

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Е.Н. Имянитов

*Стадия заболевания и
степень дифференцировки
опухоли являются
основными параметрами,
определяющими тактику
лечения и прогноз при раке
толстой кишки (РТК).*

Эпидемиология

Рак толстой кишки (РТК) считается исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6%. Ежегодно в мире диагностируется около 1 миллиона новых случаев РТК. Пятилетняя выживаемость при РТК составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% в государствах с ограниченными ресурсами. Главным фактором риска развития колоректального рака является пожилой возраст: вероятность возникновения РТК существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [2, 7, 21].

РТК характеризуется колоссальными географическими и этническими колебаниями встречаемости. Принято считать, что колоректальные раки более характерны для индустриализованных государств земного шара. Подобное представление в целом соответствует действительности: РТК отмечается исключительно часто в США, Канаде, Японии, в то время как его встречаемость в Индии, Китае, Вьетнаме примерно в 10–20 раз ниже. Предполагается, что причины подобных различий связаны с характером питания: в регионах с «западным» стилем жизни наблюдается высокое потребление мясных продуктов и жиров животного происхождения, тогда как в менее богатых странах преобладающую часть рациона составляет растительная пища, в частности фрукты и овощи. Следует подчеркнуть, что роль диеты в формировании риска развития РТК выглядит очевидной лишь в наблюдениях описательного характера. Тщательно спланированные проспективные исследования, выполненные в русле аналитической эпидемиологии, заставляют воздерживаться от окончательных выводов [2].

Влияние «западного» образа жизни на риск развития РТК можно также объяснить сочетанием таких факторов, как чрезмерное питание и недостаточная физическая активность. Многие эпидемиологические исследования подтверждают существование определённой взаимосвязи между избыточной массой тела и вероятностью возникновения опухолевого процесса в толстой кишке. Однако в данном случае достаточно сложно выделить главный фактор риска: действительно, 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 вредоносное влияние жареных и копчёных продуктов на риск развития колоректального рака. Хотя жарка и копчение пищи, безусловно, сопровождаются накоплением в ней определённых канцерогенных веществ, прямых доказательств влияния подобной обработки продуктов на заболеваемость РТК пока не получено. Интересно, что многие эпидемиологические исследования настаивают на ассоциации между заядлым курением и умеренным увеличением риска развития РТК [2].

В целом, эпидемиологические работы не позволяют убедительно объяснить происхождение большинства случаев РТК. Во многом такая ситуация связана с трудностями методологического характера: многие научные данные свидетельствуют о принципиально разных механизмах канцерогенеза в проксимальных и дистальных отделах толстой кишки; особого внимания заслуживает мнение о необходимости выделения в независимую нозологическую группу новообразований прямой кишки. Однако трудности диагностики и регистрации РТК приводят к тому, что большинство медицинских организаций не ведут раздельного учёта

заболеваемости для разных отделов толстой кишки. Неудивительно, что подобный «смешанный» характер статистики является критическим препятствием при поиске факторов риска развития РТК [2, 7].

Проксимальные и дистальные раки толстой кишки

Условная граница между проксимальным (правым) и дистальным (левым) отделом толстой кишки проходит по селезёночному изгибу. Таким образом, к проксимальным участкам относят слепую кишку, а также восходящий и поперечный фрагменты ободочной кишки; нисходящая часть ободочной кишки, сигмовидная кишка и прямая кишка образуют дистальную порцию органа. Существенно, что проксимальные и дистальные отделы толстой кишки демонстрируют значимые различия в отношении эмбрионального происхождения, морфологических и биохимических характеристик, а также паттерна экспрессии генов. Неудивительно, что проксимальные и дистальные РТК также заметно отличаются друг от друга. Необходимость выделения, как минимум, двух форм РТК была впервые сформулирована относительно недавно, лишь в 1990 г. [4]. Среди больных проксимальным РТК преобладают женщины, тогда как дистальный РТК более характерен для мужчин. Правосторонние опухоли зачастую демонстрируют относительно сохраненный кариотип, в то время как левосторонним локализациям присущи комплексные хромосомные аномалии. Наиболее важен тот факт, что проксимальные РТК относительно чувствительны к терапии фторпиримидинами; напротив, дистальные опухоли толстой кишки зачастую характеризуются резистентностью к фторурацилу и его аналогам [15, 19].

Наследственные и спорадические РТК

В то время как роль внешних факторов в формировании риска развития РТК продолжает обсуждаться, представления о наследственном компоненте в патогенезе опухолей толстой кишки стали носить вполне оформленный характер [8]. До 5% РТК составляют наследственные раки, предрасположенность к которым передаётся по аутосомно-доминантному типу. Наследственные РТК-ассоциированные синдромы подразделяются на 2 группы. Первую составляет так называемый семейный полипоз толстой кишки (FAP, familial adenomatous polyposis). Он проявляется возникновением сотен полипов толстой кишки, некоторые из которых неминуемо трансформируются в злокачественную опухоль. FAP-синдром чаще всего сопряжён с мутацией в гене APC, хотя сходные по клинической картине проявления могут вызываться повреждениями некоторых других генов, например MYH. Вторая группа наследственных РТК ассоциирована с так называемым синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer). HNPCC-синдрому присуще существование фенокопий, т.е. наличие нескольких генов (hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS2), мутация в которых вы-

зывает идентичные фенотипические отклонения. Все перечисленные гены отвечают за «мисматч» репарацию ДНК; их инактивация проявляется картиной так называемой «микросателлитной нестабильности» (см. ниже).

Большинство РТК возникают спорадически. Предполагается, что риск спорадического РТК может модифицироваться нормальными вариациями генома – генными полиморфизмами. Однако многочисленные попытки обнаружить взаимосвязь между риском развития РТК и генетическим полиморфизмом систем метаболизма канцерогенов, репарации ДНК, контроля клеточного цикла и т.д. не привели к сколь-либо значимым результатам [6].

Варианты молекулярного патогенеза РТК

Интересной особенностью РТК является существование принципиально разных вариантов молекулярного патогенеза этого заболевания. Более 85% РТК демонстрируют так называемую хромосомальную нестабильность (chromosomal instability, CIN), выражающуюся в множественных делециях, амплификациях и перестройках больших участков хромосом. Подобное состояние генома характерно практически для всех новообразований, включая раки молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка и т.д. Механизмы возникновения хромосомальной нестабильности изучены плохо; одним из иницилирующих звеньев может служить мутация в гене BUB1. Альтернативный вариант патогенеза РТК подразумевает упомянутую выше микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI). ДНК подобных опухолей содержит огромное количество микромутаций, поражающих моно-, ди- и тринуклеотидные повторы (RER+, replication error phenotype); в то же время структура хромосом в MSI+ РТК остаётся достаточно интактной. В последнее время стали выделять новый тип патогенеза РТК, который проявляется в избыточном метилировании так называемых CpG островков (CpG island methylator phenotype, CIMP). Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК. Цитозины, предшествующие гуанину, демонстрируют повышенную чувствительность к метилированию. Регуляторные (промоторные) обрести генов характеризуются накоплением большого количества CpG пар. Если последние подвергаются метилированию, то происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. CIMP+ фенотип может ассоциироваться с MSI+ фенотипом, так как нестабильность баланса метилирования зачастую приводит к инактивации гена hMLH1 [3, 13, 17].

Гены, вовлечённые в патогенез РТК

Патогенез РТК включает как активацию онкогенов, так и инактивацию супрессорных генов. Примерно в половине РТК отмечаются мутации в «горячих» кодонах гена KRAS. Мутация KRAS препятствует отщеплению фосфатной группы от кофактора данного белка, гуанозин-три-

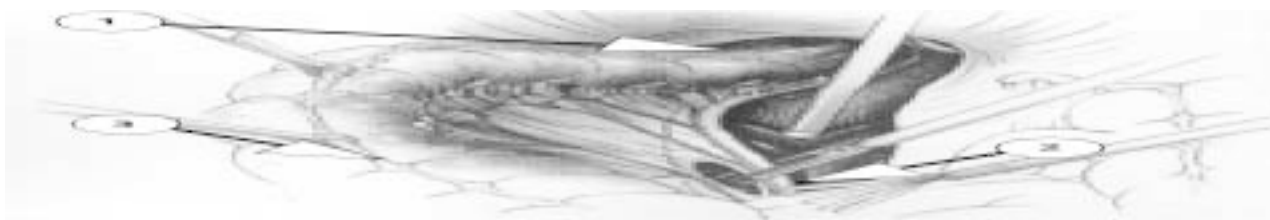


Рис. 1. Стадийность молекулярного патогенеза рака толстой кишки. Этот рисунок заимствован из работы [9], которая очень быстро стала исторической. В честь автора генетической модели колоректального туморогенеза, Берта Фогельштайна (Bert Vogelstein), данную схему иногда шуточно называют «фогельграммой».

фосфата (ГТФ), т.е. нарушает механизм негативной ауторегуляции его активности. В результате мутированный KRAS инициирует митогенный сигнал, что способствует безостановочному делению стволовых клеток кишечного эпителия. Наиболее известным супрессорным геном, вовлечённым в развитие РТК, является ген p53. Ген p53 отвечает за стабильное состояние генома; при возникновении повреждений ДНК происходит активация p53, что в конечном счёте приводит к суициду клетки-хозяина – апоптозу. Инактивация гена p53 позволяет клетке накапливать мутации, в том числе повреждения, которые активируют онкогены и инактивируют антионкогены. Мутации в гене p53, как правило, носят «точковый» характер, хотя могут наблюдаться и его делеции. С инактивацией гена p53 принято связывать частую встречаемость потерь гетерозиготности хромосомы 17p в РТК [11, 14].

Другим характерным для РТК повреждением является инактивация гена APC, расположенного на хромосоме 5q. Ген APC участвует в процессах клеточной адгезии и является составляющей сигнального каскада Wnt. В РТК с интактным APC часто отмечается повреждение другого участника Wnt-каскада – гена бэта-катенина. Перечисленные нарушения в конечном счёте приводят к активации транскрипции ряда онкогенов, например MYC и CCND1. Делеции хромосомы 18q раньше связывали с инактивацией супрессорного гена DCC. За последнее время к генам-кандидатам, расположенным в этом регионе, прибавились SMAD2 и SMAD4 [11, 14].

Следует отметить, что РТК является идеальной моделью для изучения фундаментальных аспектов канцерогенеза. Для РТК в наивысшей степени характерна стадийность морфологической трансформации, которая, в свою очередь, обусловлена стадийностью накопления РТК-ассоциированных мутаций в онкогенах и супрессорных генах (рис. 1). Работы, посвящённые молекулярным закономерностям прогрессии неопластических изменений кишечного эпителия, стали классикой молекулярной онкологии [8, 9, 14].

Ранняя диагностика и скрининг РТК

Колоректальные раки представляют исключительную привлекательную мишень для онкологического скрининга. Действительно, РТК отличается чрезвычайно высокой встречаемостью, что оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов. Более того, как упоминалось выше, для РТК типична чёткая, растянутая

во времени стадийность злокачественной трансформации. Существенно, что ранние стадии заболевания характеризуются прекрасным прогнозом, в то время как РТК практически неизлечим при запущенном процессе. Не один из существующих на сегодняшний день подходов не пригоден для скрининга злокачественных новообразований толстой кишки. Колоноскопия – наиболее надёжный метод ранней диагностики РТК – не может широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полунвазивного характера, риска осложнений, а также высокой себестоимости. Определённую популярность получили биохимические и иммуногистохимические тесты, идея которых основывается на обнаружении скрытой крови в фекалиях пациента. Однако эти подходы не удовлетворяют потребностям клинической онкологии из-за низкой чувствительности и специфичности. Действительно, далеко не все РТК характеризуются кровотечением. С другой стороны, скрытое кровотечение может сопровождать многие неонкологические заболевания; более того, нарушение подготовительной диеты со стороны пациента, а именно, употребление в пищу кровь-содержащих продуктов (мяса), также приводит к ложноположительным результатам [5, 20].

Большие надежды возлагаются на использование достижений молекулярной медицины для ранней диагностики и скрининга РТК. Принцип соответствующих методик основывается на обнаружении в фекалиях ДНК-молекул, несущих РТК-ассоциированные мутации. Целесообразность данного подхода подкрепляется сведениями о повышенном слущивании опухолевых клеток в просвет кишечника, а также фактом уникальной чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР), применяемой



Рис. 2. Микросателлитная нестабильность (RER+ фенотип) в опухолях толстой кишки.

для идентификации ДНК-последовательностей. Однако молекулярная диагностика РТК также далека от практического внедрения. Во-первых, ни один из применяемых в настоящий момент молекулярных маркеров неопластического роста (мутации в генах KRAS и p53, нестабильность микросателлита BAT26, метилирование промоторных участков ряда генов, потери гетерозиготности и т.д.) не является универсальным для всех РТК. Во-вторых, обнаружение большинства из перечисленных опухолевых маркеров затруднено, если вообще возможно, в присутствии нормальной (т.е. неопухолевого ДНК). И, наконец, широкому применению молекулярно-генетических методов препятствует их высокая стоимость [5, 20].

Молекулярные маркеры прогноза и индивидуализации лечения колоректального рака

Стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли являются основными параметрами, определяющими тактику лечения и прогноз при раке толстой кишки (РТК). Однако даже в пределах клинически однородных групп пациентов РТК характеризуется высокой гетерогенностью течения и ответа на терапию; по-видимому, подобное разнообразие связано с тем, что под видом одного и того же морфологического типа опухолей скрываются несколько разновидностей заболевания, различающихся по своему молекулярному патогенезу. Предполагается, что знания о молекулярных вариантах РТК будут способствовать более рациональному осуществлению лечебных мероприятий [14].

Микросателлитная нестабильность

Наиболее клинически-апробированным молекулярным тестом является анализ опухоли на присутствие упомянутой выше микросателлитной нестабильности (RER+ фенотипа) (рис. 2, таблица). Микросателлитная нестабильность ассоциирована с целым рядом клинически-значимых признаков: 1) РТК с микросателлитной нестабильностью отличаются неплохим прогнозом, так как высокая частота соматических мутаций способствует иммуногенности опухоли; 2) подобные новообразования чаще отвечают на терапию с применением фторпиримидинов, так как RER+ опухоли характеризуются сниженной способностью к компенсации повреждений ДНК; 3) присутствие микросателлитной нестабильности указывает на высокий риск появления независимого, первично-множественного новообразования, так как RER+ фенотип зачастую является признаком синдрома наследственного неполипозного рака толстой кишки. Существенно, что тест на микросателлитную нестабильность относительно прост, доступен и может быть выполнен на ретроспективном (архивном) биологическом материале [1, 18].

Другие прогностические маркеры

Опубликованы десятки работ, посвященных ассоциации между прогнозом РТК и молекулярными характеристиками опухоли (таблица). Считается, что делеции длинного

плеча хромосомы 18 свидетельствуют о высоком риске рецидива и метастазирования. По крайней мере, отчасти подобная закономерность связана с утратой экспрессии антионкогена DCC, расположенного в локусе 18q21. Неблагоприятная прогностическая значимость была также зарегистрирована для делеций хромосом 1p, 6p, 9p и 14q. Предполагается, что агрессивность РТК может коррелировать не столько с отдельными цитогенетическими аномалиями, сколько с общим числом хромосомных делеций, т.е. со степенью разбалансированности генома [16, 22].

В некоторых исследованиях установлено неблагоприятное прогностическое значение точковых мутаций в онкогене KRAS. Аналогичные данные были опубликованы и для гена p53. В литературе имеются попытки связать клинические особенности РТК с экспрессией мембранных тирозинкиназ – рецептором эпидермального фактора роста EGFR (ERBB1/HER1) и его гомологом ERBB2/HER2. В отдельных работах наблюдалась взаимосвязь между экспрессией антиапоптогического белка bcl-2 и относительно благоприятным течением заболевания. Исследования, посвященные клинической значимости амплификации и экспрессии онкогена c-myc, дали взаимоисключающие результаты [22].

Особую группу составляют гены, отвечающие за процессы ангиогенеза, инвазии и метастазирования. В частности, перечисленным свойствам неопластического роста способствует продукция опухолевыми клетками так называемых матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs). Для прогноза РТК продемонстрировано неблагоприятное значение экспрессии MMP1, MMP2 и MMP9. Сходные ассоциации были обнаружены для протеазы другого семейства – uPA (urokinase-type plasminogen activator). К наиболее известным маркерам метастазирования относится гликопротеин CD44, выполняющий адгезивные функции, и, по-видимому, способствующий закреплению опухолевых клеток в анатомически отдаленных органах и тканях [16, 22].

В контексте работ, посвященных поиску молекулярных прогностических маркеров, следует сделать 2 существенные оговорки. Во-первых, упомянутые ассоциации воспроизводятся не всеми исследователями; более того, общую картину может искажать существующая в научном мире тенденция к предпочтительному опубликованию «положительных» результатов. Во-вторых, практическая значимость подобных тестов остаётся недоказанной. Предполагается, что присутствие в опухоли неблагоприятных молекулярных характеристик говорит о целесообразности применения более активной тактики лечения, например адьювантной химиотерапии в случае РТК ранних стадий. Однако клиническая эффективность подобного подхода вовсе не является очевидной: действительно, выявление того или иного прогностического маркера само по себе не позволяет предсказывать ответ опухоли на лечение [12, 16].

Маркеры чувствительности и резистентности к терапии

Наибольший практический интерес вызывают те молекулярные детерминанты, которые помогают оптимизировать

ровать выбор цитостатических и других лечебных препаратов (таблица). Достаточно чёткая картина получена в отношении индивидуализации применения препаратов фторпиримидинового ряда. В частности, низкий внутриопухольный уровень ключевого фермента инактивации 5-фторурацила – дигидропиримидин-дегидрогеназы (DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase) – является благоприятным фактором для применения данного препарата. В то же время, примерно у 0,5% людей наблюдается наследственный дефект данного гена; у подобных индивидуумов назначение обычных терапевтических доз фторпиримидинов сопровождается тяжелейшими осложнениями. Другой фермент, тимидилатсинтаза (TS, thymidylate synthase), является главной молекулярной мишенью 5-фторурацила. Представляется, что повышенное содержание TS может препятствовать «насыщению» терапевтической мишени и коррелирует с низкой эффективностью лечения. Механизм внутриопухольной конверсии препарата «кселода» в активный фторпиримидин связан с повышенной экспрессией в новообразованиях фермента тимидилат-фосфорилазы (TP, thymidylate phosphorylase). Если уровень TP низок, то назначение кселоды представляется нецелесообразным, хотя подобные опухоли характеризуются лучшим ответом на «классические» фторпиримидины, в частности, на 5-фторурацил. В настоящее время интенсивно апробируются другие маркеры химиочувствительности РТК, например ERCC1 (оксалиплатин), топоизомераза I (иринотекан) и т.д. [1, 22]

Особую группу маркеров составляют молекулы-мишени. По определению, терапевтическая эффективность лекарственных средств, созданных для специфического поражения того или иного фермента, определяется, прежде всего, представленностью данного белка в опухолевой ткани. Подобная концепция использования препаратов нового поколения подкрепляется опытом применения ингибиторов эстрогенового сигнального каскада (тамоксифен) и рецептора HER2 (герцептин) при лечении рака молочной железы. В настоящее время проводятся десятки исследований, направленных на оценку эффективности ингибиторов рецепторных и цитоплазматических тирозинкиназ, фарнезилтрансфераз, циклооксигеназы-2 и т.д. при лечении РТК; предполагается, что решение о применении данных терапевтических субстанций будет основываться не на эмпирических или статистических соображениях, а на результатах анализа экспрессии соответствующих мишеней в опухолевой ткани [1, 10].

Лабораторные методы

Вопреки общепринятому мнению, многие из методов молекулярно-биологического анализа опухолей представляются вполне доступными для применения в условиях повседневной клинической работы (таблица). Для оценки некоторых из перечисленных выше маркеров допустимо использование нескольких альтернативных подходов. В частности, исследование экспрессии тех или иных ферментов может осуществляться как при помощи имму-

Клиническая значимость молекулярных маркеров рака толстой кишки

Молекулярный маркер	Информативность (степень клинической значимости)	Стадия внедрения	Метод	Доступность тестов
<i>Прогностические маркеры</i>				
Микросателлитная нестабильность	Высокая	Широко применяется	ДНК-анализ (PCR)	Высокая
Делеции 18q, 1р, 6р, 9р, 14q	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	ДНК-анализ (PCR + аллелотипирование)	Умеренная
«Индекс делеций» (общее количество делеций)	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	ДНК-анализ (PCR + аллелотипирование)	Низкая
Точковые мутации в онкогене KRAS	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	ДНК-анализ (PCR + дискриминация аллелей)	Высокая
Точковые мутации в гене p53	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	ДНК-анализ (PCR + секвенирование)	Низкая
Экспрессия генов DCC, HER1, HER2, bcl-2, c-мус, MMPs, uPA, CD44 и др.	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	RT-PCR и/или иммуногистохимия	Высокая
<i>Маркеры эффективности лекарственной терапии</i>				
DPD, TS, TP (5-фторурацил)	Высокая	Широко применяется	RT-PCR, иммуногистохимия, ELISA	Высокая
TP (кселода)	Высокая	Широко применяется	RT-PCR, иммуногистохимия, ELISA	Высокая
ERCC1 (оксалиплатин)	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	RT-PCR и/или иммуногистохимия	Высокая
Топоизомераза I (иринотекан)	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	RT-PCR и/или иммуногистохимия	Высокая
COX2 (целебрекс)	Нуждается в уточнении	Проспективные исследования	RT-PCR и/или иммуногистохимия	Высокая
«Транскрипционный портрет» (анализ экспрессии всех генов)	Нуждается в уточнении	Ретроспективные исследования	«Микрочиповый» РНК-анализ	Низкая

ногистохимии, так и посредством ПЦР-детекции соответствующих транскриптов (RT-PCR). В первом случае, тест может выполняться в условиях обычной патоморфологической лаборатории. Недостатком иммуногистохимии является её полуквантитативный характер, а также необходимость использования весьма дорогостоящего и не всегда доступного компонента – специфических антител. Для применения RT-PCR требуется более сложное оборудование (в частности, прибор для мониторинга ПЦР в режиме реального времени), однако, к преимуществам метода следует отнести, прежде всего, его универсальность: в отличие от длительного процесса создания новых антител, специфические олигонуклеотиды могут быть синтезированы для любой молекулы в течение нескольких дней. В последнее время стали часто упоми-

няться принципиально новые технологии, подразумевающие комплексную, одновременную оценку всех элементов генома. В частности, «микрочиповые» подходы к идентификации «экспрессионных профилей» новообразований позволили выявить несколько десятков потенциальных маркеров прогноза и химиочувствительности опухолей. Хотя приоритет подобных методов в процессе идентификации новых клинически значимых молекул представляется абсолютно неоспоримым, следует подчеркнуть, что «микрочипы» не могут применяться в рутинной диагностике, ввиду огромной стоимости, низкой чувствительности и полуквантитативным характером измерений.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Москвы (проект 15/05-Ген-М).

Литература

1. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 75-82.
2. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 64. – P. 1-25.
3. Bellacosa A. Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2003. – Vol. 38. – P. 382-388.
4. Bufill J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location // *Ann. Int. Med.* – 1990. – Vol. 113. – P. 779-788.
5. Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 199-209.
6. de Jong M.M., Nolte I.M., te Meerman G.J. et al. Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 1332-1352.
7. Faivre J., Bouvier A.M., Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 187-199.
8. Fearnhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 64. – P. 27-43.
9. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell.* – 1990. – Vol. 61. – P. 759-767.
10. Folprecht G., Kohne C.H. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer // *Oncology.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1-17.
11. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // *Ann. Rev. Genomics. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 3. – P. 101-128.
12. Graziano F., Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1026-1038.
13. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal-cancer development // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 83-88.
14. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer // *Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 206-214.
15. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 101. – P. 403-408.
16. Kablenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. Molecular prognostics in colorectal cancer // *Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 173-186.
17. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2004. – Vol. 23. – P. 29-39.
18. Lawes D.A., SenGupta S., Boulos P.B. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 201-212.
19. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers // *Curr. Opin. Oncol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 63-69.
20. Muller O. Identification of colon cancer patients by molecular diagnosis // *Dig. Dis.* – 2003. – Vol. 21. – P. 315-319.
21. Papapolychroniadis C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis // *Tech. Coloproctol.* – 2004. – Vol. 8. (Suppl. 1). – P. 7-9.
22. Pasche B., Mulcahy M., Benson A.B. 3rd. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 331-345.

Поступила в редакцию 20.05.2005 г.