https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22

Check for updates (cc) BY 4.0

Алгоритм уточняющей диагностики и внутрипросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки

Завьялов Д.В.[1,2], Кашин С.В.[1,2], Нестеров П.В.[1], Нечипай А.М.[3], Рыбачков В.В.[2], Малашенко В.Н.[2], Хрящев В.В.[4]

[1]ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» (пр-т Октября, д. 67, г. Ярославль, 150054, Россия)
[2]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия)
[3]ГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Каширское шоссе д. 23, г. Москва, 115478, Россия)
[4]Центр искусственного интеллекта и цифровой экономики ЯРГУ им. П.Г. Демидова (ул. Советская, д. 14, г. Ярославль, 150003, Россия)

РЕЗЮМЕ *ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка комплекса мероприятий, направленных на раннее выявление опухолевой патологии толстой кишки и выбор метода эндоскопического оперативного лечения.*
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: был использован комплексный подход, который включал в себя последовательно этап оценки глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки (1) и этап эндоскопического оперативного лечения (2). В исследование включены 974 пациента в возрасте от 43 до 81 года (средний возраст составил 67 лет). Был разработан и применён алгоритм системного автоматического подхода для дифференциации глубины инвазии поверхностных злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки (ЭОТК) на основании анализа цветных изображений, полученных при колоноскопии (Colonoscopy Video Analysis). Результаты применения автоматизированной системы были сопоставлены с заключениями экспертов и результатами морфологического исследования удаленных образований.
РЕЗУЛЬТАТЫ: применение разработанного алгоритма системного автоматического подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК имеет высокие показатели точности детектирования – общая усредненная точность детектирования при реализации такого алгоритма составит 72,02. Статистически достоверных различий с экспертной оценкой не выявлено. При эндоскопическом удалении злокачественных опухолей с поверхностной инвазией правильно проведенный отбор пациентов, основанный на размере (до 2,0 и более 2,0 см), и соответствующая ему методика удаления (ЭРСО и ЭРДПС) являются определяющими.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: автоматизированная система оценки глубины инвазии эпителиальной опухоли обладает высокой точностью и позволяет исключать ложноположительные результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *алгоритм диагностики, колоноскопия, эпителиальные опухоли, ранний колоректальный рак*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Для цитирования: Завьялов Д.В., Кашин С.В., Нестеров П.В.,Нечипай А.М., Рыбачков В.В., Малашенко В.Н., Хрящев В.В. Алгоритм уточняющей диагностики и внутрипросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 1, с. 17-22. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22

Algorithm for clarifying diagnostics and intraluminal endoscopic removal of colorectal epithelial neoplasms

Dmitry V. Zavyalov[1,3], Sergey V. Kashin[1,3], Pavel V. Nesterov[1], Andrey M. Nechipai[2], Vladimir V. Rybachkov[2], Viktor N. Malashenko[2], Vladimir V. Khryaschev[4]

[1]State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region “Clinical Oncology Hospital” (prospect Oktyabrya, 67, Yaroslavl, 150054, Russia)
[2]Yaroslavl State Medical University. Russia (Revolutsionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia)
[3]Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the

Ministry of Health of the Russian Federation (Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115478, Russia)
[4]P.G. Demidov Yaroslavl State University. Center for Artificial Intelligence and Digital Economy (Sovetskaya str., 14, Yaroslavl, 150003, Russia)

ABSTRACT *AIM: to work out of a set of measures aimed for early detection of colorectal tumors and the choice of a method of endoscopic surgery.*
PATIENTS AND METHODS: a multimodal approach was used, which included two successive stages: the stage of assessing the depth of invasion of malignant colorectal epithelial tumors (1) and the stage of endoscopic surgery. The study included 974 patients, aged 67 (43-81) years.
The algorithm of the systemic automatic approach to differentiate the depth of invasion of superficial malignant colorectal tumors has been worked out based on analysis of color pictures of colonoscopy (Colonoscopy Video Analysis). The results of use of automatic system were compared with experts' assessment.
RESULTS: the application of the developed algorithm of the systemic automatic approach to differentiate the depth of invasion of malignant ENC has high detection accuracy – the total average detection accuracy when implementing this algorithm is 72.02. No significant differences with experts' assessment were obtained. With endoscopic removal of malignant tumors with superficial invasion, the correct selection of patients based on the tumor size (up to 2.0 and over 2.0 cm) and the corresponding removal technique (mucosal resection or endoscopic submucosal dissection) are decisive.
CONCLUSION: the automatic system of evaluation of tumor invasion depth has a high accuracy and gives a possibility to exclude false positive results.

KEYWORDS: *diagnostic algorithm, colonoscopy, epithelial tumors, colorectal cancer*

CONFLICT OF INTEREST: *The authors declare no conflict of interest.*

For citation: Zavyalov D.V., Kashin S.V., Nesterov P.V., Nechipai A.M., Rybachkov V.V., Malashenko V.N., Khryaschev V.V. Algorithm for clarifying diagnostics and intraluminal endoscopic removal of colorectal epithelial neoplasms. *Koloproktologia.* 2021;20(1):17-22. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Завьялов Дмитрий Вячеславович. врач отделения эндоскопии ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», пр-т Октября, д. 67, Ярославль, 150054, Россия; тел.: +7 (903) 820-26-36; e-mail: zavialoff@mail.ru
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dmitry V. Zavyalov, State Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Clinical Oncology Hospital", prospect Oktyabrya, 67, Yaroslavl, 150054, Russia; tel.: +7 (903) 820-26-36; e-mail: zavialoff@mail.ru

Дата поступления – 09.11.2020	*После доработки – 25.01.2020*	*Принято к публикации – 15.03.2021*
Received – 09.11.2020	*Revised – 25.01.2020*	*Accepted for publication – 15.03.2021*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний в РФ, при этом отмечается стойкий рост заболеваемости. Так в период с 2008 по 2018 гг. прирост заболеваемости раком ободочной кишки составил 33,9%, а раком прямой кишки – 22,7 [1]. При этом отмечается тенденция к «омоложению» КРР. Так, в Ярославской области доля случаев КРР в возрасте до 50 лет у лиц обоего пола увеличилась с 3,6% до 5,3%, а прирост заболеваемости среди лиц обоего пола в возрасте до 50 лет составил 56,25% [2]. Организованные программы по ранней диагностике могут быть эффективными в борьбе против КРР в популяциях с высокими уровнем заболеваемости, а внедрение программы скрининга колоректального рака на уровне региона является клинически эффективным и экономически обоснованным [3]. По этой причине в настоящее время крайне актуальными являются мероприятия, направленные на достижение высокого качества эндоскопической диагностики и удаления выявленных ранних форм рака толстой кишки (ТК), что снижает уровень смертности [4]. Однако несоблюдение требований к качеству проведения диагностической колоноскопии может стать причиной ошибок в выявлении и идентификации эпителиальных опухолей толстой кишки (ЭОТК) [5]. Описанная эпидемиологическая ситуация требует формирования рациональных алгоритмов диагностики и малоинвазивного лечения начальных форм КРР.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка комплекса мероприятий, направленных на оценку глубины инвазии злокачественных эпителиальных новообразований толстой кишки с подозрением на поверхностную инвазию и рациональный выбор способа внутрипросветного эндоскопического удаления.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели был использован комплексный подход, который включал в себя два последовательных этапа:

I. Этап оценки глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки.
II. Этап их эндоскопического оперативного удаления.

В настоящем исследовании проведен анализ обследования и лечения 223 пациента, проведенный на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» г. Ярославль. Возраст пациентов – от 41 до 83 лет, средний возраст – 67 лет. Колоноскопию выполняли на эндоскопической видеосистеме Olympus EVIS EXERA III колоноскопом CF-HQ190L (Япония), имеющим высокое разрешение HD и оснащенным функцией осмотра в узком спектре света.

На I этапе оценивали глубину инвазии поверхностной злокачественной эпителиальной опухоли ТК. Использовали системный автоматический подход на основе нейросетевых алгоритмов, который состоял из ряда последовательных шагов (Рис. 1).

На шаге № 1 реализации этого этапа были созданы вариации алгоритма SSD (Single Shot Detector) – архитектуры, выполняющей функцию определения наличия или отсутствия объекта определённого домена на изображении, нахождение границ этого объекта в системе координат пикселей исходного изображения. Для инициализации весов, используемых в алгоритме SSD, была использована технология переносимого обучения, которая предполагала предварительное обучение базовой архитектуры нейронных сетей на сторонних базах данных (шаг № 2). На шаге № 3 была создана оригинальная база эндоскопических изображений и выполнена ее разметка. В базу данных были включены 152 эндоскопических изображения, полученные у 76 пациентов, в т.ч.: 48 изображений опухолей с инвазией < 1000 мкм (класс «поверхностная инвазия», n = 24 пациента), 70 изображений опухолей с инвазией ⩾ 1000 мкм (класс «глубокая инвазия», n = 35 пациентов), в качестве контрольной группы использовались 34 изображения неизменной слизистой (класс «норма», n = 17). На шаге № 4 выполняли аугментацию данных эндоскопических снимков и их преобразование в черно-белый вид. На шаге № 5 осуществляли «обучение» и тестирование разработанных алгоритмов SSD на оригинальной базе данных с использованием предварительно обученных весов и методов дополнительной аугментации данных. В результате была проведена стратификация всех включенных в анализ клинических наблюдений по прогнозируемой нейронно-сетевой технологии факта наличия и глубины (поверхностная – < 1000 мкм, глубокая – > 1000 мкм) инвазии в случаях наличия последней.

На II этапе проводили внутрипросветное эндоскопическое оперативное удаление злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с поверхностной инвазией. К этому этапу были «допущены» клинические наблюдения, характеризующиеся наличием злокачественной ЭО с глубиной инвазии менее 1000 мкм, в том числе случаи, уточненные на первом этапе обсуждаемого клинического алгоритма. Пациенты с поверхностными поражениями, но с глубиной инвазии 1000 мкм и больше и с распространенными злокачественными опухолями (Т2 и больше) направлялись на хирургическое оперативное лечение и в нашем исследовании в дальнейшем не рассматривались.

Проведен анализ результатов внутрипросветного эндоскопического оперативного лечения 147 пациентов со злокачественными поверхностными эпителиальными опухолями без глубокой инвазии в возрасте от 42 до 83 лет, среди которых женщин было 79 (54,0%), мужчин – 68 (46,0%). Проведена оценка результатов эндоскопического удаления опухолей, большинство из которых (n = 105 (77,0%)) локализовались в левом фланге толстой кишки, в т.ч. в сигмовидной кишке – 64 (47,0%). По типу опухолевого роста (по Парижской классификации), преобладал тип 0-Ip (52,0%), а по морфологическому строению – высокодифференцированный тип опухоли G1 (68,4%). Низкодифференцированных опухолей не было. Удаление опухолей размером менее 2,0 см проводилось методом эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО) (n = 86 (59,0%)), для удаления опухолей размером 2,0 см и более (n = 61 (41,0%)), использовалась эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС).

Рисунок 1. *Схема системного автоматического подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК*

Figure 1. *Pattern of a systemic automatic approach for differentiating the depth of invasion of malignant colorectal lesions*

Таблица 1. *Результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для цветных изображений поверхности опухоли*
Table 1. *Test results of the developed SSD algorithms for color tumor surface imaging*

Базовая сеть	Предварительное обучение	ssd_loss	mAP	F1	P	R
VGG16	Image Net	6,05*	80,45*	0,78*	0,78	0,78*
VGG16	Kvasir	9,82	55,88	0,62	0,99	0,44
VGG19	Image Net	6,53	59,47	0,57	0,5	0,67
Mobile Net V1	Image Net	7,43	55,23	0,60	0,55	0,67
Mobile Net V1	Kvasir	4,85*	72,02*	0,80*	0,73*	0,89*
Mobile Net V2	Kvasir	9,45	65,90	0,78	0,78*	0,78

** – самые лучшие показатели метрик.*

Таблица 2. *Результаты оценки глубины инвазии опухоли экспертами и программой «Colonoscopy Video Analysis»*
Table 2. *The results of evaluation of tumor invasion by experts and «Colonoscopy Video Analysis»*

	Эксперт 1	Эксперт 2	Colonoscopy Video Analysis	Значение p для эксперта 1 и программы	Значение p для эксперта 2 и программы
Чувствительность (%)	93	88	78	p<0,05*	p>0,05
Специфичность (%)	95	94	89	p>0,05	p>0,05
Точность (%)	94	91	83,5	p>0,05	p>0,05

** – достоверные различия.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

В случае выявления у пациента поверхностной злокачественной эпителиальной опухоли (ЭО), ключевым аспектом диагностики является оценка глубины опухолевой инвазии. После проведения машинного обучения нейросетевых алгоритмов на оригинальной базе данных, было проведено тестирование разработанных алгоритмов в реальной клинической практике. Были оценены результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для цветных эндоскопических изображений поверхности опухоли (Табл. 1).

Согласно полученным данным, лучшие результаты общей усредненной точности детектирования по всем классам (mAP) при анализе цветных изображений поверхности ЗЭОТК были показаны алгоритмом нейронной сети на основе сети VGG16 предварительно обученной на Image Net (mAP = 80,45). В выбранном нами алгоритме значение метрики mAP являлось ключевым для анализа качества работы детекторов. Алгоритм Mobile NetV1, обученный на базе Kvasir, продемонстрировал mAP 72,02, при этом метрика «ssd_loss», которая оценивает разницу между оценочными и истинными значениями, была максимально низкой (4,85), что свидетельствует о ее наибольшей достоверности. Чувствительность (R), точность (P) и F1 (показатель, объединяющей в себе одновременно значения точности и чувствительности) так же были максимально высокими (0,89, 0,73 и 0,80, соответственно). В результате разработанного алгоритма была создана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Colonoscopy Video Analysis» (свидетельство о государственной регистрации № 2020666086 от 04.12.2020).

Возможности клинического использования разработанного автоматизированного подхода для оценки глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов были оценены путем сравнения результатов двух врачей-экспертов (стаж работы в онкологической клинике более 10 лет) и программы для анализа колоноскопических изображений «Colonoscopy Video Analysis».

С целью установления сходности интерпретации эндоскопических признаков оценки глубины инвазии ЭО оба специалиста работали в рамках единого протокола, а реальная глубина инвазии была оценена по морфологическим результатам послеоперационного материала. Финально определено, что заключения первого эксперта соответствовало реальной глубине инвазии опухоли в 97% случаев, а второго эксперта – в 96%. Сравнение статистических различий экспертов и результатов программы «Colonoscopy Video Analysis» представлены в таблице 2.

При оценке полученных результатов следует отметить, что показатели при использовании программы «Colonoscopy Video Analysis» уступают результатам экспертов. Так общая точность детектирования глубины инвазии – 83,5% против 94% и 91% – у экспертов. Наиболее заметная разница в чувствительности отмечается экспертом 1, при этом уровень между «Colonoscopy Video Analysis» и обоими экспертами достоверно не отличался (89% против 95% и 94%, соответственно). Представленные данные демонстрируют способность «Colonoscopy Video Analysis» исключать ложноположительные результаты оценки глубины инвазии злокачественных ЭОТК на уровне, сходном с экспертами.

Таким образом, прогноз глубины инвазии, базирующийся на системе поддержки принятия решения на основе нейросетевых алгоритмов обработки эндоскопических изображений и программы «Colonosco-

ру Video Analysis», имеет показатель специфичности, сопоставимый с экспертами.

При анализе результатов эндоскопического удаления поверхностных злокачественных опухолей толстой кишки установлено, что опухоли были удалены радикально в 78 (96,3%) случаях при проведении ЭРСО и в 49 (89,0%) – при проведении ЭДПС. Таким образом, общий показатель радикальности удаления (R0) составил 93,4%. Во всех случаях нерадикального удаления опухоли было дополнительно проведено хирургическое лечение.

При выполнении эндоскопического удаления осложнения возникли в 19 (14,0%) случаях, чаще всего это были интраоперационные кровотечения (5,1%), в большинстве случаев (71,4%) они были остановлены применением методик эндоскопического гемостаза. Рецидивы роста опухоли были выявлены в 7 (5,5%) случаях, в т.ч.: после проведения ЭРСО – в 4 (3,1%), после ЭДПС – 3 (2,4%) случаях. Установлено, что 2 (28,6%) рецидива были выявлены при контрольной колоноскопии в ранние сроки (3 месяца) после проведения операции, остальные 5 (71,4%) рецидивов были выявлены при контроле в 6 месяцев с момента удаления опухоли.

При использовании корреляционного анализа Кендалла установлена взаимосвязь между риском рецидива опухоли и типом ее роста (полиповидным и неполиповидным). (0,136 и –0,138, соответственно). Таким образом, полиповидный тип роста является фактором меньшего количества рецидивов, а неполиповидный – предиктором, повышающим риск рецидива. Однако корреляционные связи в этих парах крайне слабые, что не позволяет утверждать, что эти взаимосвязи оказывают достоверное влияние на безрецидивное течение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае выявления поверхностной злокачественной опухоли, применение автоматизированной системы, позволяющей дифференцировать глубину инвазии на основе использования нейронно-сетевых алгоритмов, демонстрирует хорошие оперативные характеристики. Применение разработанного алгоритма системного автоматического подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК имеет высокие показатели точности детектирования.

При планировании эндоскопического удаления тем или иным способом злокачественных эпителиальных опухолей с поверхностной инвазией, важным условием является отбор пациентов, основанный на учете размера новообразования: так при размерах опухоли, не превышающих 2,0 см, оптимальным представляется выбор в пользу методики ЭРСО, а при размерах 2,0 см и более – выбор в пользу ЭДПС. Именно размеры опухоли (до 2,0 см и 2,0 и более) и соответствующая им методика удаления (ЭРСО и ЭДПС) являются определяющими, при этом другие факторы являются второстепенными, т.к. влияние каждого из них и их сочетаний не оказывает достоверного влияния на риски опухолевого рецидива в послеоперационном периоде.

Таким образом, предложенный системный подход основан на соблюдении этапности и применении наиболее эффективных «инструментов» на каждом из этапов этого алгоритма. Так на первом этапе ключевым элементом является использование программного сопровождения, основанного на принципах глубокого машинного «обучения», как элемента искусственного интеллекта, обеспечивающего близкий к реальному прогноз глубины инвазии опухоли для формирования врачом соответствующего диагностического вывода и для принятия адекватного решения о должной тактике лечения больного. Такой подход позволяет получить более объективные данные и является элементом системы поддержки принятия решения, особенно для применения специалистами начального и среднего уровня. На втором этапе – проведение эндоскопического удаления опухоли на основе предварительно учтенных данных с выделением факторов, которые влияют на безрецидивный исход опухолевого процесса.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялов Дмитрий Вячеславович, Dmitry V. Zavyalov – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-9173-6878.

Кашин Сергей Владимирович, Sergey V. Kashin – к.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6098-7677.

Нестеров Павел Владимирович, Pavel V. Nesterov – к.м.н., главный врач.

Нечипай Андрей Михайлович, Andrey M. Nechipai – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Рыбачков Владимир Викторович, Vladimir V. Rybachkov – д.м.н., профессор.

Малашенко Виктор Николаевич, Viktor N. Malashenko – д.м.н., профессор.

Хрящев Владимир Вячеславович, Vladimir V. Khryaschev – к.т.н., доцент.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Завьялов Д.В., Кашин С.В., Нечипай А.М., Нестеров П.В.*

Сбор и обработка материалов: *Завьялов Д.В., Хрящев В.В.*

Статистическая обработка: *Завьялов Д.В., Хрящев В.В.*

Написание текста: *Завьялов Д.В.*

Редактирование: *Кашин С.В., Нестеров П.В., Нечипай А.М., Рыбачков В.В., Малашенко В.Н.*

AUTHORS CONTRIBUTION
Concept and design of the study: *Dmitry V. Zavyalov, Sergey V. Kashin, Andrey M. Nechipai, Pavel V. Nesterov*
Collection and processing of the material: *Dmitry V. Zavyalov, Vladimir V. Khryaschev*
Statistical processing: *Dmitry V. Zavyalov, Vladimir V. Khryaschev*
Writing of the text: *Dmitry V. Zavyalov*
Editing: *Sergey V. Kashin, Pavel V. Nesterov, Andrey M. Nechipai, Vladimir V. Rybachkov, Viktor N. Malashenko*

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования России в 2018 году. (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. Доступно на 10.10.2020 г. на https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf
2. Маметьева Ю.А., Завьялов Д.В., Камкина Г.В., Кашин С.В., и соавт. Колоректальный рак у лиц молодого возраста. Эпидемиологическая ситуация в Ярославской области. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4-5):68-74.
3. Нестеров П.В., Ухарский А.В., Кислов Н.В. Региональная клинико-экономическая модель скрининга колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(3):146-159.
4. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-2357. DOI: 10.1056/NEJMoa1114635
5. Завьялов Д.В., Кашин С.В. Пропущенные неоплазии толстой кишки. *Колопроктология*. 2015;1(51):32-37.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant Neoplasms in Russia in 2018. (Morbidity and mortality). M.: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii. 2018; 250 p. Dostupno na 10.10.2020g na https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf (in Russ.).
2. Mametyeva Yu.A., Zavyalov D.V., Kamkina G.V., Kashin S.V. et al. Colorectal cancer in young people. epidemiological situation in the Yaroslavl region. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2019;8(4-5):68-75. (in Russ.).
3. Nesterov P.V., Ukharskij A.V., Kislov N.V. Regional'naya kliniko-ehkonomicheskaya model' skrininga kolorektal'nogo raka. *Issledovaniya I praktika v meditsine*. 2020;7(3):146-159. (in Russ.).
4. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-2357. DOI: 10.1056/NEJMoa1114635
5. Zavyalov, D.V., Kashin S.V. Missed Neoplasias of the Colon. *Koloproktologia*. 2015;1(51):32-37. (in Russ.).