

УДК: 616.8-089

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НАВИГАЦИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ

Додихудоева Сакина, Марьянкова Наталия Евгеньевна, Сысуева Дарина Дмитриевна
Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Основным ограничением в нейрохирургии глиом является недостаточная визуализация границ опухоли. Поэтому, на сегодняшний день актуальным направлением остается вопрос поиска и совершенствования методов интраоперационной навигации в нейроонкологии. Примерами которых являются: мультимодальная нейронавигация, навигационное интраоперационное УЗИ, интраоперационное нейрофизиологическое картирование, метаболическая флуоресцентная диагностика. **Цель работы** — провести литературный обзор методов интраоперационной навигации в нейроонкологии, а именно метаболической флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты. **Материал и методы.** На основе ресурсов PubMed, Web of Science, SpringerLink, Google Scholar был проведен литературный обзор методов интраоперационной навигации в нейроонкологии, в рамках работы был описан метод флуоресцентной диагностики с использованием 5-АЛК, принцип работы, преимущества и недостатки. **Результаты.** Флуоресцентная диагностика - современный метод обнаружения и определения опухолевых образований в нейрохирургии и нейроонкологии с использованием светоактивных веществ, которые излучают свечение в ответ на воздействие ультрафиолетового или видимого света. **Выводы.** Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики позволяет значительно повысить уровень радикальности резекции злокачественных опухолей и улучшить показатели выживаемости пациентов, а также безрецидивного периода.

Ключевые слова: нейроонкология, флуоресценция, нейронавигация, глиомы.

FLUORESCENCE DIAGNOSTICS AND METABOLIC NAVIGATION IN NEUROSURGERY

Dodikhudoeva Sakina, Maryankova Natalia Evgenyevna, Sysueva Darina Dmitrievna
Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The main limitation in glioma neurosurgery is insufficient visualization of the tumor boundaries. Therefore, today the issue of searching and improving intraoperative navigation methods in neuro-oncology remains an urgent area. Examples of which are: multimodal neuronavigation, navigation intraoperative ultrasound, intraoperative neurophysiological mapping, metabolic fluorescence diagnostics. **The aim of the study** is to conduct a literary review of intraoperative navigation methods in neuro-oncology, namely metabolic fluorescence diagnostics using 5-aminolevulinic acid. **Material and methods.** Based on the resources of PubMed, Web of Science, SpringerLink, Google Scholar, the literary review of intraoperative navigation methods in neuro-oncology. Within the framework of the work, the method of fluorescence diagnostics using 5-ALA, the principle of operation, advantages and disadvantages were described. **Results.** Fluorescence diagnostics is a modern method of detecting and determining tumors in neurosurgery and neuro-oncology using light-active substances that emit a glow in response to exposure to ultraviolet or visible light. **Conclusions.** The use of intraoperative fluorescence diagnostics makes it possible to significantly to increase the level of radical resection of malignant tumors and improve patient survival rates, as well as the recurrence-free period.

Keywords: neuro-oncology, fluorescence, neuronavigation, gliomas.

ВВЕДЕНИЕ

Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей является удаление опухолевой ткани с минимальным повреждением мозга и установление гистологического диагноза. Согласно данным эпидемиологии, уровень заболеваемости первичными опухолями головного мозга в России составляет 23 случая на 100 тыс. населения или примерно 34 тыс. впервые выявленных случаев в год. Несмотря на современные технологии в операционных и улучшение хирургической техники, результаты лечения пациентов с внутримозговыми опухолями остаются неудовлетворительными. Важно, что от степени травматизации мозговой ткани зависит качество жизни пациента, а от радикальности удаления опухоли – продолжительность общей и безрецидивной выживаемости пациентов [1, 11, 16]. Основным ограничением в нейрохирургии глиом является недостаточная визуализация

границ опухоли. Поэтому, на сегодняшний день актуальным направлением остается вопрос поиска и совершенствования методов интраоперационной навигации в нейроонкологии, примерами которых являются: мультимодальная нейронавигация, навигационное интраоперационное УЗИ, интраоперационное нейрофизиологическое картирование, метаболическая флуоресцентная диагностика. В данной статье мы рассмотрели метод метаболической флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевуленовой кислоты. Суть метода заключается в селективном накоплении большого количества протопорфирина IX в клетках злокачественной опухоли в условиях избыточной концентрации 5-АЛК, при этом в клетках здорового мозга протопорфирин IX накапливается в незначительных количествах или не накапливается совсем. В настоящее время одним из наиболее используемых фотосенсибилизаторов является 5-АЛК. 5-АЛК — естественный источник синтеза протопорфирина [2, 5, 15].

Цель работы — провести литературный обзор методов интраоперационной навигации в нейроонкологии, а именно метаболической флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевуленовой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основе ресурсов PubMed, Web of Science, SpringerLink, Google Scholar был проведен литературный обзор методов интраоперационной навигации в нейроонкологии, в рамках работы был описан метод флуоресцентной диагностики с использованием 5-АЛК, принцип работы, преимущества и недостатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Флуоресцентная диагностика - современный метод обнаружения и определения опухолевых образований в нейрохирургии и нейроонкологии с использованием светоактивных веществ, которые излучают свечение в ответ на воздействие ультрафиолетового или видимого света. Данный способ позволяет хирургам более точно определять границы опухоли и минимизировать повреждения здоровых тканей во время операции.

Принципы метода флуоресцентной диагностики:

Различают аутофлуоресценцию, или эндогенную флуоресценцию – основана на способности к флуоресценции веществ, входящих в состав тканей, и экзогенную флуоресценцию, которая характеризуется тем, что после введения больному фотосенсибилизаторов, обладающих способностью к селективному накоплению в опухолевой ткани, возникает ее флуоресценция [2, 4, 6].

Сегодня одним из часто используемых фотосенсибилизаторов является 5-АЛК.

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) – это белый кристаллический порошок, используемый для приготовления водного раствора для перорального и внутривенного введения. 5-АЛК является естественным источником синтеза протопорфирина IX. Протопорфирин IX – это светопоглощающий митохондриальный хромофор, предшественник гема.

Принцип метода флуоресценции заключается в селективном накоплении большого количества протопорфирина IX в клетках злокачественной опухоли в условиях избыточной концентрации фотосенсибилизатора 5-АЛК, при этом в клетках здорового мозга протопорфирин IX накапливается в незначительных количествах или не накапливается совсем.

Наиболее важные механизмы накопления 5-АЛК и биосинтеза протопорфирина IX определяются активностью ферментов пути биосинтеза гема: порфириноген синтаза, уropорфириноген декарбоксилаза, уropорфириноген синтаза, копропорфириноген оксидаза, протопорфириноген оксидаза. Впоследствии появились подтверждения о том, что более интенсивное накопление протопорфирина IX в опухоли связано не только с увеличением проницаемости гистогематического барьера для 5-АЛК, но и с увеличением силы захвата 5-АЛК пролиферирующими клетками опухоли [11, 13].

Ki-индекс является маркером накопления 5-АЛК в опухоли. Он соответствует изменениям активности некоторых ферментов, катализирующих трансформацию протопорфирина IX в гем. Этот индекс даёт объективное представление о степени злокачественности глиальной опухоли и дальнейшем прогнозе заболевания. В опухолевых клетках высокий уровень протопорфирина IX сохраняется в течение 1-2 суток, а в здоровых клетках он быстро утилизируется, превращаясь в фото-неактивный гем. В результате получают высокий флуоресцентный контраст опухоли и окружающей ткани, что является значимым фактором для выявления и уточнения границ опухоли при проведении флуоресцентной диагностики. Однако, счет транспорта 5-АЛК через неповрежденный гематоэнцефалический барьер может быть низкой фоновая флуоресценция и аккумуляция препарата нормальной мозговой тканью.

Стоит отметить, что 5-АЛА-индуцированный протопорфирин IX накапливается и в нормальных тканях. В большом количестве биосинтез происходит в эпителиальных и железистых тканях, в том числе эпидермис, слизистые оболочки, конъюнктиву, эндометрий, уроэпителий, печень, почки, желчный пузырь, молочные железы [3, 7, 8].

Обнаружено несколько механизмов транспорта 5-АЛК через гематоливорный барьер в сосудистых сплетениях желудочков мозга, которые в норме обеспечивает низкую концентрацию 5-АЛК в ликворе относительно концентрации в плазме крови. При опухолевом поражении из-за нарушения целостности гематоэнцефалического барьера в области опухоли наблюдается проникновение 5-АЛК в клетки опухоли и перифокальную зону мозгового вещества, при этом активный синтез фотосенсибилизатора – протопорфирина IX – наблюдается только в опухолевых клетках, что выгодно отличает использование 5-АЛК от остальных ранее используемых фотосенсибилизаторов «окрашивания» опухоли за счет поврежденного гематоэнцефалического барьера.

Максимальный эффект флуоресценции наблюдается через 6 часов после приема препарата и не снижается в течение 12-16 часов. А в течение 24 часов после перорального приема препарат полностью выводится с мочой и не накапливается в тканях организма.

Специально разработанные приставки для операционных микроскопов позволяют интраоперационно увидеть красно-розовое свечение протопорфирина IX, что позволяет определять границы злокачественной опухоли. При этом интенсивность флуоресценции зависит от энергии, которую подает микроскоп. Свет с длиной волны 405 нм максимально адсорбируется молекулами протопорфирина IX, а видимая флуоресценция отмечается в диапазоне 635-704 нм.

К сожалению, следует отметить, что в ряде случаев в ходе оперативного вмешательства наблюдается эффект «выбеливания», который заключается в снижении выраженности видимой флуоресценции до 36% от начальной через 25 минут непрерывной экспозиции в синем свете и 87 минут в белом. Фотобликинг — это уменьшение интенсивности флуоресцентной эмиссии при облучении молекулы красителя источником света, в данном случае лазером. Однако, при удалении слоя клеток с эффектом «выбеливания» в глубже лежащих тканях эффект флуоресценции восстанавливается [9, 12].

Принцип флуоресцентной навигации был также успешно комбинирован с эндоскопической техникой и сегодня широко используется для диагностики опухолей в урологии, гинекологии и других областях. Кроме того, благодаря угловому обзору эндоскоп позволяет заметить «слепые зоны», которые могут оказываться за пределами поля зрения операционного микроскопа, и их осмотр требует нежелательной тракции мозга.

Флуоресцентная диагностика в нейроонкологии:

Радикальность удаления опухоли является одним из ключевых факторов прогноза при внутримозговых опухолях, помимо возраста и функционального статуса пациента.

Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики в нейрохирургии имеет преимущества, среди которых можно отметить следующие:

- 1) Более интенсивная визуализация анапластических участков опухоли

2) Лучшая дифференцировка тканей при продолженном росте опухоли высокой степени злокачественности, после дополнительного лечения, которое пациенту назначают после хирургического удаления опухоли или лучевой терапии.

3) Возможность выявления опухолевых клеток в стенках желудочков даже при отсутствии видимой инвазии их стенок.

Кроме того, послеоперационном периоде отмечена разница в частоте прогрессирования флуоресцирующих и нефлуоресцирующих опухолей головного мозга в течение года после операции [14, 18, 20].

В последнее время успешно применяется интраоперационная конфокальная микроскопия при хирургическом удалении глиом головного мозга. В Институте нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН с 2010 по 2012 годы были проведены операции на 114 пациентах с глиальными опухолями различной локализации с использованием флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии. Пациенты проходили обследование до и после операции.

Таким образом, использование флуоресцентной диагностики в нейроонкологии у пациентов с различными группами опухолей центральной нервной системы показали актуальность и эффективность метода. Флуоресцентная диагностика в хирургии глиом головного мозга с 2010 по 2012 гг. в Институте нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН было оперировано 114 пациентов с глиальными опухолями различной локализации и гистологической природы с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии. В последнее время успешно применяется интраоперационная конфокальная микроскопия в хирургии глиом головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день метод флуоресцентной диагностики всё еще остаётся не полностью изученным. Однако, уже сейчас он находит свое применение в медицинской практике. Ознакомившись с литературой, статьями и диссертациями на тему исследования метода флуоресцентной диагностики, мы представляем обзор интересных клинических случаев, которые помогут более четко понять преимущества и недостатки данного метода.

В рамках исследования метода флуоресцентной диагностики рассматривались клинические случаи, представленные в материалах ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, ФГБУН «Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН».

Клинический случай 1:

Женщина 35 лет с диагнозом – продолженный рост внутримозговой опухоли левой теменно-парасагиттальной области с распространением на валик мозолистого тела и подкорковые ганглии слева. Первая операция - удаление астроцитомы левой теменной доли с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Через 5 лет на МРТ у пациентки снова появились множественные узлы с кольцевидным типом накопления контрастного препарата. Вторая операция - использован метод флуоресцентной диагностики с применением микроскопа OPMI Pentero.

По ходу операции отмечалась яркая, гетерогенная по характеру флуоресценция и высокие показатели накопления протопорфирина IX по данным лазерной спектроскопии [6-10, 19].

Клинический случай 2:

В статьях Анохиной Юлии Евгеньевны – сотрудника ФГУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» РАМН описаны и разобраны 53 клинических случая с подозрением на первичную или рецидивную злокачественную глиому, из них 51 пациент со злокачественными глиомами головного мозга (35 пациентов с глиобластомами, 16 – с анапластическими астроцитомами), у 2 пациентов гистологический материал соответствовал картине лечебного патоморфоза. Тотальную резекцию опухоли удалось провести 72,7% с флуоресцентной диагностикой и 38,7% без её использования [2, 17].

Клинический случай 3:

В статье А.А. Потапова, С.А. Горяйнова, Г.В. Данилова, Д.М. Челушкиной, В.А. Охлопкова, В.Н. Шиманского, Ш.Т. Бешплава, В.К. Пошатаева, Л.В. Шишкина, Н.Е. Захарова, Спаллоне, Т.А. Савельева, В.Б. Лощенова - сотрудников ФГУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» РАМН проведено исследование операций с проведением флуоресцентной диагностики у 101 пациента. Наблюдаемая флуоресценция была обнаружена у 95 пациентов. В ходе исследования не было выявлено статистически значимой связи между приемом дексаметазона, его дозой, приемом противосудорожных препаратов, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также сахарным диабетом и интенсивностью флуоресценции. Также не было выявлено значимой связи между степенью резекции опухоли (по шкале Симпсона) и наличием флуоресценции, а также ее интенсивностью. Сравнение наблюдаемой интенсивности флуоресценции и показателей лазерной спектроскопии выявило значимую корреляцию [13].

Клинический случай 4:

В статье из онкологического центра г. Уельса у пациентов с нейроонкологией была проведена интраоперационная флуоресценция, благодаря которой у 65% удалось провести тотальную резекцию опухоли. В ходе данного исследования установлено, что выживаемость без прогрессирования выше в группе пациентов с использованием 5-АЛК.

По данным вышеописанных статей разобраны клинические случаи, где зафиксированы повышенные индексы флуоресценции при операциях. Флуоресцентная навигация увеличивает точность определения границ опухоли и позволяет проводить быстрый оптический анализ тканей. Интраоперационная визуализация при продолженном росте глиом высокой степени злокачественности после предшествующего адьювантного лечения значительно затруднена вследствие сопутствующих явлений.

Полученные данные о применении флуоресцентной диагностики у пациентов с опухолями головного мозга дают основания полагать, что методика в силу высокой чувствительности позволяет лучше оценить границы опухоли во время операции, а также, достичь большей радикальности и избежать излишней резекции окружающих тканей, которая может обуславливать риск послеоперационных осложнений. Применение комбинированной спектроскопии с одновременным анализом показателей светорассеяния и аккумуляции протопорфирина IX дает дополнительную информацию для интраоперационной демаркации границ опухоли [5].

ВЫВОДЫ

1. Тотальная резекция с удалением более 96% опухоли значительно улучшает качество жизни пациентов, снижая вероятность рецидивов.

2. Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики позволяет значительно

повысить уровень радикальности резекции злокачественных опухолей и улучшить показатели выживаемости пациентов, а также безрецидивного периода.

3. К сожалению, следует отметить, что в ряде случаев в ходе оперативного вмешательства наблюдается эффект «выбеливания», поэтому вопрос об использовании данного метода остаётся открытым для дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов [и др.] // Ассоциация нейрохирургов России. – 2012. – № 3.
2. Анохина, Ю.Е. Клинико-морфологические исходы резекции злокачественных глиом головного мозга с использованием интраоперационной флуоресцентной диагностики: специальность 14.01.18 «Нейрохирургия»: диссертация кандидата мед. наук / Анохина Юлия Евгеньевна; Военная медицинская академия имени С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2014. // 15 с.
3. Березина, В.В. Использование холодной пробы для интраоперационной оценки реактивности микрососудов перитуморальной зоны супратенториальных опухолей / В.В. Березина, Л.Я. Кравец, М.Г. Воловик, А.Ю. Шелудяков // Вестник нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского – 2008. – № 4. – С. 76-81.
4. Васильев, С.А. Ультразвуковая навигация в хирургии опухолей головного мозга. Часть 1 / С.А. Васильев, А.А. Зуев // Нейрохирургия – 2010. – № 3. – С. 9-13.
5. Нейрохирургическая операция под флуоресцентным контролем в реальном времени с использованием ультразвука для лечения глиом высокой степени злокачественности: техническое описание и предварительный опыт / А. Вилла, Г. Костантино, Ф. Мели [и др.] // Acta Neurochir Wien – 2019 – С. 2595-2605.

6. Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии глиом головного мозга с продолженным ростом / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, Г.Л. Кобяков [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2014. – Т. 78, №2. – С. 22-31.
7. Горяйнов, С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия в хирургии глиом головного мозга / Горяйнов Сергей Алексеевич; Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – Москва, 2018. // 27с.
8. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, Г.Л. Кобяков [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2012. – Т.76, №5. – С. 3-12.
9. Метастазы глиобластом: обзор литературы и описание клинических наблюдений / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, М.А. Игнатенко [и др.] // вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2014. – Т.79, №2. – С. 33-43.
10. Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, Д.А. Гольбин, [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2012. – Т. 76, №6. – С. 57-65.
11. Двуреченский, К.Е. Особенности глиобластом у больной с фоновыми заболеваниями / К.Е. Двуреченский, Е.Д. Улитина // Нейроморфология: диалог поколений – 2024. – №1. – С. 24-28.
12. Носов, А.В. Эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление объемных образований хиазмально-селлярной области (питуитарных аденом) с использованием нейронавигации / А.В. Носов // Российская нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова – 2017. – Т9. – С. 187.
13. Нейронавигация и флуоресцентная диагностика в хирургии глиом головного мозга / Горяйнов С.А., Потапов А.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2014.
14. Ранда, А.Ю. Флуоресцентно- контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга – обзор литературы / А.Ю. Ранда, Д.М. Ростовцев, Б.Е. Олюшин // Российский нейрохирургический журнал имени А.Л. Поленова – 2018. – Т10, №1. – С. 97-110.
15. Савельева, Т.А. Комбинированный спектроскопический метод исследования сильно рассеивающих биологических сред: специальность 01.04.21 «Лазерная физика»: диссертация кандидата физико-математических наук / Савельева Татьяна Александровна; Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук. – Москва, 2021. // 118.с.
16. Сарвари, Д.Д. Злокачественные опухоли головного мозга в Витебской области: заболеваемость и выживаемость, 2020-2022 гг. / Д.Д. Сарвари // Актуальные вопросы современной медицины и фармации – 2024. – №139.
17. Комбинация флуоресцентного изображения и локальной спектрофотометрии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов / В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, Л.В. Телегина, Н.Н. Булгакова, В.В. Смирнов // Квантовая электроника – 2002. – Т.32, №1. – С. 963-969.
18. Шаов, М.Т. Протекция головного мозга от злокачественных опухолей с помощью нейронформационных сигналов / М.Т. Шаов, О.В. Пшикова // XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова – 2007. – №1. – С. 480.
19. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей головного мозга (литературный обзор) / А.У. Шахманаева, Е.И. Козликина, И.С. Трифонов, О.В. Левченко // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии – 2023. – №1. – С.954-966.
20. Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии менингиом задней черепной ямки (описание клинических наблюдений и обзор литературы) / В.Н. Шиманский, В.В. Карнаухов, С.В. Танышин, [и др.] // Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи» – 2021. – Т9, №3. – С. 79-88.

Сведения об авторах

С. Додихудоева - студент

Н.Е. Марьянкова - студент

Д.Д. Сысоева – ассистент кафедры

Information about the authors

S. Dodikhudoeva - student

N.E. Maryankova - student

D.D. Sysueva – Department Assistant

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sakinadodihudoeva@gmail.com

УДК: 616.34-006.6

ЗУБЧАТЫЙ ПУТЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Жариков Алексей Сергеевич¹, Сорокина Дарья Эдуардовна¹, Валамина Ирина Евгеньевна^{1,2}, Сорокина Наталья Дмитриевна²

¹Кафедра патологической анатомии и судебной медицины

²Центральная научно-исследовательская лаборатория

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Колоректальный рак занимает 3 место по заболеваемости среди онкологических заболеваний. Выделяют 4 механизма развития данного вида опухолей, одним из которых является зубчатый путь. В результате может быть сформировано 5 разных зубчатых полипов. **Цель исследования** – изучить пути канцерогенеза новообразований толстой кишки. На архивном материале крупной гистологической лаборатории