1] LLC "Professional", (14, Flotskaya St., Moscow, 125565, Russia)

[2] LLC "Med. Di Center (26, M. Gorky St., Engels, 413100, Russia)

[3] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

For citation: Khankin S.L., Rubtsov V.S., Napsheva A.M. Colorectal and Stomach Cancer, a New Look at the Features of Morphogenesis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2025;(3): 13–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-13-28

✉ *Corresponding author:*
Sergey L. Khankin
dr.khankin@gmail.com

Sergey L. Khankin, Honored Doctor of the RF, Doctor of Med. Sci.; *Scopus Author ID: 57215943858*
Vladimir S. Rutszov, MD, Cand. of Med. Sci.; *ORCID: 0009–0007–3209–4426*, *Scopus Author ID: 8933355700*, *Researcher ID: MXJ-9861–2025*
Aneta M. Napsheva, MD, Cand. of Med. Sci., Position of associate Professor at The Department of Pathology; *Scopus Author ID: 57204209437*

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–V).

Purpose of the study: to determine the reasons for the increase in the incidence of colon and stomach cancer, as well as the insufficient effectiveness of colon cancer screening and prevention programs.

Material and methods of research: clinical and endoscopic, most often annual studies of the colon in 4134 patients over a 15-year period with morphological assessment of the changes detected (more than 11,000 preparations); the method of esophagogastroduodenoscopy with biopsy of gastric tumors (113 studies); special methods of morphological studies, including electron microscopy, detection of hybrid cells; methods of vital chromo- and colonomicroscopy, including for prospective study of the structure of the mucous membrane in the zone of probable development of cancerous tumors during subsequent observations; the method of gastromicroscopy; a laboratory method for studying the concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in homogenates of tissues of the mucous membrane and cancerous tumors.

Research results: annual dynamic observations of patients for 15 years showed that development of sporadic cancer in the colon occurred in 3.4% of patients. In most of them (83.8%) cancer tumors appeared during annual intervals between observations without any visible connection with previous adenomas; we stated the absence of practical possibility to predict timing and localization of development of cancer tumors in them. Tumors with high growth rates appeared on the border between the epithelial surface with signs of moderate diffuse hyperplasia (DH) and the epithelial surface of small adenomas (A) with moderate dysplasia of gland epithelium. It was established that in cases of rapid development of cancer adenoma and carcinoma are not consecutive stages of malignancy, but on the contrary – a synchronous process. This type of cancer tumors develops as a result of fusion (hybridization) of cells of hyperplastic epithelium and epithelium of adenomas. A more pronounced increase in the concentration of CEA in tumors compared to the surrounding mucous membrane confirmed the embryonic origin of tumors of this type. Cells with morphological features of hybrids were also found in gastric cancer tumors.

Conclusion: A pathoembryonic theory is presented with a complete cycle of morphological changes, including the diversity of the structure of the surface epithelium in the colon and the discovery of hybridization of cells from adjacent differently structured epithelia as a biological mechanism leading to the initiation of cancer with high growth rates (similar changes were found in gastric tumors). It is also shown that tumors with slow growth rates in the colon are formed mainly from previous adenomas as they recur and the degree of dysplasia of the glandular epithelium increases in them in accordance with the generally accepted views on the process of carcinogenesis in the colon. Known promoters of hybridization of epithelial somatic cells include polyethylene glycol, which is widely used in medicine, as well as in the food industry; there is reason to believe that a significant part of such substances (fusogens) have not been identified to date. A number of signs suggest that hybrid cells also play a significant role in the metastatic process.

EDN: NTSKVZ

Keywords: Colorectal cancer, gastric cancer, colon adenoma, diffuse hyperplasia of the colon mucosa, carcinogenesis, tumor morphogenesis, biological mechanism of malignancy, chromoscopy, colonomicroscopy, gastromicroscopy, somatic cell hybridization, pathoembryonic theory.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-13-28

Рак толстой кишки и желудка, новый взгляд на особенности морфогенеза*

Ханкин С.Л.[1], Рубцов В.С.[2], Напшева А.М.[3]

[1] ООО «Профессионал», (ул. Флотская, д. 14, г. Москва, 125565, Россия)

[2] ООО «Мед. Di центр», (ул. М. Горького, д. 26, г. Энгельс, 413100, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)

Для цитирования: Ханкин С.Л., Рубцов В.С., Напшева А.М. Рак толстой кишки и желудка, новый взгляд на особенности морфогенеза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2025;(3): 13–28 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-13-28

✉ *Для переписки:*
Ханкин Сергей Леонидович
dr.khankin@gmail.com

Ханкин Сергей Леонидович, заслуженный врач РФ, д.м.н., консультант
Рубцов Владимир Спартакович, врач-эндоскопист, к.м.н.
Напшева Анета Мухамедовна, врач-патолог, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I–V).

Резюме

Цель исследования: выяснение причин роста показателей заболеваемости раком толстой кишки и желудка, а, также, недостаточной эффективности программ по скринингу и профилактике рака толстой кишки.

Материалы и методы исследования: клинико-эндоскопические, чаще ежегодные исследования толстой кишки у 4134 пациентов в течение 15-летнего периода времени с морфологической оценкой обнаруженных изменений (более 11 000 препаратов); метод эзофагогастродуоденоскопии с биопсированием опухолей желудка (113 исследований); специальные методы морфологических исследований, включая электронную микроскопию, обнаружение клеток-гибридов; методы прижизненной хромо- и колономикроскопии в том числе и для проспективного изучения строения слизистой оболочки в зоне последующего вероятного развития раковых опухолей; метод гастромикроскопии; метод исследования концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) в гомогенатах тканей.

Результаты исследований: динамические наблюдения за пациентами показали, что развитие спорадического рака в толстой кишке произошло у 3,4% пациентов. У большинства из них (83,8%) раковые опухоли появились в течение годичных интервалов между наблюдениями без видимой связи с предшествовавшими аденомами; мы констатировали у них отсутствие практической возможности для предсказания сроков и локализации развития раковых опухолей. Опухоли с высокими темпами роста развиваются вследствие слияния (гибридизации) клеток диффузно гиперплазированного эпителия (ДГ) и эпителия аденом (А). Установлено, что в случаях быстрого развития рака аденома и карцинома не являются последовательными стадиями малигнизации, а напротив – синхронным процессом; по сути дела, речь идёт о механизме развития рака, который было принято квалифицировать как "de novo". Более выраженное увеличение концентрации РЭА в опухолях, по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, подтвердило эмбриональное происхождение опухолей такого типа.

Заключение: Представлена патоэмбриональная теория канцерогенеза в толстой кишке, в которой описаны все стадии морфологических изменений в эпителии, включая гибридизацию клеток, высокие темпы развития рака и локализацию опухолей (аналогичные изменения обнаружены и в опухолях желудка). Показано также, что опухоли с медленными темпами роста в толстой кишке формируются преимущественно из аденом по мере их рецидивирования и нарастания в них степени дисплазии эпителия желез. К известным промоутерам гибридизации эпителиальных соматических клеток относят полиэтиленгликоль, который широко используется в медицине, а также в пищевой промышленности; есть основания полагать, что значительная часть подобных веществ (фузогенов) до настоящего времени не идентифицированы. По ряду признаков можно предполагать, что клетки-гибриды играют, также, значительную роль в процессе метастазирования.

Ключевые слова: Рак толстой кишки, рак желудка, аденома толстой кишки, диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, канцерогенез, морфогенез опухолей, биологический механизм малигнизации, хромоскопия, колономикроскопия, гастромикроскопия, гибридизация соматических клеток, патоэмбриональная теория

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Introduction

The study of the mechanisms of cancer development is a central focus of many specialties. Currently, the study of precancerous abnormalities in DNA structure – mutations – stands out among them. The accumulation of mutations, according to most authors, gradually and over time leads to precancerous conditions with subsequent transformation of individual cells and initiation of tumor growth [1, 2].

Based on these views, concepts were formed according to which the basis of secondary cancer prevention is the diagnosis of precancerous conditions and, most often, their endoscopic surgical treatment, if this concerns the colon and stomach. Endoscopic observation, according to the majority of authors [3, 4], plays a leading role in preventing the emergence and development of cancerous tumors.

Observations conducted in recent years have shown that theoretical concepts do not fully correspond to reality. The main discrepancy is the high rate of cancer development in a significant proportion of patients in the colon [5] and stomach [6]. Therefore, is seems quite fair to believe that this is the reason why the use of colon and stomach cancer screening and prevention programs has not yet yielded the desired results. Thus, the implementation of active comprehensive measures within the framework of national programs, covering a significant portion of the population aged 45 to 75 years (USA, Japan), for endoscopic detection and removal of formations that are considered precancerous, should have radically reduced cancer incidence rates to 5–8%. Instead, there is an insignificant, within 10%, decrease in incidence rates as a result of polyp removal. A significant increase in colon and stomach cancer incidence rates is also predicted in these countries by 2050.

All of the above determines the relevance of this study.

The article consists of two parts.

Part one is devoted to a brief description of clinical and endoscopic observations of 4134 patients aged 16 to 86 years over a 15-year period from 1975 to 1989; detailed data are presented in the dissertation of S.L. Khankin [8]. The study was conducted at the Research Institute of Proctology of the Ministry of Health of the RSFSR. These data, despite their publication more than 30 years ago and later, as it turned out, fully retain their relevance.

Part two: this section presents data from special methods for studying the morphogenesis of colon and stomach cancer, conducted at the Medical Di Center, Engels and the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky from 2022 to 2024.

Введение

Исследованиям механизмов возникновения раковых опухолей посвящено центральное место в рамках многих специальностей. В настоящее время среди них выделяются исследования предраковых нарушений в структуре ДНК – мутации. Накопление мутаций по мнению большинства авторов поэтапно и с течением времени приводят к предраковым состояниям с последующей трансформацией отдельных клеток и инициации опухолевого роста [1, 2].

На основе этих взглядов, были сформированы концепции, согласно которым, основой вторичной профилактики рака является диагностика предраковых состояний и их, чаще всего, эндоскопическое оперативное лечение, если это касается толстой кишки и желудка. Эндоскопическое наблюдение, по единодушному мнению авторов [3, 4], играет ведущую роль в предотвращении появления и развития раковых опухолей.

Наблюдения, проведенные в последние годы, показали неполное соответствие теоретических представлений с реалиями. Главным несоответствием можно назвать высокие темпы развития рака у значительной части пациентов в толстой кишке [5] и в желудке [6]. Есть основания полагать, что именно по этой причине применение программ по скринингу и профилактике рака толстой кишки и желудка до настоящего времени не дает желаемых результатов. Так, реализация активных комплексных мероприятий в рамках национальных программ, с охватом значительной части населения в возрасте от 45 до 75 лет (США, Япония), по эндоскопическому выявлению и удалению образований, которые считаются предраковыми, должны была бы радикально снизить показатели заболеваемости раком до 5–8%. Вместо этого, наблюдается незначительное, в пределах 10% снижение показателей заболеваемости, как результат удаления полипов. Прогнозируется также значительный рост показателей заболеваемости раком толстой кишки и желудка в этих станах к 2050 году.

Все вышеизложенное обусловливает актуальность настоящего исследования.

Статья состоит из двух частей.

Первая часть посвящена краткому описанию клинико-эндоскопических наблюдений за 4134 пациентами в возрасте от 16 до 86 лет в течение 15-летнего периода времени с 1975 по 1989 годы; подробные данные представлены в диссертации С.Л. Ханкина [8]. Исследование проводилось в НИИ проктологии МЗ РСФСР. Эти данные, несмотря на их опубликование более 30 лет тому назад и позднее, как оказалось, в полной мере сохраняют актуальность.

Вторая часть: в этом разделе, приведены данные специальных методов изучения морфогенеза рака толстой кишки и желудка, проводившиеся в Медицинском Di центре, г. Энгельса и Саратовском Гос. Мед. Университете им. В.И. Разумовского с 2022 по 2024 годы.

Material and research methods

1. Endoscopic, usually annual, examinations of the colon with examination of all its sections in 4134 patients over a 15-year period with morphological assessment of the detected changes (a total of about 11,000 preparations).
2. Esophagogastroduodenoscopy method for biopsy of the gastric mucosa and cancerous tumors (113 studies in total).
3. Special methods of morphological studies of colon and stomach preparations: mucus staining, electron microscopy for studying the surface epithelium of the colon, methods for detecting hybrid cells in preparations of the mucous membrane and cancerous tumors of the colon and stomach.
4. A special cytological method for studying whole imprints from the surface epithelium of crypts without damaging its structure (21 studies were conducted).
5. Methods of vital chromo- and colonomicroscopy with magnification from 30 to 170 times for examination of the mucous membrane and various formations in the large intestine (a total of about 717 studies). The method envisaged, in particular, a detailed examination of the mucous membrane using a colonomicroscope in the most convenient zone for this in the proximal part of the rectum and the distal part of the sigmoid colon along 4–5 haustra. The aim of the study was a prospective study of the structural features of the mucous membrane and the probable, during subsequent observations, growth in this zone of neoplasms, especially cancer, the frequency of which in this segment of the intestine is significant.
6. Gastromicroscopy method with magnification up to 30x for describing diffuse hyperplasia of the gastric mucosa.
7. Laboratory method for studying the concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in homogenates of the mucous membrane and tissues of cancerous tumors: 40 studies were conducted on 20 patients.

Part I

The results of long-term observation of patients with small, unremovable polyps who underwent endoscopic polypectomy and radical surgery for colon cancer are presented.

When discussing the results of these observations, it is necessary to emphasize that such observations are limited by strict frameworks determined by generally accepted deontological and oncological principles, which do not allow, in particular, to trace all stages of polyp growth, including their malignancy. When these standards are observed, only those processes are available for endoscopic observation that are not accompanied, according to modern concepts, by danger to the life and health of patients!

It should be noted that the changes discovered during the observation were very complex and diverse, which limits the possibility of their detailed

Материалы и методы исследования

1. Эндоскопические, чаще ежегодные, исследования толстой кишки с осмотром всех её отделов у 4134 пациентов в течение 15-летнего периода времени с морфологической оценкой обнаруженных изменений (всего около 11000 препаратов).
2. Метод эзофагогастродуоденоскопии для биопсирования слизистой оболочки и раковых опухолей желудка (всего 113 исследований).
3. Специальные методы морфологических исследований препаратов толстой кишки и желудка: окраска на слизь, электронная микроскопия для изучения поверхностного эпителия толстой кишки, методы обнаружения клеток-гибридов в препаратах слизистой оболочки и раковых опухолей толстой кишки и желудка.
4. Специальный цитологический метод исследования цельных отпечатков с поверхностного эпителия крипт без нарушения его структуры (проведено 21 исследование).
5. Методы прижизненной хромо- и колономикроскопии с увеличением от 30-ти до 170 крат для исследования слизистой оболочки и различных образований в толстой кишке (всего около 717 исследований). Метод предусматривал, в частности, детальный осмотр слизистой оболочки с помощью колономикроскопа в наиболее удобной для этого зоне в проксимальной части прямой кишки и дистальной части сигмовидной кишки на протяжении 4–5 гаустр. Целью исследования было проспективное изучение особенностей строения слизистой оболочки и вероятного, при последующих наблюдениях, роста в этой зоне новообразований, в особенности – рака, частота появления которых в этом сегменте кишки значительна.
6. Метод гастромикроскопии с увеличением до 30 крат для описания диффузной гиперплазии слизистой оболочки желудка.
7. Лабораторный метод исследования концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) в гомогенатах слизистой оболочки и тканях раковых опухолей: у 20 пациентов проведено 40 исследований.

Часть I

Представлены результаты длительного наблюдения за пациентами с мелкими неудалявшимися полипами, перенесшими эндоскопическую полипэктомию и радикально оперированными по поводу рака толстой кишки.

При обсуждении результатов этих наблюдений необходимо подчеркнуть, что такие наблюдения ограничены жесткими рамками, обусловленными общепринятыми деонтологическими и онкологическими принципами, которые не позволяют, в частности, проследить все стадии роста полипов, включая их малигнизацию. При соблюдении этих норм, эндоскопическому наблюдению доступны лишь такие процессы, которые не сопровождаются, по современным представлениям, опасностью для жизни и здоровья пациентов!

Необходимо отметить, что изменения, обнаруженные в ходе наблюдения, были весьма сложными и многообразными, что ограничивает возможность

discussion within the article. Nevertheless, during the observation process we managed to identify a number of patterns, which will be presented below.

A). Results of observation of patients with unremoved polyps – adenomas up to 0.5 cm in size (*polyps with a mixed structure, where signs of dysplasia were detected, were also classified by us as adenomas*); patients with adenomatosis of the colon were excluded from this study).

In this group of patients with polyps up to 0.5 cm, 239 people were observed. Adenomatous polyps significantly predominated in quantitative terms over other types of epithelial formations. Based on the results of these observations, we identified two types of changes:

- the majority of patients (77.4%) did not experience any growth of polyps;
- 22.6% of patients showed an increase in the size of previously diagnosed polyps and the appearance of new ones, which in 11 cases required polypectomy; all polyps turned out to be adenomas with a moderate degree of dysplasia of the glandular epithelium. In this group of patients, observed for up to 15 years, no cancer development was noted.

B) Results of endoscopic observation of patients who underwent polypectomy.

Endoscopic observations of patients after removal of solitary and multiple polyps were carried out for up to 15 years in 2079 patients. In 247 cases out of 233 patients (3.4%), signs of malignancy in polyps were detected. In 34 patients (1.6%) of this category, the development of cancer in the colon was noted, which was not a consequence of continued cancer growth at the site of removed polyps with pronounced dysplasia of the gland epithelium. In 15 observations, the development of solitary cancerous tumors was not accompanied by polyp growth.

Summarizing the observations of this group of patients, the following main conclusions can be made:

- half of them (48.1%) did not show any significant changes in the colon;
- 51.9% of them were found to have various changes, mainly the growth of new adenomas, most often in patients after the removal of multiple large polyps and with greater severity of dysplastic changes in them;
- In 34 patients (1.6%), new cancerous tumors developed in the colon, which was observed with approximately the same frequency in patients after removal of adenomas with moderate dysplastic changes and after removal of malignant polyps.

C). Results of long-term observation of 1816 patients who underwent clinically radical operations for colon cancer.

All these patients showed no signs of recurrence or generalization of the process for at least 2 years.

The development of early forms of cancer, more often clinical stage II, accounted for 14.3%, in 24.1%

их детального обсуждения в рамках статьи. Тем не менее, в процессе наблюдений нам удалось выявить целый ряд закономерностей, которые будут представлены далее.

А). Результаты наблюдения за пациентами с неудалявшимися полипами – аденомами размерами до 0,5 см (*полипы со смешанной структурой, где были выявлены признаки дисплазии, также были нами отнесены к аденомам*); из настоящего исследования были исключены пациенты с аденоматозом толстой кишки).

В этой группе пациентов с полипами до 0,5 см наблюдалось 239 человек. Аденоматозные полипы существенно преобладали в количественном отношении над другими типами эпителиальных образований. По итогам этих наблюдений мы выделили два типа изменений:

- у большинства пациентов (77,4%) не было отмечено роста полипов;
- у 22,6% пациентов отмечалось увеличение размеров ранее диагностированных и появление новых полипов, что в 11 случаях потребовало проведения полипэктомии; все полипы оказались аденомами с умеренной степенью дисплазии эпителия желез. В этой группе пациентов, наблюдавшихся в сроки до 15 лет, развития рака не отмечено.

Б). Результаты эндоскопического наблюдения за пациентами, перенесшими полипэктомию.

Эндоскопические наблюдения за пациентами, после удаления у них солитарных и множественных полипов, проведены в сроки до 15 лет у 2079 больных. В 247 случаев из 233 пациентов (3,4%) обнаружены признаки малигнизации в полипах. У 34 пациентов (1,6%) из этой категории, отмечено развитие рака в толстой кишке, которое не было следствием продолженного роста рака на месте удалённых полипов с выраженной дисплазией эпителия желез. В 15 наблюдениях развитие солитарных раковых опухолей не сопровождалось ростом полипов.

Подводя итоги наблюдений за этой группой пациентов, можно сделать следующие основные выводы:

- у половины из них (48,1%) не выявлено существенных изменений в толстой кишке;
- у 51,9% из них выявлены различные изменения, преимущественно – рост новых аденом, чаще всего, у пациентов после удаления множественных крупных полипов и с большей выраженностью в них диспластических изменений;
- у 34 пациентов (1,6%) произошло развитие новых раковых опухолей в толстой кишке, которое наблюдалось примерно с одинаковой частотой у больных после удаления аденом с умеренными диспластическими изменениями и после удаления малигнизированных полипов.

В). Результаты длительного наблюдения за 1816 пациентами, перенесшими клинически-радикальные операции по поводу рака толстой кишки.

У всех этих пациентов отсутствовали признаки рецидивирования или генерализации процесса в течение не менее 2-х лет.

Развитие ранних форм рака, чаще II клинической стадии, составили 14,3%, у 24,1% из этих пациентов,

of these patients, the majority had clinical stage III cancer, in 2 observations – stage IV disease. In 24.1% of these patients, almost simultaneously with the operation for cancer, polyps were removed, most of which were localized in the colon, regardless of the localization of cancer. In 14 patients (0.8%), malignant adenomas were removed.

The most common types of changes in the colon during observation were:

- 24.5% of patients in this group did not show significant changes in the colon;
- 58.0% showed the appearance and growth of new epithelial tumors, most often new small polyps, as well as an increase in the size of previously identified adenomas;
- in 93 patients (5.1%), metachronous cancerous tumors developed in the remaining sections of the colon at various times.

D) Features of adenoma growth.

Among the wide variety of terms, sizes, quantities and anatomical types identified during the observation of polyps, we believe that, despite the known limitations, it is possible to identify two dynamic characteristics of adenoma growth: uniformity and speed.

- we observed relative uniformity of polyp growth in 6.3% of cases;
- uneven growth of polyps was observed in the majority of patients (93.7%), when an increase in their size was recorded only during the last observations. Thus, the division of adenomas into slow- and fast-growing can be classified as conditional, since most adenomas were characterized by uneven growth. The duration of a relatively stable state of polyps, as a rule, was several times longer than the periods of their active growth;
- it was established that in the periods preceding the development of cancer, an acceleration of polyp growth was noted. At the same time, the data of morphological studies showed the absence of a correlation between the rate of growth of adenomas and the degree of their potential malignancy;
- the observations conducted allowed us to obtain convincing evidence that the process of malignancy of large adenomas is most often very long with a gradual increase in the degree of dysplasia of the epithelium of the glands;
- the number of patients (more than 120 people) who developed cancer in a short period of time turned out to be inadequate to the number of patients who were found to have new polyps with pronounced dysplasia of the glandular epithelium during observation (28 patients), i.e. such polyps that are considered to be a transitional form between tubular adenomas and cancer. Such a significant difference between the high frequency of cancer and the rarity of detection of precancerous changes, in their traditional understanding, puts us before a dilemma:
  - ❑ or assume that the development of cancer in the colon most often occurs from microadenomas or small adenomas that were not noticed during observation,

у большинства – зафиксирована III клиническая стадия рака, в 2 наблюдениях – IV стадия заболевания. У 24,1% из этих пациентов, практически одновременно с операцией по поводу рака, было проведено удаление полипов, большая часть которых локализовались в ободочной кишке, независимо от локализации рака. У 14 пациентов (0,8%) были удалены малигнизированные аденомы.

Наиболее частыми типам изменений в толстой кишке в процессе наблюдения стали:

- у 24,5% пациентов в этой группе не было выявлено существенных изменений в толстой кишке;
- у 58,0% отмечено появление и рост новых эпителиальных опухолей, чаще всего новых мелких полипов, а также увеличение размеров ранее выявленных аденом;
- у 93 пациентов (5,1%) в различные сроки в оставшихся отделах толстой кишки произошло развитие метахронных раковых опухолей.

Г). Особенности роста аденом.

Среди большого разнообразия сроков, размеров, количества и анатомических типов, выявленных в процессе наблюдения полипов, мы полагаем, что, несмотря на известные ограничения, имеется возможность выделить две динамические характеристики роста аденом: равномерность и скорость.

- относительная равномерность роста полипов наблюдалась нами в 6,3% случаев;
- неравномерный характер роста полипов отмечен у большинства больных (93,7%), когда увеличение их размеров зафиксировано только в процессе последних наблюдений. Таким образом, подразделение аденом на медленно- и быстрорастущие можно квалифицировать как условное, поскольку большая часть аденом отличалась неравномерностью роста. Продолжительность относительно стабильного состояния полипов, как правило, в несколько раз превышала периоды их активного роста;
- установлено, что в периоды, предшествовавшие развитию рака, отмечено ускорение роста полипов. Вместе с тем, данные морфологических исследований показали отсутствие корреляции между быстротой роста аденом и степенью их потенциальной злокачественности;
- проведенные наблюдения позволили получить убедительные доказательства того, что процесс малигнизации крупных аденом, чаще всего весьма длительный с постепенным нарастанием степени дисплазии эпителия желез;
- количество больных (более 120 человек), у которых в короткие сроки произошло развитие рака, оказалось неадекватным количеству пациентов, у которых в процессе наблюдения обнаружено появление новых полипов с выраженной дисплазией эпителия желез (28 пациентов), т.е. таких полипов, которые принято считать переходной формой между тубулярными аденомами и раком. Столь существенная разница между высокой частотой рака и редкостью обнаружения предраковых изменений, в традиционном их понимании, ставит нас перед дилеммой:
  - ❑ либо предположить, что развитие рака в толстой кишке чаще всего происходит из микроаденом или аденом небольшого размера, которые не были замечены во время наблюдения,

- ❑ or allow the possibility of the process of adenoma growth with their subsequent malignancy in the distant future, which differs significantly from the mechanism of rapid cancer development during short time intervals between observations.

The first assumption about the possibility of rapid cancer growth from microadenomas or small adenomas currently seems less likely, since the observations conducted have fully confirmed the concept of BC Morson [9, 10] about the slow increase in dysplastic changes as the size of adenomas increases. If we assume that the synchronous acceleration of adenoma growth can somehow provoke the development of cancer, then these phenomena can be regarded as an unfavorable prognostic factor stimulating the growth of all types of epithelial tumors.

An attempt to clarify these issues will be made by further analysis of the data we have obtained.

E). Clinical and endoscopic assessment of the occurrence and development of colon cancer.

- During the observation process it turned out that in the overwhelming majority of cases there was no real possibility of predicting the localization and time of cancer development. This position does not agree with the idea that cancer develops mainly from long-existing adenomas.
- In half of the patients (44.4%), cancer tumors were detected within 12-month intervals between diagnostic studies. All tumors, except for 1 observation, were endophytic and infiltrative. At the same time, the "stage" (degree of tumor neglect) depended little on the intervals between observations and most often these tumors were classified as III clinical stage. These data allow us to state higher rates of cancer development compared to established theoretical concepts.
- Despite the rapid development of cancer, against the background of a macroscopically unchanged mucous membrane, adenoma tissue still takes part in the morphogenesis of cancer (in 91% of cases, the tissue of cancerous tumors included adenoma tissue). In these cases, the development of cancer apparently has a fundamentally different mechanism.

Discussion of the first part

Considering the results obtained, it is probably necessary to agree that the origin of colon cancer is not an indisputable issue, and when studying it, the following data must be taken into account:

1. We noted the development of cancer in 3.4% of observations (134 patients), out of the total number observed over a 15-year period.
2. After endoscopic polypectomies, cancer development was noted in 2.2% of cases (46 patients).
3. The development of metachronous cancer was observed in 5.1% (93 patients).
4. In a significant proportion of observations (46.1% (46 patients)), the development of cancer occurred over short time intervals against the background of unchanged mucous membrane

- ❑ либо допустить возможность процесса роста аденом с последующей их малигнизацией в отдаленные сроки, что существенно отличается от механизма быстрого развития рака в течение коротких временных интервалов между наблюдениями.

Первое предположение о возможности быстрого роста рака из микроаденом или мелких аденом в настоящее время кажется менее вероятным, поскольку на основании проведенных наблюдений полностью подтвердилась концепция B.C. Morson [9, 10] о медленном нарастании диспластических изменений по мере увеличения размеров аденом. Если допустить, что синхронное ускорение роста аденом каким-то образом может провоцировать развитие рака, то эти явления можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор, стимулирующий рост всех разновидностей эпителиальных опухолей.

Попыткой разъяснить эти вопросы станет дальнейший анализ полученных нами данных.

Д). Клинико-эндоскопическая оценка возникновения и развития рака толстой кишки.

- В процессе наблюдения оказалось, что в подавляющем большинстве случаев отсутствовала реальная возможность для предсказания локализации и времени развития рака. Это положение не согласуется с представлениями о развитии рака преимущественно из длительно существующих аденом.
- У половины пациентов (44,4%) раковые опухоли были обнаружены в пределах 12-месячных интервалов между диагностическими исследованиями. Все опухоли, кроме 1-го наблюдения, были эндофитными и инфильтративными. При этом «стадийность» (степень запущенности опухолей) мало зависела от интервалов между наблюдениями и чаще всего эти опухоли были отнесены к III-ей клинической стадии. Эти данные позволяют констатировать более высокие темпы развития рака по сравнению со сложившимися теоретическими представлениями.
- Несмотря на быстроту развития рака, на фоне макроскопически неизмененной слизистой оболочки, в морфогенезе рака ткань аденомы всё же принимает участие (в 91% случаев ткань раковых опухолей включала ткань аденом). В этих случаях развитие рака, по-видимому, имеет принципиально иной механизм.

Обсуждение первой части

Учитывая полученные результаты, необходимо, вероятно, согласиться с тем, что происхождение рака в толстой кишке – совсем не бесспорный вопрос, при изучении которого необходимо учесть следующие данные:

1. Развитие рака отмечено нами в 3,4% наблюдений (134 пациента), от общего количества наблюдавшихся в течение 15-летнего периода времени.
2. После проведения эндоскопических полипэктомий развитие рака отмечено в 2,2% наблюдений (у 46 пациентов).
3. Развитие метахронного рака наблюдалось у 5,1% (93 пациента).
4. В значительной части наблюдений 46,1% (46 пациентов) развитие рака произошло в течение коротких временных интервалов на фоне неизмененной

and without any apparent connection with previous adenomas.

5. Only in two patients, according to prospective (preliminary) chromo- and colonomicroscopy, two cancerous tumors of the III clinical stage were detected in this zone after 3 months and 3 weeks! And after 7 months! These tumors appeared against the background of a combination of epithelia, characteristic of the location of adenomas on them and epithelium of diffuse hyperplasia. During colonomicroscopy in this zone, before the appearance of cancer in it, any deformations and changes in the sizes of individual crypts were absent! In both tumors, during morphological studies, adenoma tissue was detected, which indicated the participation of adenoma in the development of these tumors. The precise nature of the data obtained in these two observations of rapid cancer development allowed us to establish that the growth of adenomas and carcinomas were not successive stages of malignancy, as is currently postulated, but, on the contrary, a synchronous process with subsequent partial, less often complete displacement of adenoma structures as the BC Morson carcinoma grew [9, 10]. The accuracy of the remaining observations of the detection of rapidly growing tumors, without the visible participation of adenomas, was lower; however, the timing of cancer development in these patients was entirely consistent with the pattern we established.
6. The lack of practical possibility to predict the timing and localization of the appearance of cancerous tumors in the colon was noted by us in 83.8% of our observations. In not a single observation were we able to detect “transitional changes” in the form of epithelial dysplasia in places where cases of rapid cancer development were noted.
7. Removal of polyps (adenomas) failed to prevent the development of colon cancer in a significant proportion of patients, and these tumors turned out to be the most dynamic in their development.

Thus, our studies did not fully confirm the established opinion about the predominant origin of colon cancer from large adenomas, over several years. This time would be quite sufficient to prevent the development of cancer by dynamic observation and endoscopic removal of precancerous neoplasms, which, unfortunately, could be confirmed only in a small number of observations.

The controversial nature of our data served as the basis for conducting research on the colon mucosa as a probable source of the emergence and development of the most dynamic cancerous tumors.

Part II

Let us consider the results of studies of the mucous membrane and tumors of the colon and stomach.

A) Colon research.

Endomicroscopic studies of the colon mucosa have allowed us to prove that its structure is not uniform. Formations of different morphological

слизистой оболочки и без видимой связи с предшествовавшими аденомами.

5. Только у двух пациентов по данным проспективной (предварительной) хромо- и колономикроскопии две раковые опухоли III-ей клинической стадии обнаружены в этой зоне через 3 месяца и 3 недели! И через 7 месяцев! Эти опухоли появились на фоне сочетания эпителиев, характерных для расположения на них аденом и эпителия гиперплазии диффузного типа. При колономикроскопии в этой зоне, до появления в ней рака, какие-либо деформации и изменения размеров отдельных крипт отсутствовали! В обоих опухолях, при морфологических исследованиях, обнаружена ткань аденом, что свидетельствовало об участи аденомы в развитии этих опухолей. Прецизионный характер полученных данных в этих, всего двух, наблюдениях быстрого развития рака, позволили установить, что рост аденом и карцином не являлись последовательными стадиями малигнизации, как это постулируется сейчас, а напротив – синхронным процессом с последующим частичным, реже полным вытеснением структур аденомы по мере роста карциномы В.С. Morson [9, 10]. Точность остальных наблюдений обнаружения быстрорастущих опухолей, без видимого участия аденом, была меньшей, однако, сроки развития рака у этих пациентов вполне соответствовали установленной нами закономерности.
6. Отсутствие практической возможности для предсказания сроков и локализации появления в толстой кишке раковых опухолей отмечено нами в 83,8% наших наблюдений. Ни в одном наблюдении нам не удалось обнаружить «переходных изменений» в виде дисплазии эпителия в местах, где отмечены случаи быстрого развития рака.
7. С помощью удаления полипов (аденом) не удалось предотвратить развитие рака толстой кишке у значительной части больных и эти опухоли оказались наиболее динамичными в своем развитии.

Таким образом, наши исследования не в полной мере подтвердили сложившееся мнение о преимущественном происхождении рака в толстой кишке из крупных аденом, в течение нескольких лет. Этого времени вполне хватило бы для предотвращения развития рака путём динамического наблюдения и эндоскопического удаления предраковых новообразований, что, к сожалению, удалось подтвердить только в незначительном количестве наблюдений.

Спорный характер полученных нами данных явился основанием для проведения исследований слизистой оболочки толстой кишки, как вероятного источника появления и развития наиболее динамичных раковых опухолей.

Часть II

Рассмотрим результаты исследований слизистой оболочки и опухолей толстой кишки и желудка.

А). Исследования толстой кишки.

Эндомикроскопические исследования слизистой оболочки толстой кишки позволили нам доказать, что её строение не является единообразным.

structure, as it turned out, repeat the structure of the epithelium on which they are located (*fig. 1–1, 1–2*) [8, 11, 13, 14, 15, 16, 18,19, 21].

The endoscopic semiotics of diffuse hyperplasia of the colon mucosa (DH) is described, including various degrees of its severity, and also its distribution in various parts of the large intestine [8, 11, 13, 14, 15]. This type of hyperplasia, in the tissues of many organs, according to many theorists [22, 23], is the basis of carcinogenesis (*fig. 2–1, 2–2, 2–3, 2–4, 2–5*).

In the process of long-term observations, which allowed us to diagnose the development of cancer in the colon, we were able to prove that, with morphological identity, there are two types of cancer, differing mainly in growth rates:

1. slow-growing tumors developed from adenomas over several years;
2. tumors with rapid growth rates reached clinical stage III within 3–4 months.

Tumors with rapid growth rates appeared at the border between the epithelial surface of moderately expressed diffuse hyperplasia (DH) and the epithelial surface of adenomas (A) with a weak or moderate degree of dysplasia of the glandular epithelium (*fig. 3*).

The locations of most cancerous tumors in the colon were corresponded with physiological sphincters which matches with prevalence of diffuse epithelial hyperplasia (DH).

Thus, it turned out that two structures or two "parents" are involved in the development of tumors with rapid growth rates: No. 1 diffuse hyperplasia (DH) and No. 2 adenoma (A) (*fig. 4–1, 4–2*).

The obtained data prove that this type of cancerous tumors has an embryonic origin, which has been proven by many authors for over a hundred years, including Ehrenpreis J.G. [24]. These tumors are initiated and develop as a result of pathology of intercellular interactions between epithelial cells of diffuse hyperplasia (DH) and adenoma (A).

There are also a possibility of participation in this process of hyperplastic polyps mixed with adenomatous tissue. Significant size of such formations (serrated adenomas) with signs of cancerous transformation rather indicates to a predominance of the evolutionary path of malignancy.

How do tumors with rapid growth rates appear, or more precisely, what types of intercellular interactions lead to malignancy? A detailed analysis of colonomicroscopy data, as well as the results of a specially developed cytological method for studying "whole prints" of the surface epithelium of individual crypts [8, 11, 13, 14, 15], allowed us to suspect that one of the main mechanisms in the process of malignancy is the fusion (hybridization) of somatic cells (*fig. 5–1, 5–2*) [25, 26, 27].

In addition, colonomicroscopy data show that suitable conditions are formed for cell hybridization: both in diffuse epithelial hyperplasia (DH) and in adenomas (A), there is an expansion of the superficial epithelium of the crypts due

Различные по морфологическому строению образования, как оказалось, повторяют строение эпителия, на котором располагаются (*рис. 1–1, 1–2*) [8, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21].

Описана эндоскопическая семиотика диффузной гиперплазии слизистой оболочки толстой кишки (ДГ), включая различные степени её выраженности, а также распространение её в различных отделах толстой кишки [8, 11, 13, 14, 15]. Этот тип гиперплазии, в тканях многих органов, по мнению многих теоретиков [22, 23], является основой канцерогенеза (*рис. 2–1, 2–2, 2–3, 2–4, 2–5*).

В процессе многолетних наблюдений, которые позволили диагностировать развитие рака в толстой кишке, нам удалось доказать, что при морфологическом тождестве существуют две разновидности рака, отличающиеся, главным образом, темпами роста:

1. опухоли с медленными темпами роста развивались из аденом в течение нескольких лет;
2. опухоли с быстрыми темпами роста достигали III-ей клинической стадии в течение 3–4 месяцев.

Опухоли с быстрыми темпами роста появлялись на границе между эпителиальной поверхностью умеренно выраженной диффузной гиперплазии (ДГ) и эпителиальной поверхностью аденом (А) со слабой или умеренно выраженной степенью дисплазии эпителия желез (*рис. 3*).

Раковые опухоли в ободочной кишке, в большинстве наблюдений, располагались в области физиологических сфинктеров, что совпадает с распространенностью диффузной эпителиальной гиперплазии (ДГ).

Таким образом, оказалось, что в развитии опухолей с быстрыми темпами роста участвуют две структуры или два «родителя» – № 1 диффузная гиперплазия (ДГ) и № 2 – аденома (А) (*рис. 4–1, 4–2*).

Полученные данные доказывают, что этот тип раковых опухолей имеет эмбриональное происхождение, о чём имеется много доказательств, представленных ещё Эренпрейс Я.Г. [24] и многими другими авторами на протяжении более ста лет. Эти опухоли инициируются и развиваются вследствие патологии межклеточных взаимодействий между клетками эпителиев диффузной гиперплазии (ДГ) и аденомы (А).

Есть вероятность участия в этом процессе клеток гиперпластических формирований, смешанных с аденомами. Частое достижение ими (зубчатыми аденомами) значительных размеров с последующим переходом в рак, скорее свидетельствует о преобладании в них эволюционного пути малигнизации.

Каким же образом появляются опухоли с быстрыми темпами роста, если точнее – какие виды межклеточных взаимодействий приводят к малигнизации? Детальный анализ данных колономикроскопии, а также результатов специально разработанного нами цитологического метода исследования «цельных отпечатков» поверхностного эпителия отдельных крипт [8, 11, 13, 14, 15], позволили заподозрить, что одним из основных механизмов в процессе малигнизации является слияние (гибридизация) соматических клеток (*рис. 5–1, 5–2*) [25, 26, 27].

Кроме этого, данные колономикроскопии показывают, что для гибридизации клеток формируются подходящие условия: как при эпителиальной гиперплазии диффузного типа (ДГ), так и при аденомах (А) происходит расширение поверхностного эпителия

to an increase in the number of non-desquamated epithelial cells, which indicates:
1. a violation of apoptosis;
2. the "overlapping" of layers of hyperplastic epithelium and adenoma epithelium on each other.

These processes are clearly visible in the form of wrinkling of the epithelium, which creates conditions for increased intercellular interactions (cell hybridization) (*fig. 6, 7*).

From these slides it can be seen that as a result of hybridization, generations of hybrid cells are formed:
1. The first generation of hybrid cells includes multinucleated cells;
2. the subsequent (second) generation includes the formation of cells where the microscopic signs of multinucleation are lost, but the cells contain a double set of chromosomes;
3. The third generation includes cells that are obtained as a result of the division of cells of the previous (second) generation.

Multinucleated cells with morphological features of hybrids are clearly visible in cancerous tumors. In our opinion, it is very important that hybrid cells consist of unequal, in morphological terms, parts, which is most likely due to the fusion, as we predicted earlier [7, 8, 11, 12, 13, 14, 15], of different cells – adenoma (tumor) cells and hyperplastic epithelial cells (*fig. 8–1, 8–2*).

In connection with the above, it is quite appropriate to recall that the main evidence of the origin of cancer from adenomas is the direct contact of the tissue of cancerous tumors and the tissue of adenomas BC Morson [9, 10]. If we resort to analogy, the presence of hybrids in cancerous tumors can be considered direct evidence of the relationship between the hybridization of somatic epithelial cells and the development of cancerous tumors!

The possibility of the origin of cancerous tumors of various localizations as a result of the hybridization of epithelial cells, leukocytes and some other cells (*in vitro*) is confirmed by many researchers. E.V. Kaigorodova et al. [28] obtained these data in relation to ovarian tumors. Zhou et al. [29] also established *in vitro* that the fusion of intestinal epithelial cells causes the transformation and malignant transformation of cells, which, when injected into the tissues of laboratory animals, give rise to full-fledged tumor growth. These changes, in their opinion, occur suddenly during cell fusion, which is qualified as a catastrophic event in the form of a genomic crisis, which is immediately or within several cell divisions followed by relative stability of the tumor genome [29, 30]. At the same time, the authors state that it has never been discovered that tumor formation occurs as a result of spontaneous cell fusion in integral living systems. We were able to fill this "gap" by examining the colonic mucosa of patients [11, 13, 14, 15], identifying areas of the mucosa where such intercellular interactions occur, which later resulted in the appearance of hybrid cells.

The data obtained give us grounds to formulate the concept of rapid cancer development and define

крипт за счет увеличения количества неслущивающихся эпителиоцитов, что свидетельствует:
1. о нарушении апоптоза;
2. о «наползании» слоёв гиперплазированного эпителия и эпителия аденомы друг на друга.

Эти процессы хорошо видны в виде сморщивания эпителия, при котором создаются условия для усиления межклеточных взаимодействий (гибридизации клеток) (*рис. 6, 7*).

Из этих слайдов можно видеть, что в результате гибридизации формируются поколения гибридных клеток:
1. к первому поколению гибридных клеток относятся многоядерные клетки;
2. к последующему (второму) поколению можно отнести формирование клеток, где микроскопические признаки многоядерности утрачиваются, но клетки содержат двойной набор хромосом;
3. к третьему поколению можно отнести клетки, получающиеся в результате деления клеток предыдущего (второго) поколения.

Многоядерные клетки с морфологическими признаками гибридов хорошо видны в раковых опухолях. На наш взгляд весьма важным является тот факт, что гибридные клетки состоят из неравноценных, в морфологическом отношении, частей, что скорее всего обусловлено слиянием, как мы и предсказывали ранее [7, 8, 11, 12, 13, 14, 15], разных клеток – клеток аденомы (опухоли) и клеток гиперплазированного эпителия (*рис. 8–1, 8–2*).

В связи с изложенным, вполне уместно вспомнить, что основным доказательством происхождения рака из аденом является непосредственное соприкосновение ткани раковых опухолей и ткани аденом B.C. Morson [9, 10]. Если прибегнуть к аналогии, то наличие гибридов в раковых опухолях можно считать прямым доказательством взаимосвязи между гибридизацией соматических эпителиальных клеток и развитием раковых опухолей!

Возможность происхождения раковых опухолей различных локализаций вследствие гибридизации эпителиальных клеток, лейкоцитов и некоторых других клеток (*in vitro*) подтверждают многие исследователи. Е.В. Кайгородова с соав. [28] получили эти данные в отношении опухолей яичников. Zhou с соав. [29] установили, также *in vitro*, что слияние клеток кишечного эпителия вызывает трансформацию и злокачественное преобразование клеток, которые будучи инъецированы в ткани лабораторных животных, дают начало полноценному опухолевому росту. Эти изменения, по их мнению, происходят внезапно при слиянии клеток, которое квалифицируется как катастрофическое событие в виде геномного кризиса, за которым сразу или в течение нескольких клеточных делений следует относительная стабильность опухолевого генома [29, 30]. При этом авторы констатируют, что никогда не было обнаружено, что образование опухоли происходит в результате спонтанного слияния клеток в целостных живых системах. Нам удалось восполнить этот «пробел», исследовав слизистую оболочку толстой кишки у пациентов [11, 13, 14, 15], выявив участки слизистой оболочки, где такие межклеточные взаимодействия происходят, в результате чего, позже, было обнаружено появление гибридных клеток.

Полученные данные, дают нам основание сформировать концепцию быстрого развития рака и определить

it as "pathoembryonic". This term is more consistent with the meaning of the proposed theory.

The embryonic mechanism in the development of colon cancer was confirmed by us using a specially developed method for laboratory determination of the concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in homogenates of the mucous membrane and cancerous tumors of the colon in 20 patients. The values of the CEA concentration in the tumors were significantly higher in all patients. This difference was statistically significant compared to the CEA concentration in the surrounding (these tumors) mucous membrane. Thus, E.A. Fedotov and V.S. Rubtsov managed to accurately establish the initial localization of the production of this antigen (CEA) by tumors [15].

B). Research of gastric tumors.

Theoretically, in experiments, it has long been shown [22, 23] that any oncological process in the mucous membrane begins with the formation of diffuse hyperplasia in it. Studies of the mucous membrane of the colon allowed us to describe for the first time the endoscopic semiotics of diffuse hyperplasia [8, 11, 13, 14, 15], its connection and participation in the initiation and development of dynamic cancerous tumors of the colon.

It was quite natural in this regard to want to master the technique of gastromicroscopy [31]. Later, S.L. Khankin, with the help of Dr. E.A. Solovyov, discovered a frequently occurring, moderately expressed uneven diffuse hyperplasia of the mucous membrane also in the gastric mucosa [14]. This type of hyperplasia (DG), in contrast to the rarely occurring hyperplastic gastropathy (PE Menetrier), does not have such pronounced macroscopic changes and, apparently for this reason, is not described in atlases and is not diagnosed in routine studies (*fig. 9*).

The photographs clearly show that the sizes of the gastric fields and pits vary significantly (2–5 times). The increase in the size of these structures in combination with the increase in the area of the mucous membrane is precisely the distinctive feature of moderate hyperplasia of the diffuse type (DH). Our study was limited, in this case, to the statement of the presence of this type of DH in the gastric mucous membrane, since the cells of this structure, as our subsequent observations showed, participate in fusion (hybridization) with cells of other types of gastric epithelial structure.

The results of the studies of tumor development in the colon have shown that the colon is not a unique organ where cancer develops mainly from large adenomas. On the contrary, it turned out that a significant, or rather the majority of the most dynamically developing cancer tumors in the colon originate directly in the superficial epithelium, as we have been able to show, due to the hybridization of cells of hyperplastic and adenomatous epithelium.

Based on the data obtained, we have a question: is the initiation and development of gastric cancer, as we previously assumed [13], a consequence of the same reasons as in the large intestine – pathology

её как «патоэмбриональную». Такой термин в большей степени соответствует смыслу предложенной теории.

Эмбриональный механизм в развитии рака толстой кишки подтверждён нами с помощью специально разработанной методики лабораторного определения концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) в гомогенатах слизистой оболочки и раковых опухолей толстой кишки у 20-ти пациентов. Значения показателей концентрации РЭА в опухолях были существенно выше у всех пациентов. Эта разница оказалась статистически значимой по сравнению с концентрацией РЭА в окружающей (эти опухоли) слизистой оболочке. Таким образом, Э.А. Федотову и В.С. Рубцову удалось точно установить исходную локализацию выработки этого антигена (РЭА) опухолями [15].

Б). Исследования опухолей желудка.

Теоретически, в эксперименте, давно было показано [22, 23], что любой онкологический процесс в слизистой оболочке начинается с формирования в ней гиперплазии диффузного типа. Исследования слизистой оболочки толстой кишки позволили нам впервые описать эндоскопическую семиотику диффузной гиперплазии [8,11, 13, 14, 15], её связь и участие в инициации и развитии динамичных раковых опухолей толстой кишки.

Вполне естественно, в связи с этим, было желание осваивать методику гастромикроскопии [31]. Позднее С.Л. Ханкин с помощью доктора Е.А. Соловьёва, обнаружили часто встречающуюся, умеренно выраженную неравномерную диффузную гиперплазию слизистой оболочки также и в слизистой оболочке желудка [14]. Этот тип гиперплазии (ДГ), в отличие от редко встречающейся, гиперпластической гастропатии (Р.Е. Menetrier), не имеет столь выраженных макроскопических изменений и, по-видимому, по этой причине, не описывается в атласах и не диагностируется при рутинных исследованиях (*рис. 9*).

На фотографиях хорошо видно, что размеры желудочных полей и ямок варьируют в значительных пределах (2–5 раз). Увеличение размеров этих структур в сочетании с увеличением площади слизистой оболочки, как раз и является отличительной особенностью умеренной гиперплазии диффузного типа (ДГ). Наше исследование ограничилось, в данном случае, констатацией наличия этой разновидности ДГ в слизистой оболочке желудка, поскольку клетки именно этой структуры, как показали наши последующие наблюдения, участвуют в слиянии (гибридизации) с клетками других типов строения желудочного эпителия.

По результатам исследований развития опухолей в толстой кишке стало очевидным, что толстая кишка не является уникальным, органом, где рак развивается, преимущественно, из крупных аденом. Напротив, оказалось, что значительная, а скорее большая часть наиболее динамично развивающихся в толстой кишке раковых опухолей, берут свое начало непосредственно в поверхностном эпителии, как нам удалось это показать, вследствие гибридизации клеток гиперплазированного и аденоматозного эпителиев.

На основании полученных данных у нас возник вопрос: а не является ли инициация и развитие рака желудка, как мы и предполагали ранее [13], следствием тех же причин, что и в толстой кишке – патологии

of intercellular interactions between cells of "differently arranged" types of epithelial surface in the gastric mucosa? In this organ, unlike the large intestine, where 98% of cancer tumors have an adenocarcinoma structure, tumors develop with the participation of diffuse hyperplasia (DH) surface epithelial cells, as well as small adenoma (A) cells. The structure of the gastric mucosa is distinguished by a significantly greater variety, which, in all likelihood, explains the significantly greater number of different morphological types of tumors detected in it [14]. If we assume that malignant epithelial tumors in the stomach, as well as in the colon, are formed as a result of (fusion) hybridization of cells, then in these tumors, as well as in tumors of the colon, hybrid cells without obvious signs of malignancy should also be found.

Our studies of morphological preparations of gastric tumors fully confirmed our assumptions, at least with respect to tumors with an adenocarcinoma structure (*fig. 10–1, 10–2*).

Detection of multinuclear cells with morphological features of hybrids in the tissue of gastric cancer tumors turned out to be quite laborious due to their insignificant number. We believe that this was due to the study of large tumors, in which multinuclear hybrids, as a source of tumor cell formation, had largely exhausted their potential, turning into mononuclear polymorphic tumor cells, which are abundantly located in the field of vision and form the structure of tumors. Again, as in the large intestine, binuclear hybrids were detected in gastric tumors. These hybrids, as well as in the large intestine, had morphologically different nuclei, one of which is light, presumably originates from the DG. These differences in the morphology of the nuclei, on the one hand, confirm their hybrid nature, and on the other hand, directly indicate their relationship with the processes of formation and development of gastric cancer.

Discussion of the second part

The obtained data showed that moderately expressed uneven hyperplasia of the gastric epithelium (GE), as well as in the colon, takes part in carcinogenesis as one of the "parents", at least in those cases when it concerns tumors with rapid growth rates.

This process of tumor growth in 3–4 months from a macroscopically normal mucous membrane to 3–6 cm most often corresponds to the 3rd clinical stage of the disease. Implantation of the tumor and neoangiogenesis first into the mucous membrane, and then into the submucous layer, in terms of the timing and nature of capillary ingrowth, occurs even faster. The process of ingrowth of the pathological embryo, as well as the normal one into the mucous membrane (according to clinical observations), most likely occurs on the 7–8th day after its formation, lasts up to 40 hours, is accompanied by active cell division and bloody discharge and, finally, an increase in the level of serum cancer embryonic antigen (CEA) first described by P. Gold, S.O. Freedman (1965).

межклеточных взаимодействий между клетками «разноустроенных» типов эпителиальной поверхности в слизистой оболочке желудка? В этом органе, в отличие от толстой кишки, где 98% раковых опухолей имеют строение аденокарцином, опухоли развиваются при участии клеток поверхностного эпителия диффузной гиперплазии (ДГ), а также клеток мелких аденом (А). Строение слизистой оболочки желудка отличается значительно большим разнообразием, что, по всей вероятности, объясняет значительно большее количество выявляемых в нём различных морфологических типов опухолей [14]. Если предположить, что злокачественные эпителиальные опухоли в желудке, также как и в толстой кишке, формируются вследствие (слияния) гибридизации клеток, то в этих опухолях, также как и в опухолях толстой кишки, тоже должны обнаруживаться гибридные клетки без явных признаков злокачественности.

Проведенные нами исследования морфологических препаратов опухолей желудка, вполне подтвердили наши предположения, по крайней мере в отношении опухолей, имеющих строение аденокарциномы (*рис. 10–1, 10–2*).

Обнаружение в ткани раковых опухолей желудка многоядерных клеток с морфологическими признаками гибридов оказалось довольно трудоёмким из-за незначительного их количества. Мы полагаем, что это было обусловлено исследованием крупных опухолей, в которых многоядерные гибриды, как источник формирования опухолевых клеток, в значительной степени успели исчерпать свой потенциал, превратившись в одноядерные полиморфные опухолевые клетки, которые в изобилии располагаются в поле зрения и формируют структуру опухолей. Опять же, как и в толстой кишке, в опухолях желудка были выявлены двухъядерные гибриды. Эти гибриды, также как и в толстой кишке, имели морфологически отличающиеся друг от друга ядра, одно из которых – светлое, предположительно, исходит из ДГ. Эти отличия в морфологии ядер, с одной стороны – подтверждают их гибридную природу, а с другой стороны – прямо указывают на их взаимосвязь с процессами формирования и развития рака желудка.

Обсуждение второй части

Полученные данные показали, что умеренно выраженная неравномерная гиперплазия желудочного эпителия (ДГ), также как и в толстой кишке, принимает участие в канцерогенезе в качестве одного из «родителей», по крайней мере в тех случаях, когда это касается опухолей с быстрыми темпами роста.

Этот процесс роста опухоли за 3–4 месяца от макроскопически нормальной слизистой оболочки до 3–6 см, чаще всего соответствует 3-ей клинической стадии заболевания. Имплантация опухоли и неоангиогенез сначала в слизистую оболочку, а затем и в подслизистый слой по срокам и характеру врастания капилляров происходит ещё быстрее. Процесс врастания патологического эмбриона, также как и нормального в слизистую оболочку (по клиническим наблюдениям), скорее всего, происходит на 7–8 день после его образования, длится до 40 часов, сопровождается активным делением клеток и кровянистыми выделениями и, наконец, повышением уровня сывороточного раково-эбрионального антигена (РЭА) впервые описанного P. Gold, S.O. Freedman (1965).

The detection of hybrid cells in tumors of the colon and stomach, although indicating their relationship with the process of development of dynamic forms of cancer, is apparently not the only source of accelerated malignancy, due to the large variety of intercellular interactions, the possible role of which in carcinogenesis has yet to be studied.

We have also noted that one of the most important features of the malignancy of hybrid cells is the possibility of rapid cancer development. At the same time, the detection of such cells, benign by morphological characteristics, in the tissues of large tumors, allows, at least in some of them, to state the inhibition of their transformation into cancer cells, as occurs with the "absorption" of adenomas as cancer tumors grow [9, 10]. This feature of hybrid cells allows us to suspect their role in metastasis based on a number of significant signs:

1. The significant interval between clinically radical operations and the appearance of metastases most often varies from 3 to 12 months, sometimes for many years; at the same time, data on the development time of transplantable tumors vary within a much smaller range – from 3 to 14 days.
2. Analysis of remote results of endoscopic removal of malignant adenomas using traditional methods [32, 33] showed the absence of metastasis in 98% of patients if such tumors were successfully separated from the muscle layer. This indicates that this type of malignancy belongs to the slow type, which does not imply its basis of cell hybridization and consequences in the form of metastasis. The data obtained may well be the basis for refusing to use dissection methods for such tumors in the colon, since they do not improve ablastics and are significantly more traumatic for patients.
3. For the past 50 years, there has been a view, supported by specialists at the J. Hopkins Clinic, that mutated (cancer) cells circulate in people as long as the immune system keeps them from implanting and tumor growth; in this case, tumors should grow wherever they like, and not strictly between the adenoma and hyperplastic epithelium.

Conclusions

1. Based on the observation of patients, it was noted that in a significant proportion of them, the development of colon cancer occurred over short time intervals without any apparent connection with previous adenomas. We also noted the lack of practical possibilities for predicting the timing and localization of cancer development in most patients (83.8%).
2. It was established that the growth of adenoma and carcinoma were not successive stages of malignancy, as is currently postulated, but on the contrary, a synchronous process.
3. Tumors with rapid growth rates appeared on the border between the epithelial surface with signs of moderate diffuse hyperplasia (DH) and the epithelial surface of adenomas (A) with a weak

Выявление гибридных клеток в опухолях толстой кишки и желудка, хотя и указывает на взаимосвязь их с процессом развития динамических форм рака, но, по-видимому, не является единственным источником ускоренной малигнизации, ввиду большого разнообразия межклеточных взаимодействий, возможную роль которых в канцерогенезе ещё предстоит изучать.

Мы заметили вдобавок, что одна из важнейших особенностей малигнизации гибридных клеток состоит в возможности быстрого развития рака. В то же время, обнаружение таких, по морфологическим признакам доброкачественных клеток, в тканях крупных опухолей, позволяет, по крайней мере в части из них, констатировать торможение их превращения в раковые клетки, как это происходит с «поглощением» аденом по мере роста раковых опухолей [9, 10]. Эта особенность гибридных клеток позволяет по ряду весомых признаков заподозрить их роль в метастазировании:

1. Значительный интервал между проведением клинически радикальных операций и появлением метастазов чаще всего варьирует в пределах от 3 до 12 месяцев, иногда – по многу лет; в то же время данные о сроках развития перевиваемых опухолей, варьируют в значительно меньших пределах – от 3 до 14 суток.
2. Анализ отдалённых результатов эндоскопического удаления малигнизированных аденом с помощью традиционных методов [32, 33], показал отсутствие метастазирования у 98% пациентов, если такие опухоли успешно отделялись от мышечного слоя. Это свидетельствует о принадлежности такого типа малигнизации к медленному, что не предполагает в его основе гибридизации клеток и последствий в виде метастазирования. Полученные данные вполне могут быть основанием для отказа от применения методов диссекции таких опухолей в толстой кишке, поскольку не улучшают абластики и значительно более травматичны для пациентов.
3. В течение последних 50 лет существует представление, поддержанное специалистами клиники J. Hopkins, о том, что мутировавшие (раковые) клетки циркулируют у людей до тех пор, пока иммунная система сдерживает их от имплантации и опухолевого роста; в этом случае опухоли должны были бы расти где придётся, а не строго между аденомой и гиперплазированным эпителием.

Выводы

1. По итогам наблюдения за пациентами отмечено, что у значительной их части развитие рака в толстой кишке произошло в течение коротких временных интервалов без видимой связи с предшествовавшими аденомами. Мы констатировали, также, отсутствие практической возможности для предсказания сроков и локализации развития раковых опухолей у большинства пациентов (83,8%).
2. Установлено, что рост аденомы и карциномы не являлись последовательными стадиями малигнизации, как это постулируется сейчас, а напротив – синхронным процессом.
3. Опухоли с быстрыми темпами роста появлялись на границе между эпителиальной поверхностью с признаками умеренно выраженной диффузной гиперплазии (ДГ) и эпителиальной поверхностью

or moderate degree of dysplasia of the glandular epithelium. Thus, it turned out that two "parents" participate in the development of tumors with rapid growth rates: No. 1 – diffuse hyperplasia (DH) and No. 2 – adenoma (A). This type of cancerous tumors developed as a result of the fusion (hybridization) of diffuse hyperplasia cells (DH) and adenoma cells (A), as well as an increase in the concentration of CEA, has an embryonic origin.

4. The pathoembryonic theory of carcinogenesis in the colon is presented, which describes all stages of morphological changes in the epithelium, the rate of cancer development and the localization of tumors. This concerns not only the colon, but also the stomach, since we also found hybrid cells in stomach tumors.
5. We have found direct evidence of the origin of cancer with rapid growth rates due to hybridization (fusion) of somatic epithelial cells of hyperplastic, adenomatous and, possibly, other types of epithelium. Thus, fusion (hybridization) of cells is a biological mechanism for the initiation of this type of tumors. In fact, we are talking about the mechanism of cancer development, which was usually classified as "*de novo*".
6. Slow-growing cancers are formed mainly from previous adenomas as they recur and the degree of glandular epithelial dysplasia increases, in accordance with generally accepted views on this process.
7. The results of the analysis of literature data on the effectiveness of colon cancer screening and prevention programs show that the development of tumors with rapid growth rates account for about 90% of the incidence of colon cancer, which most likely hinders the successful implementation of these programs.
8. According to literature, a well-known promoter of epithelial cell hybridization is polyethyleneglycol (PEG), which is not a carcinogen and is used in preparation for colonoscopy and treatment of constipation, and is widely used in the food industry as an emulsifier, stabilizer, and thickener in the production of meat and dairy products, confectionery, sauces, beverages, etc. At the same time, many substances can be promoters of epithelial cell hybridization, the study of which is a matter for the future. The study of these substances is apparently no less important than the study of the properties of carcinogens.
9. The detection of hybrid cells in tumors allows, based on a number of signs, to suspect their significant role in the process of metastasis.

аденом (А) со слабой или умеренной степенью дисплазии эпителия желез. Таким образом оказалось, что в развитии опухолей с быстрыми темпами роста участвуют два «родителя»: № 1 – диффузная гиперплазия (ДГ) и № 2 – аденома (А). Эта разновидность раковых опухолей, развившихся вследствие слияния (гибридизации) клеток (ДГ) и клеток аденомы (А), а также увеличение концентрации РЭА, имеет эмбриональное происхождение.

4. Представлена патоэмбриональная теория канцерогенеза в толстой кишке, в которой описаны все стадии морфологических изменений в эпителии, темпы развития рака и локализация опухолей. Это касается не только толстой кишки, но и желудка, поскольку клетки-гибриды были обнаружены нами также в опухолях желудка.
5. Нами обнаружены прямые доказательства происхождения рака с быстрыми темпами роста вследствие гибридизации (слияния) соматических эпителиальных клеток гиперпластического, аденоматозного и, возможно, других типов эпителия. Таким образом, слияние (гибридизация) клеток является биологическим механизмом инициации данного типа опухолей. По сути дела, речь идёт о механизме развития рака, который принято было квалифицировать как "*de novo*".
6. Раковые опухоли с медленными темпами роста формируются, главным образом, из предшествовавших аденом по мере их рецидивирования и нарастания в них степени дисплазии эпителия желез, в соответствии с общепринятыми взглядами на этот процесс.
7. Результаты анализа литературных данных в отношении эффективности программ по скринингу и профилактике рака толстой кишки показывают, что развитие опухолей с быстрыми темпами роста составляют около 90% в структуре заболеваемости раком толстой кишки, что, скорее всего, и препятствует успешной реализации этих программ.
8. Известным промоутерам гибридизации эпителиальных клеток, по литературным данным, является полиэтиленгликоль (ПЭГ), который к канцерогенам не относится и используется при подготовке к колоноскопии и лечении запоров, широко применяется в пищевой промышленности в качестве эмульгатора, стабилизатора и загустителя при производстве мясных и молочных продуктов, кондитерских изделий, соусов, напитков и пр. При этом, промоутерами гибридизации эпителиальных клеток могут быть многие вещества, изучение которых – дело будущего. Изучение этих веществ, по-видимому, не уступает по своей важности исследованиям свойств канцерогенов.
9. Обнаружение в опухолях клеток-гибридов позволяет, по ряду признаков, заподозрить их значительную роль в процессе метастазирования.

References | Литература

1. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(9):525–532. doi: 10.1056/NEJM198809013190901.
2. Hu B., El Hajj N., Sittler S. et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3(3):251–261. doi: 10.3978/j.issn.2078–6891.2012.021.
3. Sidorova A.N., Klimenko V.N., Sherbakov A.M., Tkachenko O.B. Morden tactic in diagnosis and treatment of early colon cancer (review of literature).

The Scientific Notes of Pavlov University. 2020;27(4):28–37. (In Russ.) doi: 10.24884/1607–4181–2020–27–4–28–37.

Сидорова А.Н., Клименко В.Н., Щербаков А.М., Ткаченко О.Б. Современная тактика в диагностике и лечении раннего рака толстой кишки (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ имени академика ИП. Павлова*. 2020;27(4):28–37. doi: 10.24884/1607–4181–2020–27–4–28–37.

4. Uedo N., Takeuchi Y., Ishihara R. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review. *Annalis of Gastroenterology*. 2012;25(4):281–290. doi:10.13140/RG.2.2.25814.09287.

5. Strekalovsky V.P., Khankin S.L., Kuznetsov A.N. Development of metachronous tumors of the colon. *Clinical medicine*. 1990;68(1):95–100. (In Russ.)

Стрекаловский В.П., Ханкин С.Л., Кузнецов А.Н. О развитии метахронных раковых опухолей толстой кишки. *Клиническая медицина*. 1990;68(1): 95–100.

6. Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):541–571. (In Russ.) doi: 10.26442/18151434.2021.4.201239.

Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Рак желудка. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2021;23(4):541–571. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201239.

7. Khankin S.L. Endomicroscopic assessment of regulation of hyperplastic and dysplastic processes in the colon mucosa. Scientific conference dedicated to the 160th anniversary of I.M. Sechenov's birthday, May 22–24. Odessa, 1989:68–69. (In Russ.)

Ханкин С.Л. Эндомикроскопическая оценка регуляции гиперпластических и диспластических процессов в слизистой оболочке толстой кишки. Одесская областная научная конференция, посвященная 160-летию со дня рождения И.М. Сеченова: 22–24 мая 1989 г.: тезисы докладов. Одесса, 1989. С. 68–69.

8. Khankin S.L. [Clinical and endoscopic evaluation of appearance and development of epithelial neoplasms in the large bowel]. Diss… Med Sciences. Moscow, 1992, 325 p. (In Russ.)

Ханкин С.Л. Клинико-эндоскопическая оценка возникновения и развития эпителиальных новообразований толстой кишки: диссертация … доктора медицинских наук: 14.00.14. Московский научно-исследовательский онкологический институт. Москва, 1992. 325 с.

9. Morson B.S., Muto T., Bussey H.J.R. The evaluation of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36:2251–2270. doi: 10.1002/cncr.2820360944.

10. Morson B. The Polyp-Cancer Sequence in the Large Bowel. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1974;67(6):451–457. doi: 10.1177/00359157740676P115.

11. Hankin S.L. The mechanism of rapid development of epithelial tumors using the example of colorectal cancer. *Filin's Clinical endoscopy*. 2023;63(2):40–45. (In Russ.) doi: 10.31146/2415–7813-endo-63–2–40–45.

Ханкин С.Л. Механизм быстрого развития эпителиальных опухолей на примере колоректального рака. *Клиническая эндоскопия*. 2023;63(2):40–45. doi: 10.31146/2415–7813-endo-63–2–40–45.

12. Khankin S.L. Endomicroscopic evaluation of interactions between focal and diffuse changes in the colonic mucosa. Proceedings of the Symposium on sedation and monitoring in endoscopy at the World congresses of gastroenterology, Sydney, Australia, 30 Aug. 1990: An offic. publ. of the 1990 / Ed. by S. Benjamin. Oslo: Universitetsforl, 1990, pd. 759.

13. Khankin S.L. Developmental characteristics of sporadic colonic cancer according to data of endoscopic and morphologic investigations. MosEndo: account YouTube. Session no. 177. 02.03.2022. (in Russ.) Available at: https://rutube.ru/video/a18a13836a4b2de597a953372a2956f2/ (Accessed 11 Aprl 2025)

Ханкин С.Л. Особенности развития спорадического рака толстой кишки по данным эндоскопических и морфологических исследований. МосЭндо: аккаунт на YouTube. Заседание № 177. 02.03.2022. доступно на: https://rutube.ru/video/a18a13836a4b2de597a953372a2956f2/ (дата обращения 11.04.2025).

14. Khankin S.L. The mechanism of rapid pace of growth of epithelial tumors using the example of colon cancer. MosEndo: account YouTube. Session no. 197. 24.05.2023. (In Russ.) Available at: https://rutube.ru/video/16aa41400ac1a9686faac0600da88060/ (Accessed: 11.04.2025).

Ханкин С.Л. Механизм быстрого развития эпителиальных опухолей на примере колоректального рака. МосЭндо: аккаунт на YouTube. Заседание № 197. 24.05.2023. Доступно на: https://rutube.ru/video/16aa41400ac1a9686faac0600da88060/ (дата обращения 11.04.2025).

15. Khankin S.L., Rubzov V.S., Fedotov E.A., Napsheva A.M. Colonic cancer with rapid pace of growth. MosEndo: account YouTube. Session no. 210. 11.09.2024. (In Russ.) Available at: https://rutube.ru/video/6881435d38ae8702c0c875f5467f7be2/ (Accessed: 11.04.2025).

Ханкин С.Л., Рубцов В.С., Федотов Э.А., Напшева А.М. Рак толстой кишки с быстрыми темпами роста. МосЭндо: аккаунт на YouTube. Заседание № 210. 11.09.2024. Доступно на: https://rutube.ru/video/6881435d38ae8702c0c875f5467f7be2/ (дата обращения 11.04.2025).

16. Khankin S.L., Kapuller L.L., Kuznetsov A.N. The World Congress of Gastroenterology: october 2–7. Los Angeles, California, 1994, abstr. 823.

17. Khankin S.L., Strekalovsky V.P. Principles of interpretation of colonomicroscopy with great magnification. Abstract Book, World Congress: Gastroenterology (Omge) 8-th Congress, Digestive Endoscopy (Omed) 6th Congress, Colo-Proctology 3rd Congress: September 7–12. Sao Paulo, Brazil, 1986, abstr. 1967.

18. Khankin S.L., Beljaev M.V., Gorbeshko T.P. Contact endomicroscopy of the large bowel with great magnification. *Clinical medicine*. 1984;62(1):126–130. (in Russ.)

Ханкин С.Л., Беляев М.В., Горбешко Т.П. Контактная эндомикроскопия толстой кишки с большим увеличением. *Клиническая медицина*. 1984;62(1):126–130.

19. Khankin S.L, Beliaev M.V, Gorbeshko T.P. Peculiarities of vital staining of tumors and hyperplastic changes in the colonic mucosa. *Clinical medicine*. 1983;61(8):88–91. (in Russ.)

Ханкин С.Л., Беляев М.В., Горбешко Т.П. Об особенностях витальной окраски опухолей и гиперпластических изменениях в слизистой оболочке толстой кишки. *Клиническая медицина*. 1983;61(8):88–91.

20. Strekalovsky V.P, Khankin S.L, Gorbeshko T.P, Beliaev M.V. Endoscopic microscopy of the colon. *Endoscopy*. 1984;16(5):179–181. doi: 10.1055/s-2007–1018574.

21. Strekalovsky V.P, Khankin S.L, Kapuller L.L. Microendoscopic features of the surface epithelium in patients with colonic tumors. *Endoscopy.* 1989;21(2):75–78. doi: 10.1055/s-2007–1012904.

22. Saljamon L.S. Cancer and disfunction of sell. Leningrad. Nauka, 1974. 320 p. (in Russ.)

Салямон Л.С. Рак и дисфункция клетки. Ленинград: Наука, 1974. 320 с.

23. Shabad L.M. Evolution of concepts of blastomogenesis. Moscow. Medicine, 1979: 270 p. (in Russ.)

Шабад Л.М. Эволюция концепций бластомогенеза. Москва: Медицина, 1979. 270 с.

24. Ehrenpreis Ya.G. Embrionic properties of tumor cells: facts and hypotheses. *Experimental oncology.* 1982;4(6):13–19. (in Russ.)

Эренпрейс Я.Г. Эмбриональные свойства опухолевых клеток: факты и гипотезы. *Экспериментальная онкология*. 1982;4(6):13–19.

25. Ephrussi B, Davidson R.L, Weiss M.C., et al. Malignancy of somatic cell hybrids. *Nature.* 1969;224(5226):1314–1316. doi: 10.1038/2241314a0.

26. Efrussi B. Hybridization of somatic cells. Princeton: N.J., Princeton University Press, 1972. 175 p.

27. Hass R., von der Ohe J., Dittmar T. Hybrid Formation and Fusion of Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4496. doi: 10.3390/cancers13174496.

28. Kaigorodova E.V., Zavaruev I.S., Chernyshova A.L., Grishchenko M. Yu. Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system.* 2023;19(2):104–108. (In Russ.) doi: 10.17650/1994–4098–2023–19–2–104–108.

Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Чернышова А.Л., Грищенко М.Ю. Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(2):104–108. doi: 10.17650/1994–4098–2023–19–2–104–108.

29. Zhou X., Merchak K., Lee W. et al. Cell Fusion Connects Oncogenesis with Tumor Evolution. *American Journal of Pathology.* 2015;185(7):2049–2060. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.03.014.

30. Stephens P.J., Greenman C.D., Fu B. et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* 2011;144(1):27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.

31. Strekalovsky V.P., Khankin S.L., Zacharjan V.G. Endoscopic microscopy of the stomach. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1983; 55(21):75–78. (in Russ.)

Стрекаловский В.П., Ханкин С.Д., Захарьян В.Г. Эндоскопическая микроскопия желудка. *Терапевтический архив*. 1983;55(2):76–78.

32. Strekalovsky V.P. Results of endoscopic removal of villous tumors of the colon. *Endoscopy.* 1983;15(2):49–52. doi: 10.1055/s-2007–1018609.

33. Veselov V.V. [Endoscopic treatment of patients with large and giant adenomas of the large bowel]. Diss… Med. Sciences. Moscow, 1997. 135 p. (in Russ.)

Веселов В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: диссертация… доктора медицинских наук: 14.00.14. Москва, 1997. 135 с.

To article

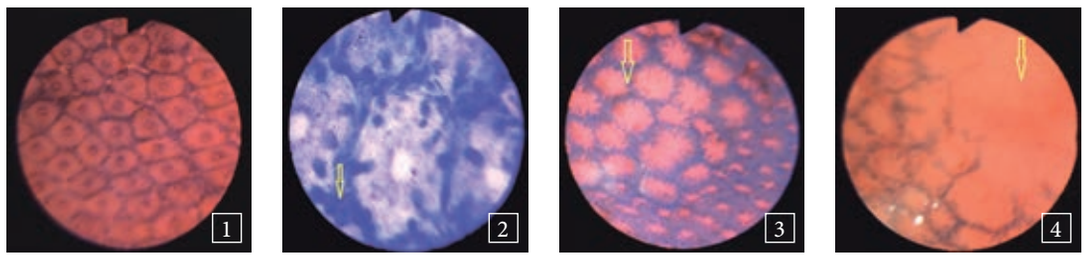
Colorectal and Stomach Cancer, a New Look at the Features of Morphogenesis (p. 13–28)

К статье

Рак толстой кишки и желудка, новый взгляд на особенности морфогенеза (стр. 13–28)

Figure 1–1.

Colonomicroscopy, vital staining with a mixture of methylene blue and toluidine – 1%. Photos 1–2: Crypts are delimited by goblet cells (shown by the arrow). Epithelium is characteristic for the growth of tubular adenomas on it. Photos 3–4: Small tubular adenomas with magnification of 20–35 times, shown by arrows. Delimitation of glands by goblet cells is also preserved between the enlarged crypts.



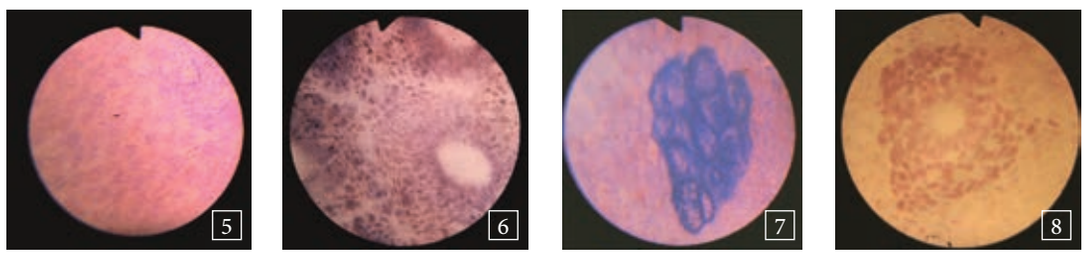
Увеличение ×30 | Увеличение ×170 | Увеличение ×20–35 | Увеличение ×20–35

Рисунок 1–1.

Колономикроскопия, прижизненная окраска смесью метиленового синего и толуидина – 1%. *Фото 1–2:* Крипты разграничены бокаловидными клетками (показано стрелкой). Эпителий характерный для роста тубулярных аденом. *Фото 3–4:* Мелкие тубулярные аденом с увеличением 20–35 крат, показаны стрелками. Разграничения желез бокаловидными клетками сохраняется также и между увеличенными в размерах криптами.

Figure 1–2.

Colonomicroscopy, vital staining with a mixture of methylene blue and toluidine – 1%. Photo 5–6: Mucous membrane characteristic for the location of hyperplastic polyps on it. There are no demarcations of the crypts by goblet cells. Photo 7: Small hyperplastic focus. Photo 8: Hyperplasia the size of one gland.



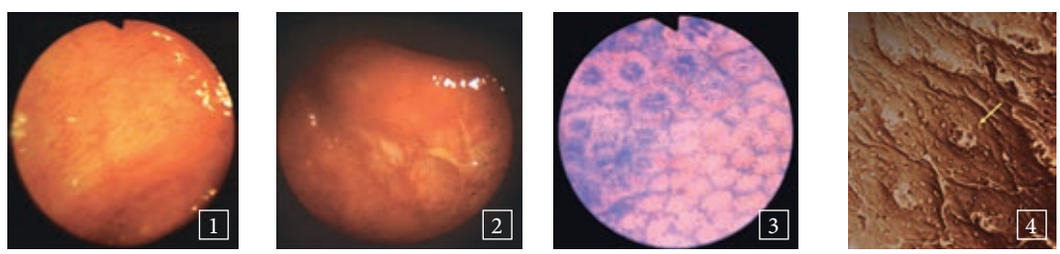
Увеличение ×30 | Увеличение ×170 | Увеличение ×30 | Увеличение ×170

Рисунок 1–2.

Колономикроскопия, прижизненная окраска смесью метиленового синего и толуидина – 1%. *Фото 5–6:* Слизистая оболочка характерная для расположения на ней гиперпластических полипов. Разграничения крипт бокаловидными клетками отсутствуют. *Фото 7:* Мелкий гиперпластический фокус. *Фото 8:* Гиперплазия размером из одной железы.

Figure 2–1.

Colonoscopy, colonomicroscopy (magnification ×30), electron microscopy (magnification ×400). Photos 1 and 4 – moderate diffuse hyperplasia of the colon mucosa. Photos 2 and 3 show the transition between normal and diffusely hyperplastic mucosa. The arrow shows goblet cells over the entire surface of the epithelium.



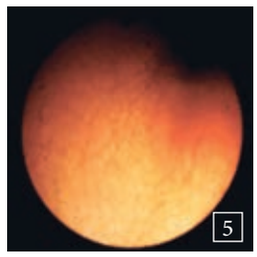
Увеличение ×30 | Увеличение ×30 | Увеличение ×30 | Увеличение ×400

Рисунок 2–1.

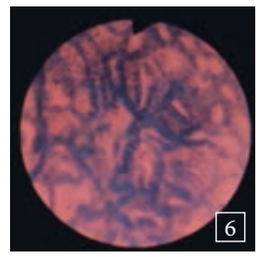
Колоноскопия, колономикроскопия (увеличение ×30), электронная микроскопия (увеличение ×400). *Фото 1* и *4* – умеренно выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. На *2* и *3 фото* показан переход между нормальной и диффузно-гиперплазированной слизистой оболочкой. Стрелкой показаны бокаловидные клетки по всей поверхности эпителия.

Figure 2–2.

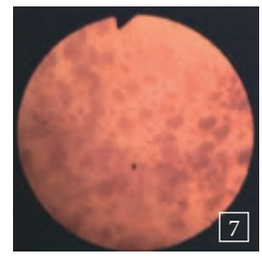
Colonoscopy, colonomicroscopy (magnification ×30 and ×170), electron microscopy (magnification ×600). Pronounced diffuse hyperplasia: photo 5 (macroscopy), photo 6 (magnification ×30), photo 7 (magnification ×170) – the creep area is significantly increased compared to that in figures 1–1 and 1–2 (photos 2, 6). The arrow shows goblet cells over the entire surface of the epithelium.



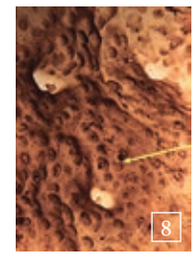
Макроскопия



Увеличение ×30



Увеличение ×170



Увеличение ×600

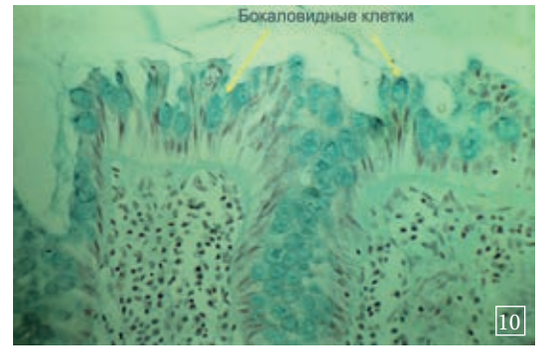
Рисунок 2–2.

Колоноскопия, колономикроскопия (увеличение ×30 и ×170), электронная микроскопия (увеличение ×600). Выраженная диффузная гиперплазия: *фото 5* (макроскопия), *фото 6* (увеличение ×30), *фото 7* (увеличение ×170) – площадь крипы значительно увеличена по сравнению с таковой на рисунках 1–1 и 1–2 (*фото 2, 6*). Стрелкой показаны бокаловидные клетки по всей поверхности эпителия.

Figure 2–3.

Pronounced diffuse hyperplasia of the colonic mucosa. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×350 (photo 9); mucus staining, magnification ×600 (photo 10). Significant number of goblet cells in the superficial epithelium and glands.

Увеличение ×350



Увеличение ×600

Рисунок 2–3.

Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×350 (*фото 9*); окраска на слизь, увеличение ×600 (*фото 10*). Значительное количество бокаловидных клеток в поверхностном эпителии и в железах.

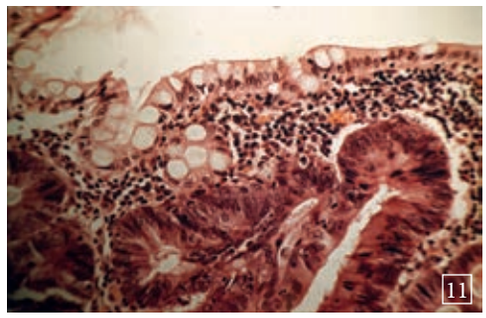


Figure 2–4.

Pronounced diffuse hyperplasia, direct contact with the cancerous tumor (photo 11), hematoxylin-eosin staining, ×120 magnification. Large number of goblet cells in the superficial epithelium.

Рисунок 2–4.

Выраженная диффузная гиперплазия, непосредственное соприкосновение с раковой опухолью (фото 11), окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×120. Большое количество бокаловидных клеток в поверхностном эпителии.

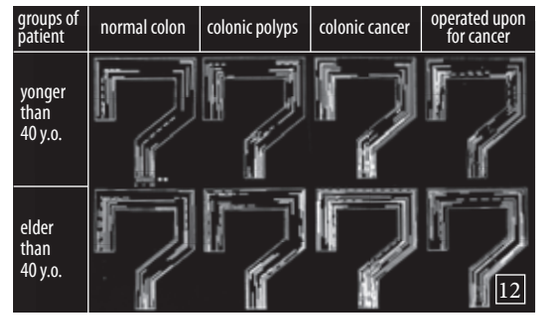


Figure 2–5.

Prevalence of diffuse hyperplasia in the colon sections in 160 patients (4 groups of 40 patients each) aged 28 to 78 years without neoplasms in the colon, in patients with benign adenomas, in patients with malignant tumors, and after cancer surgeries (without extensive bowel resections).

Рисунок 2–5.

Распространённость диффузной гиперплазии по отделам толстой кишки у 160 пациентов (4 группы по 40 пациентов в каждой) в возрасте от 28 до 78 лет при отсутствии у них новообразований в толстой кишке, у пациентов с доброкачественными аденомами, у пациентов со злокачественными опухолями, а также после операций по поводу рака (без обширных резекций кишки).

Figure 3.

Colonoscopy. Small cancer tumors (0.6 to 2.2 cm), each of them has the structure of adenocarcinoma with a moderate degree of cellular differentiation (photos 1–4). Direct contact of these tumors with diffusely hyperplastic epithelium of moderate severity is visible. In each of these tumors, adenoma tissue was found during morphological studies.

Рисунок 3.

Колоноскопия. Раковые опухоли небольшого размера (от 0,6 до 2,2 см), каждая из них имеет строение аденокарциномы с умеренной степенью клеточной дифференцировки (*фото 1–4*). Видно непосредственное соприкосновения этих опухолей с диффузно-гиперплазированным эпителием умеренной степени выраженности. В каждой из этих опухолей при морфологических исследованиях обнаружена ткань аденом.

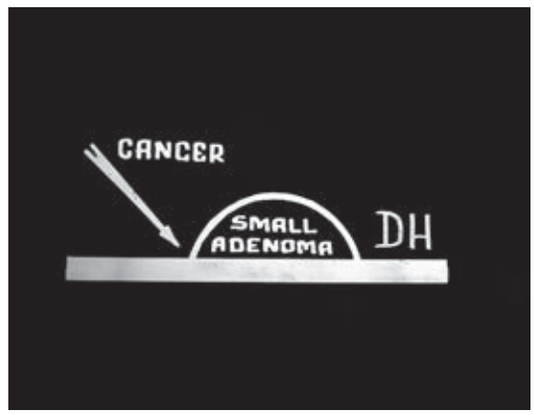


Figure 4–1.

The site of origin of the most dynamically developing cancerous tumors in the colon is in the border zone between moderate epithelial hyperplasia (EH) of the diffuse type and small tubular adenoma (A).

Рисунок 4–1.

Место возникновения наиболее динамично развивающихся раковых опухолей в толстой кишке – в пограничной зоне между умеренной эпителиальной гиперплазией (ДГ) диффузного типа и небольшой тубулярной аденомы (А).

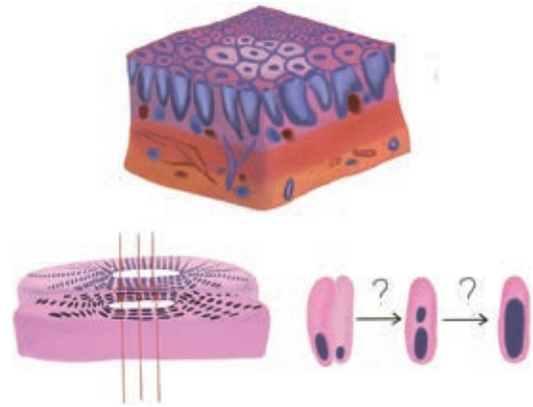


Figure 4–2.

Zone of intercellular interactions between DH cells and adenoma cells (A).

Рисунок 4–2.

Зона межклеточных взаимодействий между клетками ДГ и клетками аденомы (А).

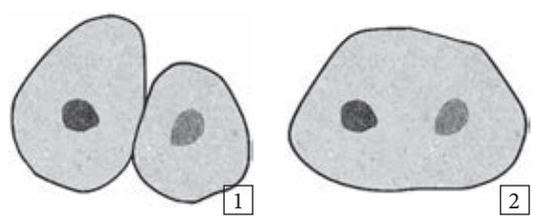


Figure 5–1.

The process of fusion (hybridization) of somatic adenoma cells (cell with a dark nucleus) and diffusely hyperplastic epithelial cells (cell with a light nucleus) – stages 1 and 2.

Рисунок 5–1.

Процесс слияния (гибридизации) соматических клеток аденомы (клетка с тёмным ядром) и клеток диффузно-гиперплазированного эпителия (клетка со светлым ядром) – *этапы 1* и *2*.

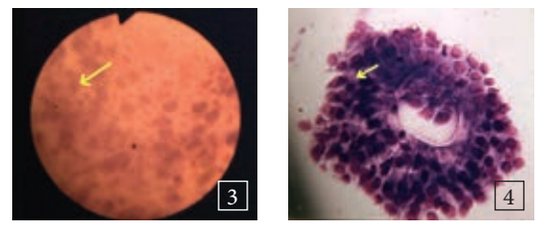


Figure 5–2.

Colonomicroscopy, magnification ×170 (photo 3). Cytological examination of whole prints of the surface epithelium of individual crypts, magnification ×200, stained with hematoxylin and eosin (photo 4). Arrows indicate signs of probable fusion (hybridization) of somatic epithelial cells.

Рисунок 5–2.

Колономикроскопия, увеличение ×170 (*фото 3*). Цитологическое исследование цельных отпечатков поверхностного эпителия отдельных крипт, увеличение ×200, окраска гематоксилином-эозином (*фото 4*). Стрелками отмечены признаки вероятного слияния (гибридизации) соматических эпителиальных клеток.

Figure 6.

Colonoscopy. Shrinkage of diffusely hyperplastic epithelium, increase in the area of the mucous membrane due to an increase in the number of epithelial cells on its surface.

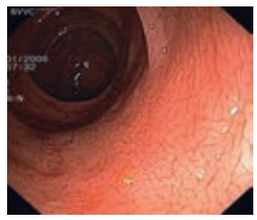


Рисунок 6.
Колоноскопия. Сморщивание диффузно-гиперплазированного эпителия, увеличение площади слизистой оболочки вследствие увеличения количества эпителиоцитов в её поверхности.

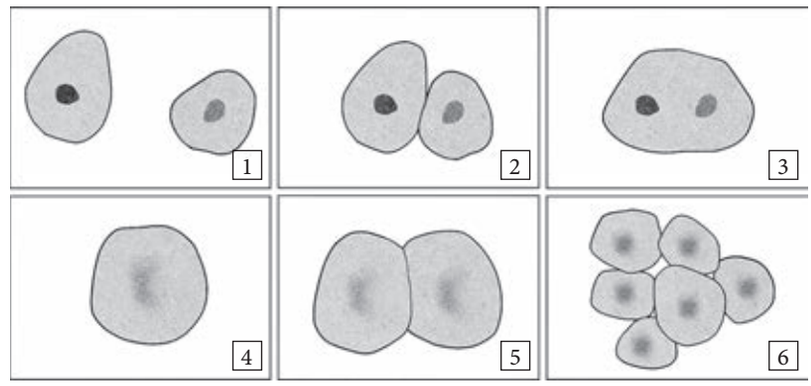


Figure 7.
Formation of generations of hybrid cells as a result of a series of cellular interactions: 1st generation (3), 2nd generation (4), 3rd generation (5–6).

Рисунок 7.
Формирование поколений гибридных клеток в результате серии клеточных взаимодействий: 1-е поколение (3), 2-е поколение (4), 3-е поколение (5–6).

Figure 8–1.

Surgical preparations of resected colon segments for tumors with the structure of moderately differentiated adenocarcinoma, hematoxylin and eosin staining. Photos 1, 2, 3 – a binuclear cell (shown by a square and arrows) with two phenotypically different nuclei, one of which is hyperchromatic; the cell has morphological features of a heterokaryon of hybrid origin; the cell is located among the epithelial cells of the tumor tissue. Photos 4, 5, 6 – among the crypts there are multinuclear cells (shown by arrows), the nuclei of which are phenotypically similar to the nuclei of epithelial cells; the cells are not associated with the basal membrane; photo 6 – a cell in which 3 nuclei are clearly visible due to the fusion of epithelial cells, which indicates its hybrid origin.

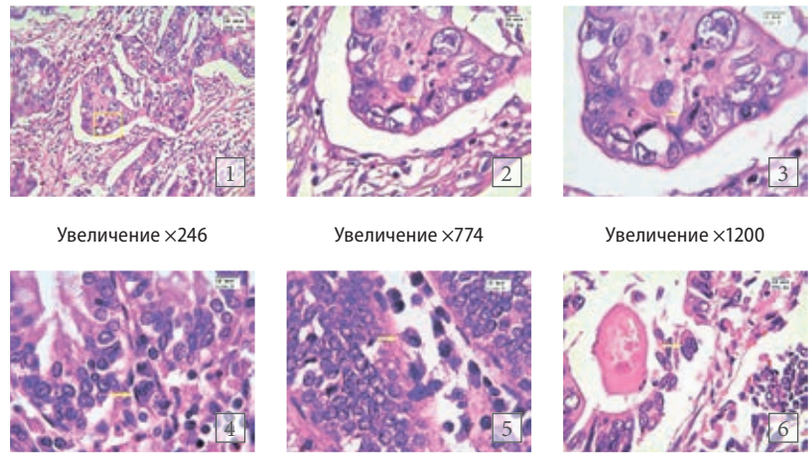


Рисунок 8–1.
Операционные препараты резецированных сегментов толстой кишки по поводу опухолей, имеющих строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, окраска гематоксилином-эозином. *Фото 1, 2, 3* – двухъядерная клетка (показана квадратом и стрелками) с двумя фенотипически разными ядрами, одно из них гиперхромное; клетка имеет морфологические признаки гетерокариона гибридного происхождения; клетка располагается среди эпителиоцитов опухолевой ткани. *Фото 4, 5, 6* – среди крипт имеются многоядерные клетки (показаны стрелками), ядра которых фенотипически схожи с ядрами эпителиоцитов; клетки не связаны с базальной мембраной; на *фото 6* – клетка, в которой отчетливо видны 3 ядра, вследствие слияния эпителиоцитов, что указывает на её гибридное происхождение.

Figure 8–2.

Surgical preparations of resected colon segments for tumors with the structure of moderately differentiated adenocarcinoma, hematoxylin-eosin staining. Photos 7, 8, 9 – multinucleated tumor cells consisting of two or more hyperchromatic nuclei; cell nuclei are hyperchromatic, deformed, chromatin is coarse.

Рисунок 8–2.
Операционные препараты резецированных сегментов толстой кишки по поводу опухолей, имеющих строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, окраска гематоксилином-эозином. *Фото 7, 8, 9* – многоядерные опухолевые клетки, состоящие из двух и более гиперхромных ядер; ядра клеток гиперхромные, деформированы, хроматин грубый.

Figure 9.
Gastroscopy with magnification of approximately 8–10 times (photo 1, 2). Arrows indicate areas with an increase in the area of epithelium (diffuse hyperplasia) in the area of the lesser curvature of the stomach compared to the surrounding mucous membrane.

Рисунок 9.
Гастроскопия с увеличением около 8–10 крат (*фото 1, 2*). Стрелками указаны зоны с увеличением площади эпителия (гиперплазии диффузного типа) в области малой кривизны желудка по сравнению с окружающей слизистой оболочкой.

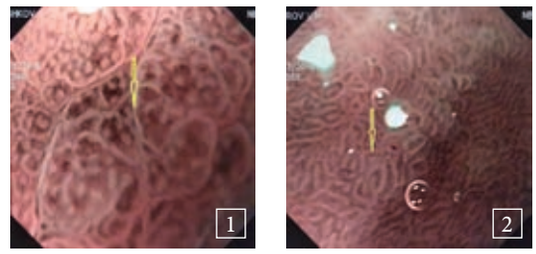
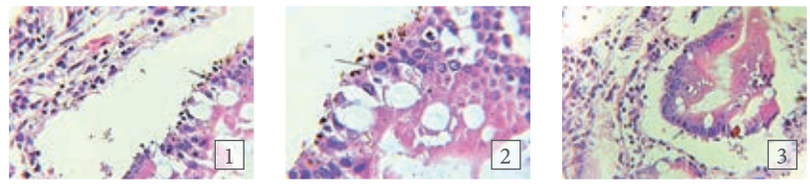
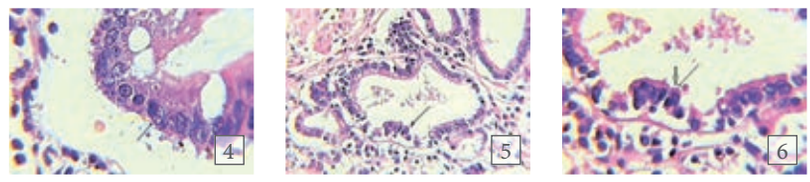


Figure 10–1.
Surgical specimens of the body of the stomach, resected for moderately differentiated adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining. Photos 1–6: in the tumor tissue there are cells with two different nuclei (shown by arrows). The cells have morphological features of heterokaryons of hybrid origin.

Рисунок 10–1.
Операционные препараты тела желудка, резецированные по поводу умеренно-дифференцированной аденокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином. *Фото 1–6:* в ткани опухолей – клетки с двумя отличающимися ядрами (показаны стрелками). Клетки имеют морфологические признаки гетерокарионов гибридного происхождения.



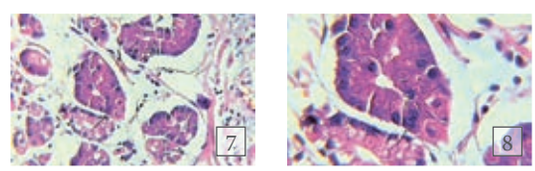
Увеличение ×400 Увеличение ×1000 Увеличение ×400



Увеличение ×1000 Увеличение ×400 Увеличение ×1000

Figure 10–2.
Surgical specimen of the resected body of the stomach for moderately differentiated adenocarcinoma. Photos 7–8: in the fundic glands, near the tumor tissue, there is a main cell with morphological features of a heterokaryon of hybrid origin (shown by arrows). Hematoxylin-eosin staining.

Рисунок 10–2.
Операционный препарат резецированного тела желудка по поводу умеренно-дифференцированной аденокарциномы. *Фото 7–8*: в фундальных железах, вблизи опухолевой ткани имеется главная клетка, имеющая морфологические признаки гетерокариона гибридного происхождения (показана стрелками). Окраска гематоксилином-эозином.



Увеличение ×400 Увеличение ×1000