

Диагностическая эффективность серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки

О. И. Кит¹, Д. В. Бурцев², А. Ю. Максимов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Diagnostic efficacy of serological and epigenetic methods of screening diagnostics of colorectal cancer

O. I. Kit¹, D. V. Burtsev², A. Yu. Maksimov¹

¹ Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute» Ministry of healthcare of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Federal state-funded institution of the Rostov area «Regional diagnostic center», Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель исследования. Создание адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

Материал и методы. Основную группу составили 204 больных, у которых рак толстой кишки (РТК) был выявлен при проведении скрининговых мероприятий у 1669 пациентов с помощью иммунохимического теста кала на скрытую кровь (СКК). В контрольную группу вошли 213 больных РТК, которые самостоятельно обратились в онкологические учреждения с кишечными либо общими жалобами. Скрининговые мероприятия объединяли методики: иммунохроматографический тест на СКК, определение в крови онкомаркеров – раковоэмбрионального антигена (РЭА), онкоантигенов СА 19-9, СА 242), метилированной ДНК гена септина 9.

Результаты. Диагностическая эффективность скрининга РТК путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет соответственно 40,4, 50,8 и 51,7%. Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови как скрининговая мера характеризуется высокой диагностической эффективностью – 86,5%. На начальном

Aim of investigation. Development of adequate screening and diagnostic algorithms on colorectal cancer detection.

Material and methods. The main group included 204 patients with colorectal cancer (CRC), that has been revealed at screening of 1669 patients by immunochemical fecal occult blood test (FOBT). Control group included 213 CRC patients who have addressed oncologic institutions for intestinal or general complaints independently. Screening program included: immunochromatographic FOBT, blood test for tumor markers — carcinoembryonic antigen (CEA), oncoantigens CA 19-9, CA 242), methylated DNA of septin 9 gene.

Results. Diagnostic efficacy of CRC screening diagnostics by testing of blood levels of CEA, CA 242 and CA 19-9 was 40,4, 50,8 and 51,7% respectively. Epigenetic tests for DNA methylate of SEPT9 gene in blood as screening procedure was characterized by high diagnostic efficacy — 86,5%. At the initial stage of screening diagnostics optimum combination of methods is immunochemical FOBT at 100 ng/ml threshold and assessment of DNA methylate of gene SEPT9 in

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт». Контактная информация: onko-sekretar@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Kit Oleg I — MD, PhD, professor, director of the Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute». Contact information: onko-sekretar@mail.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14-th line street, 63

этапе скрининга оптимальным сочетанием методов является иммунохимический тест на СКК при пороге 100 нг/мл, определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови. Диагностическая эффективность 1-го этапа скрининга составляет 90%.

Выводы. Начальный этап скрининга РТК, объединяющий иммунохимический тест на СКК при пороге 100 нг/мл, определение метилата ДНК гена SEPT9 в крови, обладает оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, онкомаркеры, диагностика.

blood. Diagnostic efficacy of the 1-st stage of screening diagnostics was 90%.

Conclusions. The initial stage of screening diagnostics CRC including immunochemical FOBT tests at threshold of 100 ng/ml, assessment of DNA methylate of SEPT9 gene in blood, provide optimum ratio of sensitivity and specificity and cost efficacy.

Key words: colorectal cancer, screening diagnostics, tumor markers, diagnostics.

Колоректальный рак является широко распространенной в мире патологией, ежегодная заболеваемость достигает 1 млн случаев, а ежегодная смертность превышает 500 000 человек [5]. По числу летальных исходов от злокачественных новообразований он занимает второе место среди мужчин и женщин [2]. В Российской Федерации распространенность заболеваний ободочной кишки значительна и достигает 32 случая на 100 тыс. населения, из них 11,3 случая приходится на колоректальный рак [9]. Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза около 40% [10]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% больных раком прямой кишки [8].

Под скринингом заболевания понимают применение различных методов исследования, позволяющих диагностировать опухоль на ранней стадии, когда еще нет симптомов болезни [1]. Целью скрининга является раннее активное выявление бессимптомного рака и его лечение [3]. К сожалению, уровень скрининга в странах с высоким риском колоректального рака, включая Россию, остается низким. Ошибки на догоспитальном этапе, несмотря на впечатляющий арсенал диагностических возможностей, достигают 87,8% [4]. Видимо, проблема заключена в отсутствии системности и достаточной кратности использования диагностических инноваций [6, 7]. Необходимость разработки логических схем, имеющих своей целью оптимизацию каждого этапа скрининга и диагностического процесса для выявления рака толстой кишки, очевидна.

В связи с вышеизложенным в задачи исследования входило создание адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

Материал и методы исследования

В исследование включено 1669 пациентов, обследованных в ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» г. Ростова-на-Дону по системе скрининга, и 213 больных, которые самостоятельно обратились в специализированные онкологические учреждения с кишечными либо общими системными жалобами. Основную группу составили 204 больных, у которых рак толстой кишки был выявлен при проведении скрининговых мероприятий среди 1669 пациентов и затем подтвержден с помощью *фиброколоноскопии* (ФКС) с гистологическим исследованием биоптатов. В группе скрининга клинических проявлений заболевания не было, жалоб на дисфункцию толстой кишки пациенты не предъявляли. В контрольную группу включены 56 здоровых лиц, у которых отсутствовала патология желудочно-кишечного тракта, что было доказано с помощью эндоскопических методов исследования. От всех пациентов получали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

В число скрининговых мероприятий на начальном этапе входили: иммунохроматографический тест *кала на скрытую кровь* (СКК), определение в крови онкомаркеров — *раковоэмбрионального антигена* (РЭА), онкоантигенов СА 19-9, СА 242 и метилированной ДНК гена септина 9. Из числа перечисленных методика определения метилированной ДНК гена септина 9 находится на стадии апробации в ряде зарубежных клиник (США, Швейцария) [11], в 2012 г. она была внедрена в лаборатории «Областного консультативно-диагностического центра» Ростова-на-Дону и до момента настоящего исследования не использовалась ни в одной из российских клиник.

В основной группе мужчин было 99 (48,5%), женщин — 105 (51,5%), в контрольной группе — соответственно 31 (55,4%) и 25 (44,6%). Средний возраст пациентов основной группы составил $61,4 \pm 1,56$ года, в контрольной группе $58,7 \pm 1,23$ года. Распределение больных основной группы с учетом классификации TNM отражено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных раком толстой кишки с учетом классификации TNM

Стадия TNM	Основная группа	
	Абс. число	%
T ₁ N ₀ M ₀	21	10,3
T ₂ N ₀ M ₀	141	69,1
T ₃ N ₀ M ₀	24	11,8
T ₃ N ₁ M ₀	12	5,9
T ₃ N ₂ M ₀	6	2,9
Всего ...	204	100,0

Опухоли имели различную глубину инвазии в кишечную стенку. В основной группе прорастание слизистого и подслизистого слоев (T₁) наблюдали у 21 (10,3%) больного, врастание опухоли в мышечную оболочку (T₂) — у 141 (69,1%), прорастание всех слоев в стенку кишки (T₃) — у 42 (20,6%). Наличие регионарных метастазов в периколярных лимфоузлах (N₁–N₂) отмечено у 18 (8,8%) пациентов.

При гистологическом исследовании биопсийного материала у всех больных были диагностированы аденокарциномы толстой кишки различной степени дифференцировки: низкая — 24 (11,8%), средняя — 138 (67,6%) и высокая — 42 (20,6%).

Анализ частоты различных локализаций опухоли у больных основной группы показал, что чаще других выявлялся рак сигмовидной ободочной (25,5%) и прямой (21,6%) кишки. На третьем и четвертом месте были злокачественные новообразования поперечной ободочной (11,3%) и слепой (10,8%) кишки.

Исследование кала на скрытую кровь проводили с помощью иммунохроматографического теста (Hexagon ОВТІ). Для заключения использовали предел количества гемоглобина в кале 50 и 100 нг/мл. Определение онкомаркера РЭА в крови базировалось на принципе твердофазового ферментосвязанного иммуносорбентного теста с применением набора DRG SEA ELISA (США). Уровни онкоантигенов СА 19-9 и СА 242 исследовали иммуноферментным методом (ELISA) с использованием соответствующих наборов Calbiotech СА 19-9 ELISA ИФА (США) и Calbiotech СА 242 ELISA ИФА (США). Качественный анализ наличия метилата гена SEPT9 в крови осуществляли, используя протокол Epi proColon теста (Epigenomics AG, Berlin, Germany) для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, которую выполняли на амплификаторе (Roche Applied Science, Indianapolis, Indiana).

Для проведения ФКС использовали видеотелеинформационные системы V-70, EVIS EXERA и EVIS EXERA-2 фирмы «OLYMPUS» (Япония), оснащенные видеоколоноскопами. При этом по показаниям при выявлении патологических объектов применяли, кроме стандартной, магнификационную эндоскопию с использованием видеоколоноскопа CF-180AI с функцией 74-электронного увеличения без потери качества, что делало возможным различать мельчайшие структуры слизистой и проводить исследование, близкое по качеству к микроскопическому, а также узкоспектральную эндоскопию с помощью видеоколоноскопов «180» для коррекции изображения. При выполнении ФКС прицельно забирали биоптаты толстой кишки для последующего гистологического исследования. Препараты окрашивали

Таблица 2
Показатели ROC-анализа диагностической значимости методов начального этапа скрининга рака толстой кишки

Метод скрининга	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	z-статистика, p
Тест на скрытую кровь при пороге 50 нг/мл	41,9	94,9	93,1	0,613±0,0132	z=2,4 p=0,04
Тест на скрытую кровь при пороге 100 нг/мл	63,0	91,1	90,1	0,645±0,0241	z=2,9 p=0,02
СА19-9	27,9	87,5	51,7	0,602±0,0324	z=1,2 p=0,13
СА 242	41,7	83,9	50,8	0,632±0,0658	z=5,0 p=0,0001
РЭА	48,0	87,5	40,4	0,746±0,0468	z=5,2 p=0,0001
SEPT9 крови	85,3	91,1	86,5	0,821±0,0287	z=5,13 p=0,0000

Примечания: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, ДЭ — диагностическая эффективность, AUC — площадь под ROC-кривой, z-статистика — критерий достоверности теста при доверительной вероятности p.

гематоксилином и эозином, проводили световую микроскопию.

Для расчета чувствительности, специфичности, эффективности (точности) диагностических тестов, нахождения диагностической точки разделения использовали ROC-анализ (*Receiver Operating Characteristic*). Значения площади под ROC-кривыми (*Area Under Curve*, AUC) позволяли оценить качество диагностических тестов. ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Параметры ROC-анализа диагностической значимости изучаемых методов скрининга рака толстой кишки представлены в табл. 2.

Низкая диагностическая чувствительность отдельного использования скрининговых методов для выявления рака толстой кишки была отмечена для онкомаркёров СА 19-9 (27,9%), СА 242 (41,7%), для РЭА (48%), теста на скрытую кровь в кале при пороговом значении гемоглобина 50 нг/мл (41,9%). Диагностическая чувствительность теста на скрытую кровь в кале при уровне 100 нг/мл возростала до 63%.

Наиболее перспективным скрининговым методом был тест на наличие в крови метилированной ДНК гена SEPT9. Диагностическая чувствительность этого теста составила 85,3%. Площадь под ROC-кривой эпигенетического теста имела высокое

значение ($AUC = 0,821 \pm 0,0287$) и статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от аналогичных величин других методов начального этапа скрининга — анализ кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл ($0,645 \pm 0,0241$), определение уровня в крови онкомаркёров СА 19-9 ($0,602 \pm 0,0324$), СА 242 ($0,632 \pm 0,0658$), РЭА ($0,746 \pm 0,0468$).

При I стадии заболевания положительный результат теста на метилат ДНК гена SEPT9 в крови был выявлен у 34 (75,6%) больных основной группы, при II стадии — у 123 (87,2%), при III стадии — у 17 (94,4%). Чувствительность эпигенетического теста при I стадии составила 75,6%, при II стадии — 87,2%, при III стадии — 94,4%. Таким образом, диагностическая значимость эпигенетического теста на ранних стадиях колоректального рака была высокой. С повышением стадии рака от I к III чувствительность изучаемого теста увеличивалась.

На следующем этапе была изучена взаимосвязь между локализацией рака толстой кишки и чувствительностью теста по выявлению метилированной ДНК гена SEPT9 (табл. 3).

Анализ данных табл. 3 показал, что результаты Epi proColon-теста не зависели от локализации опухоли. В труднодоступных местах толстой кишки, где при ФКС существуют определенные затруднения для обнаружения новообразований, положительные результаты теста отмечаются в 83,3–100%.

Таким образом, определение в крови метилированной ДНК гена SEPT9 эффективно при ранних

Таблица 3

Результаты теста по выявлению метилированной ДНК гена SEPT9 в крови у больных раком толстой кишки в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Общее число больных	Число больных с положительным результатом теста	Диагностическая чувствительность теста, %
Слепая кишка	22	21	95,5
Восходящая ободочная кишка	19	17	89,5
Печеночный изгиб	12	10	83,3
Поперечная ободочная кишка	23	15	65,2
Селезеночный изгиб	2	2	100,0
Нисходящая ободочная кишка	11	10	90,9
Сигмовидная ободочная кишка	52	44	84,6
Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	1	100,0
Неуточненная локализация в ободочной кишке	3	1	33,3
Ректосигмоидное соединение	15	13	86,7
Прямая кишка	44	40	90,9
Всего ...	204	174	85,3

стадиях рака толстой кишки, а также при проксимальной локализации опухоли.

В ходе исследования было установлено, что диагностической точкой разделения РЭА, при превышении которой увеличивается вероятность выявления рака толстой кишки, была величина 11,9 нг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 48%, а специфичность — 87,5%. Чувствительность изучаемого метода зависела от стадии заболевания: при I стадии она составила 20%, при II стадии — 53,2% и при III стадии 77,8%.

У больных раком толстой кишки при распространении процесса на лимфатические узлы уровень РЭА в крови возрастал практически вдвое ($p < 0,001$) — $56,7 \pm 1,5$ нг/мл против $25,9 \pm 1,2$ нг/мл. Степень дифференцировки опухоли также прямо пропорционально влияла на содержание данного онкоантигена.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень РЭА достоверно снижался ($p < 0,001$) с $26,8 \pm 1,9$ до $8,3 \pm 0,8$ нг/мл. В отдаленный период наблюдения его концентрация зависела от наличия метастазов или рецидива заболевания. При прогрессировании опухолевого процесса уровень РЭА статистически значимо возрастал до $72,1 \pm 1,7$ нг/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции он был значительно ниже — $15,8 \pm 0,6$ нг/мл.

Таким образом, для выявления рака толстой кишки диагностическая чувствительность теста по оценке уровня РЭА в крови была недостаточной. Однако этот показатель отражает степень распространенности опухолевого процесса, его серийное определение в послеоперационный период хирургического лечения позволяет предположить рецидив заболевания при многократном повышении концентрации онкоантигена в крови.

На следующем этапе у больных скрининговой группы изучали эффективность исследования в крови карбогидрат-антигена СА 242. Изучение ROC-кривых показало, что диагностической точкой разделения СА 242, при превышении которой увеличивается риск наличия рака толстой кишки, была концентрация 23 Е/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 41,7%, а специфичность — 83,9%. При верхней границе нормы 15 Е/мл чувствительность теста была крайне низкой, а специфичность — высокой, что привело бы при соблюдении такой точки разделения к гиподиагностике. Диагностическая чувствительность метода определения СА 242 в крови повышалась при III стадии заболевания. При I стадии она составила 33,3%, при II стадии — 43,3%, а при III стадии — 50%.

В случае распространения опухолевого процесса на лимфатические узлы уровень СА 242 возрастал незначительно ($p > 0,05$) — с $34,7 \pm 2,1$ до $41,7 \pm 1,5$ Е/мл. Степень дифференцировки

опухоли не влияла на содержание онкоантигена в крови.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА 242 снижался с $35,2 \pm 1,7$ до $20,7 \pm 1,9$ Е/мл ($p < 0,05$). В отдаленный период наблюдения при развитии метастазов он возрастал в 4 раза до $80,5 \pm 1,6$ Е/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА 242 достоверно не изменялся и составил $23,9 \pm 1,5$ Е/мл.

Таким образом, только по определению СА 242 в крови скрининг рака толстой кишки является неэффективным. Концентрация данного онкоантигена коррелировала со стадиями заболевания и отражала распространенность опухолевого процесса, что определяет целесообразность его динамичного серийного учета после операции у таких больных.

На следующем этапе исследовалась диагностическая значимость уровня карбогидрат-антигена СА 19-9. Диагностической точкой разделения была его концентрация в 46 Е/мл. При величине 46 Е/мл чувствительность и специфичность равнялись соответственно 27,9 и 87,5%. Диагностическая чувствительность метода составила при I стадии рака толстой кишки 17,8%, при II стадии — 27,6% и при III стадии — 55,5%.

При распространении процесса на лимфатические узлы повышенный уровень СА 19-9 наблюдался в 88,9% и значительно возрастал по сравнению с больными без поражения лимфатических узлов — на 61,3%. Степень дифференцировки опухоли, как и в случае СА 242, не влияла на содержание онкоантигена в крови.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА 19-9 снижался с $62,1 \pm 2,1$ до $44,1 \pm 2,5$ Е/мл. В отдаленный период наблюдения при развитии метастазов он возрастал с $62,1 \pm 2,1$ до $86,3 \pm 2,3$ Е/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА 19-9 достоверно не изменялся и составил $47,2 \pm 1,9$ Е/мл.

Из сказанного следует, что самая низкая диагностическая эффективность в отношении скрининга рака толстой кишки была характерна для СА 19-9. Однако концентрация этого онкоантигена изменялась сопряженно со стадией болезни, его уровень отражал распространенность опухолевого процесса на лимфатические узлы и повышался при развитии метастазов и рецидивах заболевания.

Низкая диагностическая эффективность серологических методов скрининга рака толстой кишки обуславливала необходимость исследования значимости их сочетанного применения в комбинации с эпигенетическими опухолевыми маркерами для выявления рассматриваемой категории больных.

Комплексное использование методов скрининга рака толстой кишки приводило к последователь-

ному возрастанию их совместной диагностической ценности. Исключение составило сочетание определения онкогенов СА 242 и СА 19-9. При таком сочетании серологических методов скрининга диагностическая чувствительность не изменялась по сравнению с их одиночным применением.

Эффективной программой начального этапа скрининга оказался комплекс методов, включающий анкетирование для выяснения наследственной предрасположенности к заболеванию и факторов риска развития рака толстой кишки, иммунохроматографический анализ кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл и определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови (чувствительность 89,2%, специфичность 92,9%, эффективность 90%).

Кроме того, была разработана модель объективизации прогноза заболевания по тестам на СКК, мSEPT9, результатам определения уровней РЭА и СА 242 в крови (диагностическая чувствительность 87,3%). Математическое выражение модели было следующим:

$$p = 0,17 - 0,16 \cdot X_1 + 0,002 \cdot X_2 + 0,003 \cdot X_3 + 0,79 \cdot X_4,$$

где p — вероятность рака толстой кишки, X_1 — результат анализа на СКК при пороговом значении 100 нг/мл (1 — положительный, 0 — отрицательный), X_2 — уровень РЭА в крови в нг/мл, X_3 — уровень СА 242 в крови в Е/мл, X_4 — результат теста на метилат ДНК гена SEPT9 в крови (1 — положительный, 0 — отрицательный).

Детерминационная значимость разработанной модели была высокой, поскольку коэффициент детерминации R составил 0,89. Следовательно, созданная регрессионная модель в 89% предопределяла величину вероятности развития рака толстой кишки после начального этапа скрининга. Критерий Фишера φ составил 35,6 ($p < 0,001$), что указывало на высокую статистическую значимость регрессионной модели. Таким образом, прогноз прогрессирования болезни после операции был возможен уже при анализе результатов начального этапа скрининга.

Итак, совокупность серологических и эпигенетических методов скрининга ввиду их высокой диагностической чувствительности и меньшей

стоимости по сравнению с фиброколоноскопией могут выступать альтернативой эндоскопическому скринингу. Разработанные нами скрининговые программы, включающие неинвазивные тесты, доступные в выполнении как для обследуемого, так и для врача, обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности. Кроме того, возрастание в крови уровней опухолевых маркеров предоставляет дополнительную информацию о степени распространенности процесса и, что особенно важно, об эффективности проведенного лечения. Периодическое исследование изучаемых маркеров после окончания лечения дает возможность заподозрить развитие рецидива заболевания раньше традиционно используемых в онкологии методов диагностики.

Выводы

Диагностическая эффективность скрининга рака толстой кишки путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет соответственно 40,4, 50,8 и 51,7%. Уровни опухолевых маркеров изменяются сопряженно со стадией заболевания, отражают распространенность процесса на лимфатические узлы и повышаются при развитии метастазов и рецидивов заболевания.

Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови в качестве скринингового метода характеризуется высокими показателями диагностической чувствительности — 85,3%, диагностической специфичности — 91,1% и диагностической эффективности — 86,5%. Диагностическая чувствительность эпигенетического теста на ранних стадиях колоректального рака высокая: I стадия — 75,6%, II стадия — 87,2%, III стадия — 94,4% и не зависит от локализации опухоли в кишке.

На начальном этапе скрининга рака толстой кишки оптимальным сочетанием методов является применение иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при пороге 100 нг/мл и определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови. Диагностическая эффективность 1-го этапа скрининга составляет 90%.

Список литературы

1. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга. Практическая онкология 2010; 11(2):53-9.
1. Vorob'yev A.V., Protasova A.E. General issues of screening diagnostics. Prakticheskaya onkologiya 2010; 11(2):53-9.
2. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Рахматуллина И.Р., Кудряшова Л.Н., Султанова Р.З. Амбулаторно-поликлиническая онкология. М.: Гэотар-Медиа, 2012. 448 с.
2. Gantsev S.H., Starinsky V.V., Rakhmatullina I.R., Kudryashova L.N., Sultanova R.Z. Out-patient-polyclinic oncology. M.: Geotar-Media, 2012.448 p.
3. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки. Практическая онкология 2010; 11(2):81-7.
3. Yegorenkov V.V., Moiseyenko F.V. Screening diagnostics of colorectal cancer. Prakticheskaya onkologiya 2010; 11(2):81-7.
4. Имянитов Е.Н. Высокопроизводительные молекулярно-генетические методы нового поколения в диагностике и лечении новообразований. Практическая онкология 2011; 12 (4):194-202.
4. Imyanitov E.N. High-efficient new generation molecular genetic methods of diagnostics and treatment of neoplasms. Prakticheskaya onkologiya 2011; 12(4):194-202.
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб: Коста, 2011. 290 с.

5. *Merabishvili V.M.* Malignant neoplasms in the world, Russia, Saint Petersburg. SPb: Kosta, 2011. 290 с.
6. *Пальцева Е.М., Самофалова О.Ю., Горбачева Ю.В., Царьков П.В.* Молекулярно-биологические маркеры прогрессии рака толстой кишки. Архив патологии 2012; 2:14-8.
6. *Paltseva Ye.M., Samofalova O.Yu., Gorbacheva Yu.V., Tsarkov P.V.* Molecular and biological markers of colorectal cancer progression. Archive of pathology 2012; 2:14-8.
7. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология 2011; 12 (4):147-54.
7. *Sergeyeva N.S., Marshutina N.V.* General concepts on serological biomarkers and their place in oncology. Prakticheskaya onkologiya 2011; 12(4):147-54.
8. *Солодкий В., Чхиквадзе В., Станоевич У., Дехисси Е.* Ранняя диагностика колоректального рака. Врач 2012; 11:20-3.
8. *Solodky V., Chkhikvadze V., Stanoyevich U., Dekhissi E.* Early diagnostics of colorectal cancer. Vrach, 2012; 11:20-3.
9. *Циммерман Я.С.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы. Вестник Северо-западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова 2012; 1:78-83.
9. *Tsimmerman Ya.S.* Colorectal cancer: state-of-the-art. Bulletin of the Mechnikov North-Western State Medical University, 2012; 1:78-83.
10. *Чалык Ю., Рубцов В.* Методологические аспекты раннего выявления колоректальных новообразований. Врач 2011; 13:22-4.
10. *Chalyk Yu., Rubtsov V.* Methodological aspects of early detection of colorectal neoplasms. Vrach, 2011; 13:22-4.
11. *Akhtar-Zaidi B., Cowper-Sallari R., Corradin O., Saiakhova A.* Epigenomic enhancer profiling defines a signature of colon cancer. Science 2012; 336(6082):736-9.

РЖГГК № 6 - 2014