

Г.И. СТОРОЖАКОВ¹, д.м.н., профессор, академик РАМН, РМТА, Е.И. ПОЖАРИЦКАЯ¹, И.Г. ФЕДОРОВ^{1, 2}

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Городская клиническая больница №12 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРОБЛЕМА СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Краткий обзор посвящен различным аспектам скрининга колоректального рака, направленного на выявление его ранних форм в группах риска.

Ключевые слова: скрининг колоректального рака, онкомаркеры, колоноскопия

Проведение стандартного обследования, направленного на выявление и профилактику колоректального рака (КРР), является неотъемлемой частью профилактической медицины.

Цель скрининга КРР: своевременное обследование мужчин и женщин, у которых имеется высокая вероятность наличия аденоматозных полипов или рака, а у лиц с положительным результатом скрининга – своевременное оперативное лечение.

Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. случаев КРР, а 440 тыс. человек погибает от этого заболевания [1]. Наиболее высокие показатели регистрируют в экономически развитых странах, самые низкие – в Африке и Азии, за исключением Японии (не отличаются от европейских показателей КРР).

По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, среди онкологических заболеваний в России КРР находится на 3 месте: у мужчин – после рака легких и желудка, у женщин – после рака молочных желез и желудка. Рак ободочной кишки чаще всего встречается в Санкт-Петербурге (22,5% и 17,7% – у мужчин и женщин соответственно), в Москве и Магаданской области; рак прямой кишки – у мужчин в Карелии, Новгородской области, в Санкт-Петербурге, а у женщин – в Чукотском автономном округе, Пермской и Сахалинской областях.

Около 85% случаев КРР приходится на возраст старше 55 лет, максимальная заболеваемость наблюдается у пациентов старше 70 лет. Несмотря на инновации последних лет, диагностическую аппаратуру, новые химиопрепараты и методики, пятилетняя выживаемость не превышает 40% [2, 3]. Такой рост заболеваемости КРР, вероятно, связан со старением населения, увеличением популяции как в развитых, так и с ограниченным экономическим ресурсом странах.

ФАКТОРЫ РИСКА КРР

Установлено, что риск развития КРР у человека составляет приблизительно 6%, а риск смерти от КРР – около 2,6%. Пациент, умирающий от КРР, в среднем живет мень-

ше на 13 лет, чем лица, относящиеся к «условно» здоровой популяции.

Известно несколько факторов риска для развития КРР, тем не менее важно отметить, что в 75% случаях КРР возникает у пациентов без каких-либо предрасполагающих факторов [4]. Вероятность заболеть КРР у человека в возрасте 50 лет за оставшуюся жизнь составляет 5%, а вероятность умереть от него – 2,5%.

К факторам риска развития КРР относят:

- хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), полипы толстой кишки (особенно семейный полипоз);
- рак толстой кишки у близких родственников в возрасте до 60 лет;
- возраст (заболеваемость в возрасте 40 лет составляет 8 случаев на 100 тыс. населения, в возрасте 60 лет – 150 случаев на 100 тыс. населения).

■ Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. случаев КРР, а 440 тыс. человек погибает от этого заболевания

Поскольку КРР часто возникает повторно, пациентов, получивших лечение по поводу этой болезни, рассматривают как группу риска возникновения второй опухоли в кишечнике. Новые полипы возникают в среднем у 50% этих лиц, и в 5% случаев они малигнизуются [5].

Выделяют низкую, среднюю, высокую степени риска развития КРР.

Группа низкого риска: лица старше 50 лет с отрицательным семейным анамнезом. Рекомендуется анализ фекалий на скрытую кровь и пальцевое исследование ежегодно; колоноскопия – один раз в 5 лет.

Группа среднего риска: лица того же возраста, имеющие одного или двух родственников, страдающих КРР. Рекомендуется проведение скрининга, начиная с 40 лет по вышеуказанной схеме.

Группа высокого риска: это больные семейным полипозом, ЯК, БК. Рекомендуется ежегодно проводить колоноскопию начиная с 12–14 лет.

В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала достоверным фактором риска развития опухолей ночную освещенность.

Изучено влияние мелатонина на канцерогенез толстой кишки у крыс, индуцируемый 1,2-диметилгидразином (ДМГ) [6]. В результате достоверно выявлен ингибирующий эффект мелатонина на канцерогенез кишечника у крыс, который проявлялся снижением частоты и множественности опухолей, в основном толстой кишки, а также в снижении степени инвазии и размеров опухолей, а также в повышении их дифференцировки. Механизмы свободнорадикального окисления, участвующие в процессе канцерогенеза, также находятся под влиянием мелатонина. В связи с установленным участием гормона мелатонина в регуляции функций ЖКТ важным является определение уровня мелатонина в собственной оболочке толстой кишки (СОТК) при ВЗК и КРР.

Можно предполагать, что одним из факторов риска развития КРР является ночной график работы.

Многие эпидемиологические исследования подтверждают существование определенной взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке. Однако ожирение может быть связано не только с нарушением баланса между количеством потребляемых калорий и физической нагрузкой, но и с особенностями утилизации потребляемой энергии.

В медицинской литературе также часто упоминается вредное влияние жареных и копченых продуктов на риск развития КРР. Кроме того, многие эпидемиологические исследования показали ассоциацию между курением и умеренным увеличением риска развития КРР [7].

■ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Существует ряд диагностических, скрининговых тестов, позволяющих выявить группы и степень риска развития КРР, а также ранние формы КРР.

Анализ кала на скрытую кровь – самое распространенное исследование для выявления КРР; рекомендуется как начальное исследование. Если определение скрытой крови проведено своевременно, это позволяет снизить число больных раком на 33% и смертность от рака – на 15–20%. Тест не только выявляет рак, но и аденоматозные полипы, что позволяет своевременно провести полипэктомию.

Существует 2 вида проб на скрытую кровь:

■ **стандартный гваяковый тест** на скрытую кровь в стуле (гТСК) получил свое название в связи с использованием для его проведения гваяковой смолы. Гваяковый тест позволяет определить кровопотерю, составляющую не менее 10 мл/сут. Чувствительность и специфичность гТСК довольно вариabельны и зависят от варианта используемой тест-системы (Немоскулт, Немоскулт II, Немоскулт SENSA), техники сбора проб, числа проб для одного теста, интервалов проведения исследования и др. По результатам разных исследований чувствительность однократного гТСК в отношении КРР составляет от 9% [8] до 64,3% [9]. Однако чувствительность скрининговых программ, основанных на регулярном ис-

пользовании гТСК, намного выше и достигает 90% [10]. Специфичность менее чувствительных вариантов теста высокая и составляет около 98%, однако при высокой чувствительности специфичность снижается до 86–87%;

■ **иммунохимический тест** основан на реакции с антителами и обладает высокой специфичностью к человеческому гемоглобину (именно к глобину), не требует диетических ограничений, но значительно дороже. Многочисленные исследования показали, что чувствительность иммунохимических тестов для выявления КРР составила от 47 до 69%, а специфичность – от 88 до 97%. Специфичность этих тестов для диагностики рака высока (до 95%).

■ **По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, среди онкологических заболеваний в России КРР находится на 3 месте: у мужчин – после рака легких и желудка, у женщин – после рака молочных желез и желудка**

Ложнопозитивные результаты могут быть обусловлены другими заболеваниями ЖКТ, проявляющимися кровотечениями. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что не рекомендуется принимать аспирин, препараты железа, витамин С за три дня до исследования.

Ложнонегативные результаты могут быть обусловлены тем, что кровотечение в кишечнике возникает периодически и в момент взятия пробы фекалий крови в них может не быть.

В то же время единственная проба, отобранная во время аппаратного осмотра прямой кишки, не может заменить стандартную пробу на скрытую кровь, поскольку ее чувствительность ниже в 5 раз. Взятые последовательно три пробы фекалий демонстрируют высокую чувствительность на скрытую кровь [11].

Тест на фекальную ДНК

Тест на определение генетических отклонений (соматических мутаций) в образцах фекалий может предлагаться для выявления КРР. Колоректальные эпителиальные клетки попадают в фекалии, и стабильная форма ДНК может быть извлечена из образцов и исследована с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот процесс позволяет выявить мутации в нескольких генах, включая K-RAS, APC, BAT-26, p53.

Данные небольших исследований показали, что чувствительность этого метода составляет 91% в отношении выявления КРР и 82% – аденоматозных полипов более 1 см в диаметре; специфичность в обоих случаях достигает около 90%.

По другим данным, чувствительность метода колебалась в диапазоне от 52 до 91% – при диагностике КРР и 27–82% – при аденоматозных полипах. Некоторые эксперты с целью выявления КРР включают тест на фекальную ДНК в необходимый объем исследований [12].

Опухолевые маркеры КРР

Раково-эмбриональный антиген (РЭА)

Этот показатель относится к числу наиболее изученных опухолевых маркеров как в практическом, так и теоретическом отношении. Впервые его обнаружили Р. Gold и S. Freedman, 1965, при исследовании тканей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека и аденокарциномы толстой кишки, а затем РЭА был выявлен в сыворотке крови больных КРР [13]. В последующем при совершенствовании методов обнаружения РЭА и накоплении данных этот маркер удалось выделить как при различных опухолях, так и при неопухолевых заболеваниях.

■ Около 85% случаев КРР приходится на возраст старше 55 лет, максимальная заболеваемость наблюдается у пациентов старше 70 лет

N. Uedo и соавт., 2000, изучали уровни РЭА в смывах толстой кишки у 213 пациентов до проведения рутинного эндоскопического исследования и доказали, что этот простой тест может быть полезным в практической медицине для выявления группы пациентов с высоким риском развития КРР [14]. Применение РЭА в диагностических целях ограничено его низкой специфичностью, обусловленной повышением концентрации антигена в сыворотке крови при неопухолевых заболеваниях, а также влиянием на синтез этого маркера некоторых экзогенных и эндогенных факторов [15]. Поэтому при обследовании больных опухолями толстой кишки в качестве маркера второй линии используют СА-19-9. Особое значение это имеет при РЭА-негативных новообразованиях.

В последнее время большое внимание исследователи уделяют изучению не только биохимических, но и молекулярно-биологических маркеров в смывах толстой кишки при КРР.

СА-19-9 и α -фетопротейн

С.В. Скворцов и соавт. провели сравнительное изучение одновременно трех опухолевых маркеров (СА-19-9, РЭА и альфа-фетопротейна) в сыворотке крови 108 больных КРР при различных стадиях опухолевого процесса, у 26 больных ЯК и у практически здоровых людей [15]. Авторы выявили достоверное различие этих показателей с локальным КРР и ЯК (СА-19-9 и РЭА), а также у больных с локальным и генерализованным КРР. Показатели опухолевых маркеров при ЯК соответствовали нормальным значениям. Ни в одном наблюдении при ограниченном процессе уровень СА-19-9 не превышал 1 000 ед/мл, РЭА – 20,0 нг/мл. Показатели альфа-фетопротейна у больных КРР были в пределах нормативных значений и повышались только при генерализации опухолевого процесса, что не позволяет применять этот маркер в диагностике КРР. При использовании комплекса СА-19-9 и РЭА диагностическая чувствительность составила 91% и значительно превышала этот показа-

тель в сравнении с диагностической чувствительностью одного опухолевого маркера.

СА-125

G. Mavligit и соавт. обнаружили высокие уровни СА-125 у больных с метастазами КРР в печени при нормальном уровне РЭА [16]. Авторы полагают, что определение СА-125 у больных КРР с нормальными значениями РЭА может быть полезным в оценке распространенности опухолевого процесса.

К сожалению, исходя из вышеизложенных данных «идеального» опухолевого маркера, обладающего высоким уровнем специфичности и чувствительности к определенному виду опухоли, не существует. Но при одновременном определении исследуемых онкомаркеров можно с высокой достоверностью (~100%) предположить наличие КРР, уточнить стадию процесса (рост уровня СА-125 при метастатическом поражении печени).

В настоящее время существуют мультикомплексные системы, т. н. *биологические микрочипы*, позволяющие определить одновременно до 6 маркеров онкологических заболеваний, которые высоко коррелируют с результатами, полученными при индивидуальном определении каждого онкомаркера с использованием стандартных тест-систем ИФА [17]. Данный метод определения онкомаркеров наиболее удобный и экономически выгодный, что позволяет использовать его в скрининге КРР.

Опухолевая М2-пируваткиназа (М2-П) – высокоспецифичный опухолевый белок, не обладает органоспецифичностью и может быть маркером выбора для диагностики разных опухолей. М2-П является метаболическим маркером, наиболее рано и в достаточном для определения количестве поступает в кровоток. Является индикатором агрессивности злокачественной опухоли [1]. В совокупности с определением других онкомаркеров опухолевая М2-П может быть использована в скрининге КРР.

Тканевые маркеры колоректального рака

MSI (микросателлитная нестабильность) – тканевой маркер КРР. Микросателлиты – повторяющиеся короткие (1–5 нуклеотидов) последовательности ДНК. MSI – потеря или добавление такой последовательности аллеля микросателлита, которая возникает из-за отсутствия гена коррекционной репарации ДНК (MMR). MSI является суррогатным маркером и может использоваться для определения прогноза и эффективности адьювантной терапии при КРР. MSI является положительным прогностическим маркером, при ее наличии результаты лечения КРР улучшаются на 15% [18].

p53 – тканевой маркер КРР, является геном-супрессором опухоли и кодирует фактор транскрипции, участвующий в регуляции апоптоза, ангиогенеза, клеточного цикла. Мутации гена *p53* определяются примерно у половины больных КРР и, по-видимому, возникают сравнительно поздно в процессе онкогенеза на этапе перерождения диспластических полипов в инвазивный рак. Являясь значимым негативным прогностическим фактором, *p53* также играет роль в развитии резистентности опухоли к лучевой терапии [19].

K-RAS – тканевой маркер KPP, онкоген, гуанин-связывающий белок, участвующий в передаче сигналов, влияющих на клеточную пролиферацию и индукцию апоптоза. Мутации K-RAS определяются у 40–50% больных KPP и связаны с отрицательным прогнозом и резистентностью к таргетным препаратам – антителам к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Прогностическую роль мутации K-RAS нельзя считать до конца установленной, т. к. имеются данные, что только специфический ее тип, встречающийся у 10% пациентов, связан с отрицательным прогнозом [20].

■ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Фиброколоноскопия (ФКС) является золотым стандартом в скрининге KPP, позволяет выявить и удалить полипы, провести биопсию опухоли, расположенной в толстой кишке. Специфичность и чувствительность ФКС при выявлении полипов и новообразований высока.

В отделении гастроэнтерологии ГКБ №12 г. Москвы (клиническая база кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова) проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, обследованных за период 2007–2009 гг. с обязательным проведением ФКС как основного критерия включения в исследование.

В анализируемую группу вошли 652 пациента от 40 до 76 лет. Преобладали (58%) лица пожилого возраста (60–76 лет). Средний возраст обследованных составил $57 \pm 8,5$ лет. Из них: 251 (38,4%) мужчина и 401 (61,5%) женщина. Показаниями для проведения ФКС данным пациентам послужили жалобы на боли по ходу толстой кишки ($n = 203$; 52,4%), анемический синдром ($n = 265$; 40,6%), диарея ($n = 33$; 8,5%), снижение массы тела ($n = 31$; 8%), обстипация ($n = 97$; 25%), патологические примеси в кале ($n = 23$; 5,9%).

Оценивались данные физикального осмотра, изменения показателей клинического и биохимического анализов крови. Всем пациентам проводилось копрологическое исследование и анализ фекалий на скрытую кровь. В 223 (34,2%) случаях при ФКС выполнялась биопсия слизистой из различных участков толстой кишки.

У 328 (50,6%) пациентов установлено функциональное расстройство кишечника. Полипы толстой кишки обнаружены у 130 (19,9%) пациентов. У 4/130 (1,2%) больных, по данным морфологического исследования, выявлена малигнизация полипов. Реже диагностировали дивертикулярную болезнь толстой кишки ($n = 102$; 15,3%), НЯК ($n = 20$; 3,1%), БК ($n = 10$; 1,5%), псевдомембранозный колит ($n = 34$; 0,5%).
У 59/652 (9,1%) пациентов при ФКС обнаружен KPP с последующей морфологической верификацией.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту выявления органической патологии у обследованных пациентов в нашей клинике, причем почти у 10% диагностированы различные стадии злокачественных новообразований толстой кишки. Кроме того, по результатам ФКС, 130 пациентов отнесли к группе высокого риска развития KPP, что диктует необходимость проведения у них ежегодного обследования толстой кишки.

■ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Кроме стандартной колоноскопии в настоящее время существует несколько вариантов визуализации толстой кишки, позволяющих обнаружить скрытые повреждения толстой кишки, плоские поражения, которые при обычной ФКС не могут быть выявлены. К таким методам относят: *электронную хромоэндоскопию, виртуальную колоноскопию, МРТ толстой кишки*.

Электронная хромоэндоскопия – наиболее точный метод на сегодняшний день для выявления плоских форм опухолей и полипов. Он является простым, информативным и не требующим специального оборудования методом, объединяя хромооскопию и колоноскопию, значительно повышает диагностические возможности обычного эндоскопического исследования в выявлении скрытых патологических морфофункциональных изменений слизистой оболочки толстой кишки, что особенно важно на догоспитальном этапе обследования больных [21].

Виртуальная колоноскопия является исключительно диагностической процедурой. Для выполнения биопсии образований, удаления полипов требуется обычная ФКС.

■ В связи с установленным участием гормона мелатонина в регуляции функций ЖКТ важным является определение уровня мелатонина в собственной оболочке толстой кишки при ВЗК и KPP

Кроме того, приобретает широкое распространение неинвазивный метод осмотра толстой кишки – *компьютерная колоноскопия*, преимуществами которой является неинвазивность исследования и минимальный риск повреждения толстой кишки в сравнении с ФКС; может выполняться пациентам, которым противопоказано проведение колоноскопии. Чувствительность данного метода при диагностике полипов более 1 см составляет 90%, при полипах размером 0,5–0,9 см – 80% и 67% – при полипах до 5 мм. Специфичность метода зависит от размера новообразования [22]. Но существует также и ряд недостатков данной манипуляции: ограничено применение у пациентов с выраженным ожирением, а также следует учитывать уровень рентгеновского облучения (при однократном проведении компьютерной колоноскопии доза полученной радиации соответствует уровню, приобретаемому человеком в течение 20 мес. обычной жизни).

Применение современной эндоскопической аппаратуры для диагностики ранних дегенеративно-воспалительных изменений слизистой оболочки и неоплазий с помощью *узкоспектральной (NBI) и магнификационной (Zoom) эндоскопии, эндосонографии и конфокальной эндоскопии* ограничено в широкой клинической практике из-за экономических проблем (дорогостоящее оборудование) и сложной интерпретации полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФКС необходимо включать в обязательный перечень методов обследования пациентов гастроэнтерологического профиля после 40 лет с целью раннего выявления органической патологии толстой кишки независимо от характера жалоб, поскольку более половины пациентов попадают в общехирургические стационары в связи с развитием осложнений (острая толстокишечная непроходимость, перфорация опухоли, перитонит и др.).

С целью ранней диагностики патологии толстой кишки необходимо проводить скрининг КРР уже на этапе амбулаторной службы для выявления групп риска, для чего необ-

ходимо создать универсальный алгоритм обследования пациентов на основании использования современных инструментальных диагностических методов, внедрить суммарный тест на наличие КРР с помощью биочипов, включающий онкомаркеры (СА-125, СА-19-9, РЭА, М2-пируваткиназа).

Целесообразно также проводить генетическое обследование родственников первой линии пациентов с КРР. Кроме этого, необходимо создать информационно-образовательную программу для пациентов и их родственников, интернет-сайт, бюллетень, школы и др., разработать учебно-методические пособия (рекомендации), отражающие аспекты ранней диагностики и профилактики КРР.



ЛИТЕРАТУРА

1. Земляной В.П., Трофимова Т.Н., Непомнящая С.Л. [и др.] Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки // *Практ. онкол.* 2005. №2. С. 71–80.
2. Black R.J., Sharp L., Kendruck S.W. Trends in Cancer Survival in Scotland 1968-1990 // Edinburgh: National Health Service in Scotland, Information & Statistics Division. 1993.
3. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Cancer mortality in the European Union, 1988-1997: The fall may approach 80000 deaths a year // *J. Cancer.* 2002. Vol. 98. P. 636–637.
4. Burt R.W., Bishop D.T., Lynch H.T. et al. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer // *Bull World Health Organ.* 1990. Vol. 68. P. 655–665.
5. Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 464.
6. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпителиальной на активность антиоксидантных защитных систем у крыс // *Докл. РАН.* 1997. Т. 352. С. 831–833.
7. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Brit. Med. Bull.* 2002. Vol. 64. P. 1–25.
8. Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E. et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. P. 81–85.
9. Allison J.E., Sakoda L.C., Levin T.R. et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1462–1470.
10. Colorectal cancer screening World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf.
11. Greenberger N.J., Blumberg R.S., Burakoff R. et al. Current Diagnosis and Treatment // *Gastroenterol. Hepatol. Endoscopy.* 2009. Vol. 22. P. 263–264.
12. Ahlquist D.A., Skoletsky J.E., Boynton K.A. et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel // *Gastroenterol.* 2000. Vol. 119. P. 1219–1227.
13. Gold, Freedman S.O. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system // *J. Exp. Med.* 1965. Vol. 122. P. 467–481.
14. Uedo N., Isbikawa H., Narahara H. et al. // *Cancer Detect. Prev.* 2000. Vol. 24. P. 290–294.
15. Сковцов С.В., Храменко И.М., Кушлицкий Н.Е. Опухолевые маркеры в оценке степени распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта // *Клин. лаб. диагн.* 1999. №9. С. 26.
16. Mavligit G.M., Eitrov Z. // *Am. J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 23. P. 213–215.
17. Савватеева Е.Н., Деметьева Е.И. Биологический микрочип для одновременного количественного иммунологического анализа маркеров онкологических заболеваний в сыворотке крови человека // *Бюл. экспер. Биол. ежемесячный международный научно-теоретический журнал.* 2009. №6. С. 679–683.
18. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 86. P. 609–618.
19. Munro A.J., Lain S., Lane D.P. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 14. P. 434–444.
20. Andreyev H.J., Norman A.R., Cunningham D. et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter «RASCAL» study. 1998. Vol. 69. P. 675–684.
21. Andreyev H.J., Norman A.R., Cunningham D. et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the «RASCAL II» study. 2001. Vol. 85. P. 692–696.
22. Sonnenberg A., Delco F., Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost effective option to screen for colorectal cancer? // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2268–2274.