УДК 616.34-006.6

Волков С. В., Лобанов С.Л.

КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ АГРЕССИВНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. *В обзоре литературы отражены современные представления о возможных критериях клинической агрессивности колоректального рака. Рассматривается роль неблагоприятных прогностических, клинико-морфологических, иммунологических, биохимических, патофизиологических, микробиологических, генетических признаков колоректального рака. Приведены современные данные о влиянии формы роста, глубины инвазии, степени дифференцировки, гистологической структуры опухоли на ее биологическое поведение, а также возможной роли некоторых микроогранизмов в развитии колоректального рака. Изучены данные литературы о присутствии различных биологических веществ в сыворотке, моче, кале, ткани кишки и возможном их использовании в качестве критерия агрессивности опухоли. Освещается роль цитокинов, факторов роста в клинической агрессивности колоректального рака. Сведения, представленные в обзоре, дополняют и обобщают известные знания о биологическом поведении колоректального рака.*

Ключевые слова: *колоректальный рак, прогностические признаки, критерии агрессивности, биологическое поведение.*

Volkov S.V., Lobanov S.L.

CRITERIA OF CLINICAL AGGRESSIVENESS OF COLORECTAL CANCER.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Abstract. *The review of the literature reflects the current understanding of the possible criteria for the clinical aggressiveness of colorectal cancer. The role of unfavorable prognostic clinico-morphological, immunological, biochemical, pathophysiological, microbiological, genetic signs of colorectal cancer is considered. Modern data on the influence of the growth form, the depth of invasion, the degree of differentiation, the histological structure of the tumor on its biological behavior, and the possible role of certain microorganisms in the development of colorectal cancer are given. Data on the presence of various biological substances in serum, urine, feces, and intestinal tissue and their possible use as a criterion of tumor aggressiveness have been studied. The role of cytokines, growth factors in the clinical aggressiveness of colorectal cancer is described. The information presented in the review, supplement and generalize the known knowledge about the biological behavior of colorectal cancer.*

Key words: *colorectal cancer, prognostic signs, criteria of aggression, biological behavior.*

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по частоте у мужчин, после рака легкого и желудка (9,2% от всех локализаций) и третье – у женщин (11%), после опухолей молочной железы и кожи [1] .

Наибольшая смертность регистрируется в Чехии, Венгрии (34,3 на 100 000 человек) и Новой Зеландии (26,4), наименьшая – в США (15,2), Израиле (17,9), Нидерландах (17,7) и Болгарии (17,2). Пятилетняя выживаемость в Европе варьирует от 30–39% (в Италии, Дании, Великобритании, Германии и Франции) до 50% (в Швейцарии, Финляндии, Нидерландах, Испании) [2]. В России смертность от КРР составляет 31,0 на 100 000 человек [1], пятилетняя выживаемость от 8,1% (при IVстадии) до 93,2% (при I стадии) [2].

Сложной проблемой является раннее выявление опухолей данной локализации, в связи с длительным латентным течением, а также труднодоступностью и сложностью диагностики. В связи с этим, результаты лечения больных с КРР остаются неудовлетворительными. Так, при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы (III-IV стадии) диагностируются у 71,4% пациентов раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки [3], что является одной из главных причин высокой летальности и низкой выживаемости.

Учитывая длительное латентное течение, и, как следствие, высокий процент запущенных форм КРР, продолжается активный поиск новых методов диагностики. Наряду с этим, при определении лечебной тактики необходимо учитывать такой важный фактор, как степень злокачественности опухоли, который определяет ее клиническую агрессивность. Анализу современного состояния указанной проблемы посвещен данный обзор.

Клиническая агрессивность опухоли включает в себя сложные понятия, характеризующие биологическое поведение злокачественного новообразования, которое определяет скорость его роста, способность к инвазии, местному распространению и метастазированию. Важной задачей для клиницистов является распознавание ранних признаков, свидетельствующих о степени клинической агрессивности опухоли. Решение указанной задачи позволит оптимизировать лечебную тактику. В частности, определение объема оперативного вмешательства, дополнительных методов лечения и т.д.

Существует большое количество неблагоприятных прогностических признаков КРР, среди которых можно выделить: клинико-морфологические, иммунологические, биохимические, патофизиологические, микробиологические, генетические.

Одним из важных критериев злокачественности опухоли является ее морфологическая характеристика и структурные особенности, отражающие интенсивность роста и размножения опухолевых клеток. Установлено, что форма роста опухоли, степень прорастания кишечной стенки и распространение опухоли за ее пределы имеют прогностическую значимость и отражают характер течения заболевания [4].

Установлено, что прогностически неблагоприятным является эндофитный рост опухоли, который характеризуется более быстрым течением и метастазированием. При этом трехлетняя выживаемость после радикальных операций составляет 38%. Экзофитные опухоли, напротив, обладают более медленным ростом и меньшей склонностью к метастазированию, трехлетняя выживаемость - 58% [5].

Известно, что одним из проявлений клинической агрессивности опухоли является ее способность к метастазированию. В исследовании С.Н. Щаевой и соавт. [4] установлено, что частота регионарного и отдаленного метастазирования увеличивается по мере инвазии злокачественного процесса в толщу кишечной стенки. При инфильтрации опухолью слизистого, подслизистого и мышечного слоев кишечной стенки регионарные и отдаленные метастазы отсутствуют. При распространении на все слои стенки кишки частота регионарного и отдаленного метастазирования составила 34,6 и 27,1 % соответственно, а при распространении опухоли на соседние ткани составила 78,1 и 50,2% соответственно [4].

При многофакторном статистическом анализе Y. Ogata и соавт. установили, что пораженные метастазами лимфатические узлы брыжейки и васкулярная инвазия I–III степени являются независимыми прогностическими факторами злокачественности, ухудшающими прогноз и снижающими как безрецидивную, так и общую выживаемость больных [3].

Помимо указанных клинико-морфологических признаков злокачественности опухоли, необходимо отметить значение степени ее дифференцировки. Выживаемость больных с низкодифференцированной опухолью составляет 20%, с умеренно- и высокодифференцированной – 53% [5].

Одним из перспективных методов прогнозирования развития рака толстой кишки, оценки степени агрессивности опухоли этой области является оценка уровня биологически активных веществ, как в тканях кишки, так и в различных биологических жидкостях человека, в качестве диагностических маркеров.

Установлено, что такие лабораторные показатели, как гемоглобин и СОЭ обладают высокой прогностической значимостью в диагностике рака толстой кишки [6]. Так же выявлена ассоциация между I группой крови и злокачественными новообразованиями, локализованными в дистальных отделах ободочной кишки [7].

В ряде исследований сыворотки крови у больных колоректальным раком выяснено, что уровень некоторых хемокинов (CXCL4, CXCL7, CXCL10) [8,9,10] , интерлейкинов (IL8, IL22) [11,12,13], факторов роста (IGF, FGF, VEGF) [14,15,16,17,18] значительно превышал,

аналогичные показатели у здоровых пациентов. Более того, факт повышения уровня IL22, при наличии КРР, определяется как критерий агрессивности опухоли [13].

В исследовании K. Uchiyama (2016 г.), при КРР обнаружено повышение уровня бензойной, октановой, декановой кислот, гистидина в сыворотке крови, в сравнении с группой контроля [19]. При попытке определить фиксированную группу маркеров с помощью газовой хроматографии, в качестве диагностического критерия, J. Zhu и соавторы сформировали панель из пяти метаболитов (сукцинат, диметилгуанозин, аденин, цитраконовая кислота и метилгуанозин), уровень которых так же был значительно выше по сравнению со здоровыми людьми (чувствительность = 0,83, специфичность = 0,94) [20]. Y. Ma и соавторы сформировали 2 панели потенциальных маркеров. В одном случае 5 жирных кислот (3-оксимасляной кислота, L-валин, L-треонин, 1-дезоксиглюкоз и глицин), в другом 5 отдельных белков (MACF1, APOH, A2M, IGL, VDB). Кроме того, эти биомаркеры характеризовались как потенциально перспективные для установления диагноза КРР [21].

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании опухолевой ткани выявлен комплекс наиболее значимых молекулярно-биологических маркеров (β-катенин, MMP-9, nm23 и p53). Уровень их содержания в опухоли позволяет прогнозировать развитие отдаленных метастазов [22]. Иммуногистохимическое исследование генов репарации ДНК может быть использовано для определения степени злокачественности аденокарциномы толстой кишки совместно с оценкой гистологической дифференцировки опухоли [23]. Также в разных исследованиях установлено, что при оценке образцов ткани толстой кишки и кала у больных КРР уровень некоторых метаболитов (глюкоза-6-фосфат и фруктозо-6-фосфат, бетаин альдегида, N-метилдиэтаноламин, КЖК, фруктоза, манноза и галактоза, тирозин, глицин, серотонин, гамма-энолаза, пируват-киназа) значительно изменялся в сравнении со здоровыми пациентами [24, 25, 26, 27]. Более того, при оценке образцов кала у пациентов с I по IV стадии заболевания, уровень одних веществ увеличивался (сукцинат, пролин, аланин, диметилглицин, валин , глутамат, лейцин, изолейцин и лактат), а других снижался (ацетат, бутират, пропионат, глюкоза, глютамин) [28, 29].

И.А. Хлусов. и соавт. (2007 г.) оценивали уровень микроэлементов одновременно в волосах и опухолевой ткани как прогностический фактор агрессивности. Отмечалось значительное снижение (по отношению к региональным показателям у здоровых лиц) абсолютных концентраций как жизненно важных, так и токсичных микроэлементов: меди – в 2 раза, железа, 6-валентного хрома и свинца – в 2,5 раза. Наряду с этим выявлено прогрессивное снижение (на 24–79%) содержания селена, достигавшее у больных с IV стадией опухолевого процесса статистических различий по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц [30].

Не менее интересные результаты получены при оценке метаболической картины мочи C.L. Silva и соавторы (2011 г.) исследовали 82 разных биомаркера у 33 онкологических больных (21 – онкогематология, 12 - КРР). У больных КРР выявлено повышение в моче производных бензола и фенола, в то время как в моче здоровых людей были повышены кетоны и соединения серы. В работе Y. Cheng у больных КРР резко увеличивался уровень цитрата, гиппурата, крезола, 2-аминобутирата, миристата, путресцина и кинуренат [31]. Помимо различных биологических веществ, несколько вирусов были изучены на предмет агрессивности КРР. Среди них вирус Джон Каннингем (вирус JC), цитомегаловируса человека (ЦМВ), вирусы папилломы человека (ВПЧ: в частности, тип 16 и 18) имеют наибольшее количество данных [32]. На данный момент вирусная теория для КРР остается противоречивой и требует большего количества научных исследований.

Несмотря на немногочисленные исследования, неясным остается значение кишечной микробиоты в патогенезе и клиническом течении колоректального рака. В 2012 году исследователи использовали пиросеквенирование для обнаружения фекальных бактерий у пациентов с КРР и здоровых добровольцев. Среди них, *Bacteroidesfragilis, Enterococcus, Shigella, Klebsiella, Streptococcus* и *Peptostreptococcus spp.* были значительно более распространены в микрофлоре кишечника больных, чем у здоровых [33]. В результате других многочисленных

клинических и лабораторных испытаний, были идентифицированы несколько бактерий. К ним относятся: *Streptococcus Bovi, Helicobacter Pylori, Klebsiella pnevmonii*, а в последнее время – *Fusobacterium* [32]. В отдельном исследовании установлено влияние микоплазмы на развитие неоплазий толстой кишки [34]. Противоречивые данные к настоящему времени имеются о *Helicobacter Pylori (HP)*. Было выполнена три мета-анализа. Zumkeller и др. сообщили отрицательные результаты, указывающие на отсутствие влияния HP на онкологический процесс. Два других исследования подтвердили значительно увеличивающийся риск развития КРР у пациентов с HP-инфекцией [35, 36, 37].

Особо важным является то, что рядом с микроорганизмами, способствующими развитию опухоли, находятся «полезные» бактерии. В экспериментальном исследовании [38] мышам, выращенным в стерильных условиях, подсаживали онкоклетки (меланома, лимфома и рак толстой кишки) и проводили лечение (иммунотерапевтические, химиотерапевтические препараты). При отсутствии микрофлоры мыши достаточно плохо реагировали на любую противораковую терапию. Раковые клетки в организме лишенных бактерий мышей были нечувствительны к химиотерапии. Вместе с тем, при наличии микрофлоры иммуностимуляторы и химиотерапевтические средства эффективно излечивали раковые заболевания на самых ранних стадиях. В результате, по мнению ряда авторов, кишечная флора активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма, тем самым частично опровергается отрицательная роль кишечной микробиоты в развитии КРР [39]. С этих позиций остается не до конца ясной роль микрофлоры в клиническом поведении опухоли.

Таким образом, КРР широко распространенное и достаточно агрессивное заболевание. Несмотря на многочисленные исследования признаков злокачественности КРР, остается много неясных вопросов. В частности, отсутствуют достоверные и доступные тесты определения клинической агрессивности опухоли. Вместе с тем для разработки индивидуального и наиболее оптимального способа лечения у конкретного пациента требуется поиск новых, более совершенных способов оценки клинической агрессивности опухоли.

Литература:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ. 2014. 1. 158.
2. Кива А.А., Сулимов Е.П. Оценка степени распространенности колоректального рака, его морфологическая характеристика и тактика оперативного лечения. Медицинский вестник Юга России. 2013. 2. 83-87.
3. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рак. Вопросы онкологии. 2011. 3. 279-285.
4. Щаева С.Н, Нарезкин Д.В., Соловьев В.И. Анализ гистологического строения, типов роста и характера метастазирования осложненного колоректального рака. Онкологическая колопроктология. 2016. 1. 14-21.
5. Валиев А.А. Клинико-иммуноморфологические аспекты колоректального рака. Страница диссертанта. 2004. 4. 45-46.
6. Керимов Р.А., Сексенбаев Б.Д., Нурмашев Б.К., Жантеев М.Е. Диагностические критерии колоректального рака в Казахстане. Вестник КазНМУ. 2017. 4. 77-80.
7. Керимов Р.А., Сексенбаев Б.Д., Нурмашев Б.К., Жантеев М.Е. Группы крови по системе АВ0 и злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки различных локализаций: ретроспективный анализ 1570 случаев заболевания. Вестник российской академии медицинских наук. 2017. 6. 458-465.
8. Раскин Г.А., Протасова А.Э., Орлов Р.В., Петров С.В. Значение экспрессии хемокина CXCL 4 в метастазировании аденокарцином толстой кишки. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014. 2. 138-145.
9. Fun J., inventor; Fun J., assignee. 7 A composition or kit comprising a CXCL7 agent measuring a diagnosis of colorectal cancer and a method of diagnosis using the same. Korea patent KR 20170014561. 2017 Feb 08.

10. Therianos S., inventor; Diagnoplex C.A., assignee. Combinations of biomarkers for colorectal tumors. United States patent US 2015299802. 2015 Oct 22.
11. Соснина А.В., Аутеншлюс А.И., Великая Н.В., Вараксин Н.А. Цитокинпродуцирующая функция клеток периферической крови у больных колоректальным раком. Медицинская иммунология. 2011. 2. 197-204.
12. Yong Y., inventor; Univ Daegu Iacf, assignee. Biomarker composition for forecasting results from colorectal human cancer hennik and patient biokit for its dyagnosis, containing it. Korea patent KR 20140092798. 2014 Jul 07.
13. Zou W., inventor; Univ Michigan assignee. Compositions and methods for detecting and treatment of colorectal cancer. United States patent US 2015212088. 2015 Jul 30.
14. Николаев А.А., Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Делекторская В.В., Дворова Е.К. Колоректальный рак и инсулиноподобные факторы роста. Онкологическая колопроктология. 2013. 2. 11-14.
15. Штабинская Т.Т., Боднар М., Ляликов С.А., Басинский В.А., Маршалэк А. Прогностическое значение уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в колоректальном раке. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. 3. 64-69.
16. Suh K., inventor; Univ Paichai and Acad assignee. Diagnostic set colorectal cancer with blood blood bloods biomarkers and diagnostic method with their help. Korea patent KR 20150004684. 2015 Jan 13.
17. Kim C., inventor; Bioinfra assignee. Protein markers for diagnostics and screening and method for measurement of their two-diagnostic cancer diagnostics. Korea patent KR 20090121259. 2009 Nov 25.
18. Wei S., inventor; Beijing Inst Cancer Res. assignee. Tumor diagnosis is a reagent or a set based on the detection of IGFBP-2 (insulin-like growth factor-binding protein, like 2) autoantibodies or combined detection of IGFBP-2 antoantibody and IGFBP-2, and their use. China patent CN 102590511. 2012 Jul 18.
19. Uchiyama K., Yagi N., Mizushima K., Higashimura Y., Hirai Y. The serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer. J. Gastroenterol. 2016. 23-27.
20. Zhu J., Djukovic D., Dan L., Gu H., Himmati F. Target serum metabolite profiling and serial metabolite ratio analysis for the monitoring of colorectal cancer progression. Anal Bioanal Chem. 2015. 407 (26). 57-63.
21. Ma Y., Zhang P., Wang F., Liu W. The integrated proteomics and metabolomics approach to determine oncofetal biomarkers in colorectal cancer. Ann Surg. 2012. 255 (4). 720-730.
22. Делекторская В.В., Головков Д.А., Кушлинский Н.Е. Клиническое значение содержания молекулярно-биологических маркеров в зонах инвазивного фронта рака толстой кишки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. 11. 552-555.
23. Раскин Г.А., Орлов Р.В., Петров С.В. Иммуногистохимическое исследование MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 в определении степени злокачественности аденокарциномы толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2015. 5. 80-83.
24. Brown D.G., Rao S., Weir T.L., O'Malia J. Metabolomics and metabolic network path from human colorectal cancer adjacent mucosa, and defecation. Cancer Metab. 2016. 4. 11
25. Dowling P., Hughes D.J., Larkin A.M., Meiller J., Henry M., Meleady P. Elevated levels of 14-3-3 protein, serotonin, gamma - enolase and pyruvate kinase was identified in clinical samples from patients diagnosed with colorectal cancer. Clin Chim Acta. 2015. 441. 133–141.
26. Leichtle A.B., Nuoffer J.M., Ceglarek U., Kase J., Conrad T., Witzigmann H. The serum amino acid profiles and changes in colorectal cancer. Metabolomics. 2012. 8 (4). 643-653.
27. Williams M.D., Zhang X., Park J.J., Siems W.F., Gang D.R., Resar L.M., Reeves R. Characterizing metabolic changes in human colorectal cancer. Anal Bioanal Chem. 2015. 407 (16). 81-95.
28. Lin Y., Wang Z.N. Recognition of the proton nuclear magnetic resonance metabolic patterns in fecal extracts for the early diagnosis of colorectal cancer. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2016. 50 (9). 788-793.

29. Yan L., Changchun M., Chengkang L. Faeces on the basis of NMR metabolomics fingerprinting as predictors of early diagnosis in patients with colorectal cancer. Oncotarget. 2016. 7 (20). 54-64.
30. Хлусов И.А., Некрасова А.М., Слепченко Г.Б., Жерлов Г.К. Баланс микроэлементов и показатели гомеостаза как прогностические критерии при прогрессировании рака пищеварительного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2007. 4. 70-79.
31. Cheng Y., Xie G., Chen T., Qiu Y. Distinct urinary metabolic profile of human colorectal cancer. J. Proteome Res. 2012. 11 (2). 54-63.
32. Antonić V., Stojadinovic A., Kester E., Weina J. Znachenie infectious agents in the development of cancer of the colon and rectum. J. Cancer. 2013. 4 (3). 227-240.
33. Wang T., Cai G., Qiu Y., Fei N., Zhang M., Pang X. Structural separation of the intestinal microflora between colorectal cancer patients and healthy volunteers. ISME Journal. 2012. 6 (2). 320-329.
34. Лопатина О.А., Исаева Е.И., Бакланова О.В., Руссу Л.И. Инфекционные и иммунологические маркеры в эпителиальных неоплазиях толстого кишечника. Лечение и профилактика. 2017. 4. 14-19.
35. Zhao Y.S., Wang F., Chang D., Han B. A meta-analysis of various test parameters: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. International journal of colorectal disease. 2008. 23 (9). 875-882.
36. Zhang Y.C., Gao J., Zhai H. Meta-analysis of the relationship between colorectal cancer and H. pylori infection. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2009. 30 (1). 73-77.
37. Zumkeller N., Brenner H., Zwahlen M., Rothenbacher D. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter. 2006. 11 (2). 75-80.
38. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функций местного иммунитета и микробиоциноза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. Лечащий врач. 2009. 9. 138-145.
39. Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы. Вопросы современной педиатрии. 2012. 11 (5). 86-89.

References:

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant neoplasm statistics in Russia and SNG countries in 2012. M.: RONTs. 2014. 1. 158.
2. Kiva A.A., Sulimov E.P. Assessment of the prevalence of colorectal cancer, its morphological characteristics and tactics of surgical treatment. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2013. 2. 83-87.
3. Belyaeva A.V., Moiseenko A.B., Gulyaev A.V. Modern ideas about the predictors of colorectal cancer. Voprosy onkologii. 2011. 3. 279-285.
4. Shchaeva S.N, Narezkin D.V., Solov'ev V.I Analysis of the histological structure, types of growth and the nature of metastasis of complicated colorectal cancer. Onkologicheskaya koloproktologiya. 2016. 1. 14-21.
5. Valiev A.A. Clinico-immunomorphological aspects of colorectal cancer. Stranitsa dissertanta. 2004. 4. 45-46.
6. Kerimov R.A., Seksenbaev B.D., Nurmashev B.K., Zhanteev M.E. Diagnostic criteria of colorectal cancer in Kazakhstan. Vestnik KazNMU. 2017. 4. 77-80.
7. Kerimov R.A., Seksenbaev B.D., Nurmashev B.K., Zhanteev M.E. Blood groups according to the AB0 system and malignant neoplasms of the colon and rectum of various localizations: a retrospective analysis of 1570 cases of the disease. Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2017. 6. 458-465.
8. Raskin G.A., Protasova A.E., Orlov R.V., Petrov S.V. The significance of the expression of chemokine CXCL 4 in metastasis with adenocarcinoma of the colon. Vestnik sankt-peterburgskogo universiteta. 2014. 2. 138-145.
9. Fun J., inventor; Fun J., assignee. 7 A composition or kit comprising a CXCL7 agent measuring a diagnosis of colorectal cancer and a method of diagnosis using the same. Korea patent KR 20170014561. 2017 Feb 08.

10. Therianos S., inventor; Diagnoplex C.A., assignee. Combinations of biomarkers for colorectal tumors. United States patent US 2015299802. 2015 Oct 22.
11. Sosnina A.V., Autenshlyus A.I., Velikaya N.V., Varaksin N.A. Cytokine-producing function of peripheral blood cells in patients with colorectal cancer. Meditsinskaya immunologiya. 2011. 2. 197-204.
12. Yong Y., inventor; Univ Daegu Iacf, assignee. Biomarker composition for forecasting results from colorectal human cancer hennik and patient biokit for its dyagnosis, containing it. Korea patent KR 20140092798. 2014 Jul 07.
13. Zou W., inventor; Univ Michigan assignee. Compositions and methods for detecting and treatment of colorectal cancer. United States patent US 2015212088. 2015 Jul 30.
14. Nikolaev A.A., Gershteyn E.S., Korotkova E.A., Delektorskaya V.V., Dvorova E.K. Colorectal cancer and insulin-like growth factors. Onkologicheskaya koloproktologiya. 2013. 2. 11-14.
15. Shtabinskaya T.T., Bodnar M., Lyalikov S.A., Basinskiy V.A., Marshalek A. Prognostic value of expression level of vascular endothelial growth factor in colorectal cancer. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015. 3. 64-69.
16. Suh K., inventor; Univ Paichai and Acad assignee. Diagnostic set colorectal cancer with blood blood bloods biomarkers and diagnostic method with their help. Korea patent KR 20150004684. 2015 Jan 13.
17. Kim C., inventor; Bioinfra assignee. Protein markers for diagnostics and screening and method for measurement of their two-diagnostic cancer diagnostics. Korea patent KR 20090121259. 2009 Nov 25.
18. Wei S., inventor; Beijing Inst Cancer Res. assignee. Tumor diagnosis is a reagent or a set based on the detection of IGFBP-2 (insulin-like growth factor-binding protein, like 2) autoantibodies or combined detection of IGFBP-2 antoantibody and IGFBP-2, and their use. China patent CN 102590511. 2012 Jul 18.
19. Uchiyama K., Yagi N., Mizushima K., Higashimura Y., Hirai Y. The serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer. J. Gastroenterol. 2016. 23-27.
20. Zhu J., Djukovic D., Dan L., Gu H., Himmati F. Target serum metabolite profiling and serial metabolite ratio analysis for the monitoring of colorectal cancer progression. Anal Bioanal Chem. 2015. 407 (26). 57-63.
21. Ma Y., Zhang P., Wang F., Liu W. The integrated proteomics and metabolomics approach to determine oncofetal biomarkers in colorectal cancer. Ann Surg. 2012. 255 (4). 720-730.
22. Delektorskaya V.V., Golovkov D.A., Kushlinskiy N.E. Clinical significance of the content of molecular-biological markers in the zones of the invasive front of colon cancer. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2008. 11. 552-555.
23. Raskin G.A., Orlov R.V., Petrov S.V. Immunohistochemical study of MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 in determining the degree of malignancy of colon adenocarcinoma. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2015. 5. 80-83.
24. Brown D.G., Rao S., Weir T.L., O'Malia J. Metabolomics and metabolic network path from human colorectal cancer adjacent mucosa, and defecation. Cancer Metab. 2016. 4. 11
25. Dowling P., Hughes D.J., Larkin A.M., Meiller J., Henry M., Meleady P. Elevated levels of 14-3-3 protein, serotonin, gamma - enolase and pyruvate kinase was identified in clinical samples from patients diagnosed with colorectal cancer. Clin Chim Acta. 2015. 441. 133–141.
26. Leichtle A.B., Nuoffer J.M., Ceglarek U., Kase J., Conrad T., Witzigmann H. The serum amino acid profiles and changes in colorectal cancer. Metabolomics. 2012. 8 (4). 643-653.
27. Williams M.D., Zhang X., Park J.J., Siems W.F., Gang D.R., Resar L.M., Reeves R. Characterizing metabolic changes in human colorectal cancer. Anal Bioanal Chem. 2015. 407 (16). 81-95.
28. Lin Y., Wang Z.N. Recognition of the proton nuclear magnetic resonance metabolic patterns in fecal extracts for the early diagnosis of colorectal cancer. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2016. 50 (9). 788-793.

29. Yan L., Changchun M., Chengkang L. Faeces on the basis of NMR metabolomics fingerprinting as predictors of early diagnosis in patients with colorectal cancer. Oncotarget. 2016. 7 (20). 54-64.
30. Khlusov I.A., Nekrasova A.M., Slepchenko G.B., Zherlov G.K. The balance of microelements and homeostasis indicators as prognostic criteria for the progression of cancer of the digestive tract. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2007. 4. 70-79.
31. Cheng Y., Xie G., Chen T., Qiu Y. Distinct urinary metabolic profile of human colorectal cancer. J. Proteome Res. 2012. 11 (2). 54-63.
32. Antonić V., Stojadinovic A., Kester E., Weina J. Znachenie infectious agents in the development of cancer of the colon and rectum. J. Cancer. 2013. 4 (3). 227-240.
33. Wang T., Cai G., Qiu Y., Fei N., Zhang M., Pang X. Structural separation of the intestinal microflora between colorectal cancer patients and healthy volunteers. ISME Journal. 2012. 6 (2). 320-329.
34. Lopatina O.A., Isaeva E.I., Baklanova O.V., Russu L.I. Infectious and immunological markers in epithelial neoplasms of the large intestine. Lechenie i profilaktika. 2017. 4. 14-19.
35. Zhao Y.S., Wang F., Chang D., Han B. A meta-analysis of various test parameters: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. International journal of colorectal disease. 2008. 23 (9). 875-882.
36. Zhang Y.C., Gao J., Zhai H. Meta-analysis of the relationship between colorectal cancer and H. pylori infection. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2009. 30 (1). 73-77.
37. Zumkeller N., Brenner H., Zwahlen M., Rothenbacher D. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter. 2006. 11 (2). 75-80.
38. Kopanev Yu.A. Interrelation of functions of local immunity and microbiocinosis of the intestine, the possibility of immunocorrection of dysbiosis. Lechashchiy vrach. 2009. 9. 138-145.
39. Khavkin A.I. Microflora and the development of the immune system. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012. 11 (5). 86-89