

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

WAYS TO IMPROVE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY COLON CANCER

**V. Gaulika
A. Parsadanyan
E. Kuznetsov**

Summary. The article discusses ways to improve the diagnosis and treatment of early colon cancer. Modern methods of screening for colorectal cancer are considered. Modern trends in radiation diagnostics of colorectal cancer are determined. Particular attention is paid to screening. Indications for CT colonoscopy are outlined — the need to clarify the results of colonoscopy, the impossibility of performing a full colonoscopy due to intestinal stenosis or curvature, contraindications to colonoscopy. The difficulties of diagnosing metastatic liver lesions are considered, in particular, when diagnosing small foci (up to 1 centimeter), the difficulties of differential diagnosis of metastases with benign formations (atypical contrast in hypervascular, calcified or cystic foci), difficulties in assessing changes in the contrast of a lesion in the dynamics of colorectal cancer treatment. Ways to improve the diagnosis and treatment of early colon cancer are considered.

Keywords: colon cancer, screening, CT, colonoscopy, MRI, metastasis.

Гаулика Владислав Олегович

врач-онколог,

Сургутская окружная клиническая больница

vlad.gaulika@list.ru

Парсаданян Арарат Микичевич

доктор медицинских наук, профессор, Ханты-

Мансийская государственная медицинская академия

Кузнецов Евгений Викторович

кандидат медицинских наук, доцент, преподаватель,

Ханты-Мансийская государственная

медицинская академия

Аннотация. В статье рассматриваются пути улучшения диагностики и лечения раннего рака толстой кишки. Рассмотрены современные методы проведения скрининга колоректального рака. Определены современные тенденции лучевой диагностики колоректального рака. Особое внимание уделено скринингу. Обозначены показания к КТ — колоноскопии — необходимость в уточнении результатов колоноскопии, невозможность проведения полной колоноскопии вследствие стеноза кишки или изгиба, противопоказания к колоноскопии. Рассмотрены трудности диагностики метастатического поражения печени, в частности, при диагностике мелких очагов (до 1 сантиметра), трудности дифференциальной диагностики метастазов с доброкачественными образованиями (атипичное контрастирование при гиперваскулярных, кальцинированных или кистозных очагах), трудности при оценке изменений контрастирования очага в динамике лечения колоректального рака. Рассмотрены пути улучшения диагностики и лечения раннего рака толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, скрининг, КТ, колоноскопия, МРТ, метастаз.

Колоректальный рак является распространенной онкологической патологией. В мире занимает третье место по числу случаев впервые выявленного рака, в нашей стране — первое место по абсолютному числу впервые выявленного рака [1].

Ряд авторов отмечает, что колоректальный рак «молодеет» — с 1980 года среди пожилых людей снижается на 1 %, при этом, на 2 % растет у людей до 50 лет и на 1 % у людей от 50 до 64 лет [2].

Смертность от колоректального рака прогрессивно снижается благодаря внедрению программ скрининга и улучшению диеты.

Эпидемиологически за последнее десятилетие преобладает рак прямой кишки, на втором месте — рак сигмовидной кишки, не третьем — восходящей ободочной кишки. Некоторые авторы отмечают тенденцию к увели-

чению доли правостороннего колоректального рака аз последние 5–7 лет [3]. Данный факт связан с достаточно пристальным вниманием к новообразованиям, которые наиболее доступны для диагностики — это новообразования левой половины ободочной кишки, которые наиболее доступны для визуализации с применением фиброколоноскопии. В свою очередь, многие специалисты при скрининге колоректального рака не используют внутривенную анестезию и не имеют возможности исследовать правую половину ободочной кишки [4].

Несмотря на успех в ранней диагностике колоректального рака, пути оптимизации диагностики и лечения данного заболевания все еще не изучены. До сих пор диагностика является субоптимальной, в связи с чем крайне актуальным является обзор клинического опыта, накопленного за последние 5–10 лет. Выявление факторов гиподиагностики и позволит более прицельно действовать при диагностике колоректального рака, что

значительно улучшит общую и безрецидивную выживаемость [5].

Цель данного обзора заключается в докладе о современных тенденциях в ведении пациентов с колоректальным раком, в том числе на ранних стадиях. Использована литература, отобранная в базе данных PubMed, опубликованная за последние 5 лет — с 2019 по 2024 год. Метаанализ не проводился в связи с неоднородностью имеющихся данных, отсутствием отдаленных результатов лечения, отсутствием систематического доклада о непосредственных результатах лечения.

Скрининг колоректального рака

Скрининг колоректального рака является крайне важной процедурой для бессимптомных пациентов. Его целесообразно проводить в группах умеренного и повышенного риска [6].

Группа умеренного риска характеризуется отсутствием воспалительных заболеваний толстой кишки в анамнезе, отсутствием аденомы толстой кишки, отсутствиемотягощенного семейного анамнеза. Подобным пациентам необходимо проводить фиброколоноскопию 1 раз в 10 лет, начиная с 45-летнего возраста [7].

Группа повышенного риска характеризуется отягощенным семейным анамнезом, наличием воспалительных заболеваний кишечника, наследственными синдромами (синдром Линча, Турко, Пейтца–Егерса). Таким пациентам необходимо проводить скрининговые исследования каждые с возраста на 10 лет меньше, чем возраст ближайшего родственника, у которого был выявлен колоректальный рак [8].

Современные методы проведения скрининга колоректального рака

Среди скрининговых методов выделяют лабораторные методы диагностики:

1. FOB-тест или тест на скрытую кровь. Данный тест рекомендуется проходить ежегодно среди симптомных пациентов, при исследовании 2–4 образцов стула специфичность составляет 95 %, чувствительность — 80 %, при этом, имеется 40 % — риск ложнонегативного результата [9].
2. FIT — фекальный иммунохимический анализ. Он нацелен на выявление глобулинов, имеет гораздо меньший риск ложнонегативных результатов, чем тест на скрытую кровь, при этом, не требует специальной подготовки [10].
3. DNA-Atool Test — выявление ДКН в стуле. Данный метод обладает самым низким риском ложнонегативных результатов — около 8 % [11].
4. Определение в крови циркулирующей метилированной SEPT9 ДНК [12].

Кроме того, присутствуют методы визуализации — сигмоскопия, колоноскопия, КТ — колоноскопия.

Современные тенденции лучевой диагностики колоректального рака

Традиционно использовались такие методы лучевой диагностики колоректального рака как (1) УЗИ (ультразвуковая диагностика), включая ЭндоУЗИ и УЗИ с контрастными агентами; (2) Компьютерная томография (КТ), в том числе и КТ с контрастированием, двухэнергетическая компьютерная томография; (3) Магнитно-резонансная компьютерная томография (МРТ), в том числе МРТ с гадолинием, гепатотропными агентами, технология диффузно-взвешенных изображений (ДВИ) [13].

Отдельно стояли такие высокотехнологичные методы как Позитронно-эмиссионная компьютерная и магнитно-резонансная томография. В последнее время появилось теоретическое обоснование и доказательство возможности практического применения технологии molecular imaging. Однако, в рутинной практике наиболее применимыми до сих пор остаются технологии фиброволоконной биопсии, стадирование рака (по клинической классификации cTNM) происходит с использованием ультразвуковой диагностики или КТ, остальные же методы до сих пор опциональны.

МСКТ в диагностике КРР

В экспертных центрах постепенно внедряется такой метод как «виртуальная» колоноскопия с применением цифровой 3D-реконструкции толстой кишки [14].

В современных клинических рекомендациях (со ссылкой на американский колледж радиологов) консенсус аналитиков сводится к тому, что при скрининге рака толстой кишки КТ-колоноскопия сопоставима по диагностической значимости с фиброволоконной колоноскопией, ирригоскопией и прочими ныне признанными «золотыми стандартами».

С 2015 года года КТ-колонографии придается такое же значение, как и колоноскопии и ирригоскопии в скрининге новообразований толстой кишки с диаметром более 1 сантиметра.

Чувствительность колоноскопии в одном из метаанализов составила 94,7 %, в то же время чувствительность КТ-колонографии — целых 96,1 %. Столь высокие результаты нового метода объясняется возможностью автоматизированного машинного анализа DICOM-снимка с помощью алгоритмов. К недостаткам «виртуальной колоноскопии» многие относят отсутствие возможности гистологической верификации новообразования, другим недостатком считают зависимость качества диагно-

стики от толщины «среза» при мультиспиральном сканировании, однако, для скрининга данный метод вполне подходит, к тому же он позволяет оценить окружающие мягкие ткани и регионарные лимфоузлы. Помимо этого, метод КТ-колонографии является менее оператор-зависимым, а снимок могут оценить сразу несколько специалистов [15].

Скрининг рака толстой кишки (фиброколоноскопия, ирригоскопия, виртуальная КТ-колонография)

Классическим эндоскопическим методом ранней диагностики рака толстой кишки, безусловно, является оптическая колоноскопия с возможностью непосредственной визуализации новообразования и взятия биопсии для определения морфологии, степени дифференцировки и злокачественности новообразования, применения методов иммуногистохимии и молекулярной диагностики с целью нахождения точек приложения для таргетной терапии. Вместе с этим в условиях общей тенденции в медицине к минимальной инвазивности, вызывают интерес такие методы диагностики, которые ассоциируются с меньшим дискомфортом для пациента. К подобным методам предъявляются достаточно высокие требования, а именно, высокая чувствительность, специфичность, низкий процент ложноотрицательных результатов [16].

Говоря о «диагностической мощности» методов диагностики колоректального рака, стоит привести несколько исследований. Так в работе Halligan S и соавторов была проанализирована база данных из 3881 пациентов, лечившихся в 21 экспертном центре. Результат исследования был такой: частота выявления колоректального рака и полипов более 10 мм с помощью КТ-колонографии составила 7,3 %, с помощью ирригоскопии — 5,6 %. При этом, КТ-колонография давала ложноотрицательный результат у 3 из пациентов 45 с подтвержденным злокачественным образованием, ирригоскопия же «пропустила» 12 из 85 злокачественных новообразований [17].

В другом рандомизированном исследовании Atkin D и соавторы сравнивали КТ-колонографию с колоноскопией. Было исследовано 1610 пациентов из 21 центра (база данных была взята из более раннего крупного исследования SIGGAR, 2013). Авторы выявили, что частота выявления новообразований более 10 мм была сопоставима при использовании КТ-колонографии и колоноскопии, она составила примерно 11 % для обоих методов. При этом, КТ-колонография «пропустила» 1 из 29 злокачественных новообразований, колоноскопия же не пропустила ни одного из 55 [18].

По результатам представленных исследований было определено место КТ-колоноскопии в диагностике коло-

ректального рака. Показания к КТ-колоноскопии — необходимость в уточнении результатов колоноскопии, невозможность проведения полной колоноскопии вследствие стеноза кишки или изгиба, противопоказания к колоноскопии, также ряд авторов предлагали проводить КТ-колоноскопию¹ при дивертикулитах и эндематриозе.

Но главное показание к КТ-колоноскопии — скрининг колоректального рака. Также обсуждается место КТ-колоноскопии в контроле после хирургического лечения колоректального рака.

Стадирование выявленного колоректального рака

К основным целям предоперационного стадирования колоректального рака относится выявление метастазов в печень (как известно, примерно половина пациентов с колоректальным раком на момент диагностики имеет данные метастазы); выявление метастазов в легкие (частота данных метастазов около 5 % при первичном выявлении колоректального рака); выявление метастазов в брыжеечные и ретроперитонеальные лимфоузлы [19].

В настоящее время для стадирования выявленного колоректального рака «золотым стандартом» является предоперационная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с контрастированием. Данному методу в настоящее время нет альтернатив в связи с возможностью одномоментного сканирования.

Тем не менее, за последнее время все больше внимания уделяется магнитно-резонансной томографии, особенно при сканировании печени и органов малого таза.

Место ПЭТ/КТ в диагностике колоректального рака

Позитронно-эмиссионная томография в настоящее время применяется только по индивидуальным показаниям, среди которых:

1. При планировании повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива колоректального рака
2. Для исключения метастазов при сомнительных результатах компьютерной/магнитно-резонансной томографии.
3. При небольших размерах новообразования. P.Veit-Haibach [20] и соавторы в рандомизированном

¹ Стоит отметить, что при подтвержденной дивертикулярной болезни толстого кишечника, осложненной дивертикулитом, диагностика обычно не вызывает затруднений, в большинстве случаев сводится к определению лейкоцитарного сдвига и нарастания лейкоцитов в клиническом анализе крови

мультицентровом исследовании продемонстрировали, что при размере опухоли до 10 мм имеет место большое количество ложноотрицательных результатов диагностики при использовании КТ, в то время как накопления фтордиоксиглюкозы² при позитронно-эмиссионной томографии видно даже при малых размерах опухоли.

4. Выявление метастатически пораженных лимфоузлов. P. Veit-Haibach [20] и соавторы продемонстрировали, что при применении КТ имеет место гиподиагностика в стадировании колоректального рака, в то же время, применение ПЭТ-КТ позволило изменить тактику лечения в пользу более агрессивной. В выборке из 47 человек у 4 (9 %) с помощью ПЭТ-КТ было выявлено поражение лимфоузлов, которое было «пропущено» при первичном исследовании.

Трудности диагностики метастатического поражения печени

Как было отмечено ранее, частота метастатического поражения печени при первичной постановке диагноза «колоректальный рак» находится на уровне 50–60 % [21].

Вместе с этим, недостаточное внимание уделяется обследованию печени. Так по данным главного внештатного специалиста по лучевой диагностике Тюрина И.Е. [22] проведение КТ брюшной полости онкологическим больным довольно часто выполняется без внутривенного контрастирования (на уровне 83 %). По данным профессора И.В. Поддубной [23] у пациентов с колоректальным раком и метастазами в 58 % случаев выполняли только КТ. Из этого можно сделать вывод, что обследование пациентов с колоректальным раком является неоптимальным.

Имеются трудности при диагностике мелких очагов (до 1 сантиметра), трудности дифференциальной диагностики метастазов с доброкачественными образованиями (атипичное контрастирование при гиперваскулярных, кальцинированных или кистозных очагах), трудности при оценке изменений контрастирования очага в динамике лечения колоректального рака. В связи с этим, крайне актуальным является поиск оптимального лучевого метода обследования печени при стадировании колоректального рака.

Все больше специалистов придерживаются нового протокола обследования, который, помимо ультразву-

² Безусловно, есть достаточно большое количество злокачественных новообразований, которые не накапливают данный радиофармпрепарат, однако, как известно, колоректальный рак обладает достаточно высокой гликолитической активностью, в связи с чем, использование фтордиоксиглюкозы при ПЭТ КТ в диагностике колоректального рака вполне оправдано.

кового исследования печени, КТ легких и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (артериальная и портально-венозная фазы), дополняется магнитно-резонансной томографией с гадолинием и мультиспиральной томографией легких.

Проблема «мелких» (до 10 миллиметров) очагов в печени

При первичном выявлении мелких гиподенсных очагов с помощью компьютерной томографии очень часто встает вопрос о дифференциальной диагностике и планировании оптимальной лечебной тактике. Так в ряде метаанализов было показано, что чувствительность КТ с внутривенным контрастированием в самую информативную портально-венозную фазу находится на уровне 70 % (по данным Scott [24]), 76–85 % (по данным Valls [25]). Иначе говоря, в среднем, 15–20 % метастатических поражений печени пропускается на первом этапе диагностики.

Одним из лучших методов дифференциальной диагностики метастазов в печень является МРТ. Если ранее (еще в 2000-х годах) диагностическая значимость МРТ и КТ была сопоставима, то с появлением аппаратов МРТ нового поколения с увеличенным числом рядов — детекторов, ростом доступности безопасных гепатотропных контрастных препаратов, данный метод диагностики стал абсолютно незаменим.

Так, по данным M.T. Niekel [26], с 2010 года по настоящее время чувствительность КТ с контрастированием при диагностике метастатического поражения печени практически не изменилась (с 73,4 до 74,9), чувствительность МРТ выросла (с 70,2 до 84,9 %).

Внедрение новой технологии диффузионно взвешенной МРТ также увеличило диагностическую мощность. По данным M.T. Niekel данный метод даже превзошел ПЭТ КТ по чувствительности при диагностике печеночных метастазов колоректального рака [26]. При этом, доступность магнитно-резонансной томографии гораздо выше, что продемонстрировано на примере клинического опыта ФГАУ ЛРЦ.

В одном из наблюдений ФГАУ ЛРЦ демонстрируется важность применения МРТ в стадировании колоректального рака и планировании хирургического вмешательства (рисунок 1).

Первоначально при КТ с контрастированием был выявлен метастаз в правой доле печени, левая доля печени была признана интактной (рисунок 1а). После этого было выполнено исследование МРТ с применением гепатотропного препарата Gd-EOB-DTPA, по результатам которого был также выявлен дополнительный очаг

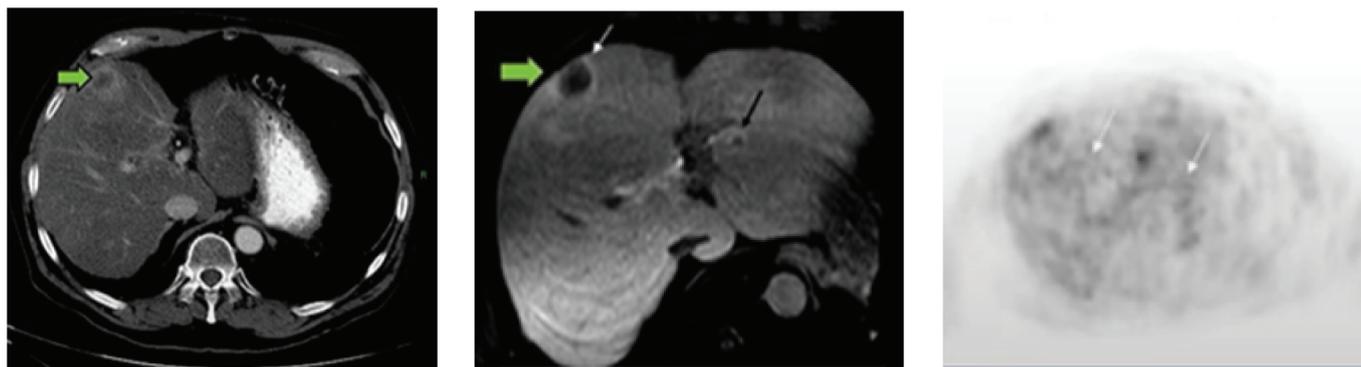


Рис. 1. Метастаз колоректального рака в печень.

А — КТ с контрастированием (T1-взвешенное изображение), б — МРТ с гепатотропным препаратом, в — ПЭТ-КТ

в левой доле печени (рисунок 1б). Дальнейшее ПЭТ-сканирование подтвердило объем поражения (рисунок 1в).

Доступность МРТ-исследования в нашей стране гораздо выше доступности позитронно-эмиссионной томографии, при этом, диагностическая значимость этих методов сопоставима (по данным Seo H.J. при ROC-анализе площадь под кривой была 0,95 для МРТ и 0.81 для ПЭТ/КТ), в связи с чем, внедрение МРТ на этапе стадирования колоректального рака является современным стандартом [27].

Диффузионно-взвешенная МРТ печени в диагностике печеночных метастазов колоректального рака

С учетом того, что в злокачественных тканях часто имеется рестрикция диффузии, применение данной технологии повышает точность диагностики.

Некоторые тенденции в диагностике колоректального рака (в том числе на ранних стадиях)

Решающую роль в контроле над онкологическим процессом играет оптимальный протокол диагностики. Независимый фактор свободы от рецидива колоректального рака — точное стадирование заболевания, основанное на применении высокоточных лучевых методов. Среди базовых рекомендаций выделяют:

1. Применение компьютерной томографии, помимо ультразвукового исследования, всем пациентам с подозрением на колоректальный рак.

2. Применение многофазной компьютерной томографии печени с внутривенным контрастированием (на основании высокой частоты обнаружения очагов в печени).
3. Проведение КТ легких и малого таза.

Дополнительной рекомендацией, становящейся обязательной во всем большем количестве экспертных центров, является проведение МРТ при обследовании печени с обязательным использованием диффузно-взвешенного исследования или гепатотропного контраста.

4. Применение ПЭТ/КТ должно внедряться в практику постепенно, на сегодняшний день в рутинной практике данному методу есть замены, однако, при сомнительных данных КТ и МРТ, ассоциирующихся с высокими титрами онкомаркеров или в случаях радикального лечения рецидивов колоректального рака.

Современные результаты лечения и неутешительные данные о гиподиагностике при стадировании колоректального рака вынуждают оптимизировать протокол диагностики. Применение виртуальной КТ-колонографии на ранних стадиях является достаточно перспективным, особенно при диагностике новообразований левой половины ободочной кишки. МРТ-диагностика печени при колоректальном раке является достаточно перспективным методом, во многом превосходящим КТ-исследование с контрастированием. МРТ с гепатотропными препаратами и диффузно-взвешенным сканированием позволяет точно стадировать колоректальный рак, избежать гиподиагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(2):177–194. doi:10.1016/j.giec.2021.12.001
2. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1041–1049. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.068
3. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1–14. doi:10.1200/EDBK_279901

4. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715–730.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.035
5. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1646. Published 2023 Sep 12. doi:10.3390/medicina59091646
6. Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):852. Published 2022 Jan 13. doi:10.3390/ijms23020852
7. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(3):393–414. doi:10.1016/j.hoc.2022.02.001
8. Müller D, Györffy B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022;1877(3):188722. doi:10.1016/j.bbcan.2022.188722
9. Maclean W, Zahoor Z, O'Driscoll S, et al. Comparison of the QuikRead go[®] point-of-care faecal immunochemical test for haemoglobin with the FOB Gold Wide[®] laboratory analyser to diagnose colorectal cancer in symptomatic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60(1):101–108. Published 2021 Oct 25. doi:10.1515/cclm-2021-0655
10. Krishnamoorthy A, Arasaradnam R. Colorectal cancer diagnostic biomarkers: Beyond faecal haemoglobin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;66:101870. doi:10.1016/j.bpg.2023.101870
11. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, et al. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. *Cureus*. 2023;15(4):e37509. Published 2023 Apr 12. doi:10.7759/cureus.37509
12. Müller D, Györffy B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022;1877(3):188722. doi:10.1016/j.bbcan.2022.188722
13. Song Y, Deng Z, Sun H, et al. Predicting tumor repopulation through the gene panel derived from radiation resistant colorectal cancer cells. *J Transl Med*. 2023;21(1):390. Published 2023 Jun 16. doi:10.1186/s12967-023-04260-x
14. Yang B, Gan Z, Liu S, Li M, Si G, He Q. Value of multi-slice spiral computerized tomography for diagnosis of synchronous colorectal carcinoma: a retrospective study. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605221076060. doi:10.1177/03000605221076060
15. Yu H, Zhuang Y, Jian J, Yang C. Predictive value of computed tomography with coronal reconstruction in right hemicolectomy with complete mesocolic excision for right colon cancers: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):189. Published 2021 Jun 28. doi:10.1186/s12957-021-02307-1
16. Kadari M, Subhan M, Saji Parel N, et al. CT Colonography and Colorectal Carcinoma: Current Trends and Emerging Developments. *Cureus*. 2022;14(5):e24916. Published 2022 May 11. doi:10.7759/cureus.24916
17. Taylor SA, Mallett S, Miles A, et al. Whole-body MRI compared with standard pathways for staging metastatic disease in lung and colorectal cancer: the Streamline diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess*. 2019;23(66):1–270. doi:10.3310/hta23660
18. Mateo J, Seed G, Bertan C, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1743–1751. doi:10.1172/JCI132031
19. Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer*. 2022;21(1):144. Published 2022 Jul 14. doi:10.1186/s12943-022-01616-7
20. Wagner F, Hakami YA, Warnock G, Fischer G, Huellner MW, Veit-Haibach P. Comparison of Contrast-Enhanced CT and [18F]FDG PET/CT Analysis Using Kurtosis and Skewness in Patients with Primary Colorectal Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2017;19(5):795–803. doi:10.1007/s11307-017-1066-x
21. Fischer MA, Vrugt B, Alkadhi H, Hahnloser D, Hany TF, Veit-Haibach P. Integrated ¹⁸F-FDG PET/perfusion CT for the monitoring of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal carcinoma: correlation with histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(8):1563–1573. doi:10.1007/s00259-014-2752-4
22. Беджанян Аркадий Лаврентьевич, Петренко К.Н., Бредихин М.И., Сумбаев А.А., Константинова Ю.С., Тюрина Е.А., Дымова О.В., and Фролова Ю.В. «СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРЕСАКРАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТА С ПРОГРЕССИЕЙ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)» *Клиническая и экспериментальная хирургия*, vol. 10, no. 1 (35), 2022, pp. 128–134.
23. Орел Надежда Федоровна, Поддубная Ирина Владимировна МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ВНЕЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ // *Современная онкология*. 2021. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/melkokletochnyy-rak-vnelegochnoy-lokalizatsii-obzor-literatury> (дата обращения: 25.07.2024).
24. Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(2):111–130. doi:10.1038/s41575-019-0230-y
25. Schmitz R, Valls AF, Yebes R, et al. TAM receptors Tyro3 and Mer as novel targets in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(35):56355–56370. doi:10.18632/oncotarget.10889
26. Pasch CA, Favreau PF, Yueh AE, et al. Patient-Derived Cancer Organoid Cultures to Predict Sensitivity to Chemotherapy and Radiation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(17):5376–5387. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3590
27. Kim SM, Park JM, Seo HJ, Kim J, Noh JW, Kim HL. Effects of mindfulness-based stress reduction on adults with sleep disturbance: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(11):e058032. Published 2022 Nov 4. doi:10.1136/bmjopen-2021-058032