

БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ

1.1. Судалгааны ажлын үндэслэл

Олон улсын судлаачдын тооцоолсоноор 2030 он гэхэд хавдрын шинэ тохиолдол жил тутам 20-26 сая оношлогдож, 13-17 сая хүн хорт хавдрын улмаас нас барах урьдчилсан тооцоо гарчээ.¹

Хорт хавдрын эсрэг дэлхий нийтийн чиг хандлага нь хорт хавдар үүсэхээс урьдчилан сэргийлэх, эрсдэлт хүчин зүйлсээс зайлсхийх, хавдрыг эрт илрүүлэх, эрт үе шатанд нь оношлож оновчтой бөгөөд үр дүнтэй эмчилгээний аргаар эмчлэхэд чиглэж байна. Үүний нэг жишээ нь өндөр хөгжилтэй улс орнуудад хөх, бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын эрсдэлт генийг илрүүлж хавдрын өвчлөлөөс нэгэн биеийн болон удмын урьдчилан сэргийлэлт хийдэг аргачлал практикт хэдийнээ нэвтэрсэнээс гадна ген тестээр хорт хавдраас урьдчилан сэргийлэх, оношлох, үе шатыг тогтоох, тавиланг тодорхойлох, эмчилгээг хянах зэрэг олон аргууд клиникийн практикт амжилттай нэвтэрсээр байна.² Хавдрын эсийг өсгөвөрлөн эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлох, хавдрын сонгомол эмчилгээг (бай эмчилгээ) клиникийн практикт нэвтрүүлсэн нь хавдрын эсрэг эмчилгээний үр дүнг гайхамшигтай дээшлүүлж чадсан байна.

Хавдрын хими эмчилгээнд *Toshihara Furukawa* болон *Robert M.Hoffman* нарын боловсруулсан “Эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлох” аргачлалыг ашиглах замаар хими эмчилгээний үр дүнг сайжруулж буйг олонтоо дурдах боллоо. Тухайлбал АНУ-д Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдартай өвчтний 5 жил амьдрах чадвар 2004 оноос өмнө 75% хүрэхгүй байсан бол 2008 оны байдлаар 90%-д хүржээ.² Энэхүү үр дүнд хүрэхэд ген тест, эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлох замаар анхаарсан нь клиникийн практикт онцгой үр дүн авчирч буйг эрдэмтэн судлаач, эмч нар нотложээ.

Харин манай оронд ген болон эс, эд өсгөврийн аргачлал дээр суурилсан судалгаа, эмчилгээний аргууд хараахан нэвтрээгүй байгаа нь дээрхи шинэлэг аргуудыг нэвтрүүлэн нутагшуулах зайлшгүй шаардлага үүсээд байна.

Манай оронд хүн амын өсөлт, насжилт, хоол хүнсний хэрэглээ, ахуй нөхцөл, амьдралын хэв маяг зэргээс шалтгаалан бүдүүн шулуун гэдэсний хавдраар(БШГХ) өвчлөгсөд сүүлийн жилүүдэд хурдацтай өсч байна.³ Эрүүл мэндийн хөгжлийн төвийн 2012 оны статистик тоо баримтаас харахад БШГХХ-ын нийт 143 тохиолдол бүртгэгдсэнээс эрт үедээ буюу I-II шатандаа 21.1%, хожуу үедээ буюу III-IV шатандаа 78.9% нь оношлогджээ.⁴ Тохиолдлын тоо 5 жилийн өмнөхөөс даруй 2 дахин өсчээ. Энэ нь бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрыг үе шатаар нь гений

түвшинд оношлох, урьдчилан сэргийлэх, хими эмчилгээг төгөлдөржүүлэх шаардлага үүсээд байгааг харуулж байна.

Иймд олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлох аргыг бүдүүн шулуун гэдэсний хавдарт туршиж хавдарт туршиж ген оношлогооны тусгайлсан үр дүнгээр хими эмчилгээг төлөвлөх, тогтолцоог нэвтрүүлэх улмаар эмчлүүлэгчийн насыг уртасгах, амьдралын чанарыг сайжруулахад тус дөхөм болох үүднээс энэхүү судалгааг хийлээ.

1.2. Судалгааны ажлын зорилго, зорилт

Бүдүүн гэдэсний хорт хавдар оноштой эмчлүүлэгчийн захын цус, хавдрын эдэд *p53*, *Kras*, *BRAF* генүүдийн мутаци илрүүлэх, *in vitro* орчинд хавдрын эдийг өсгөвөрлөн эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлоход бидний судалгааны ажлын зорилго оршино. Энэхүү зорилгодоо хүрэхийн тулд дараах зорилтуудын дэвшүүлж байна. Үүнд:

- 1.Захын цус, хавдрын эдэд хавдар эрсдэлт *p53*, *Kras*, *BRAF* генүүдийн мутаци илрүүлэх
- 2.Хими эмчилгээний зарим эмүүдийг хавдрын эдийн өсгөвөрлөгдөхүүнд туршиж, мэдрэг чанарыг тодорхойлох

1.3. Судалгааны ажлын шинэлэг тал

Хавдрын эдийг *in vitro* орчинд өсгөвөрлөж хими эмчилгээний туршилтын бай болгон ашиглаж буй энхүү арга нь манай орны практикт анх удаа хийгдэж байгаа бөгөөд аргачлалын загварыг практикт нутагшуулах, улмаар бай эмчилгээний арга аргачлал боловсруулахад уг ажлын шинэлэг тал оршино.

1.4. Судалгааны ажлын практик ач холбогдол

Бүдүүн гэдэсний хорт хавдар оноштой өвчтний захын цусанд *p53*, *Kras*, *BRAF* генүүдийн мутацийг илрүүлж *in vitro* орчинд хавдрын эдийг өсгөвөрлөн эмүүдийн мэдрэг чанарыг тодорхойлсноор хавдрыг зөв оношилон, үе шатыг нарийвчлан тогтоож улмаар химийн эмчилгээг туршилтаар баталгаажуулсан үр дүнд тулгуурлан удирдан явуулах, хамгийн мэдрэг эмээр оновчтой эмчлэх арга аргачлалыг нэвтрүүлэхэд судалгааны ажлын практик ач холбогдол оршино.

1.5. Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал

1. Б.Баттулга, Б.Нэмэхбаяр, Л.Мөнхтулга, О.Сэргэлэн “Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанарыг МТТ аргаар тодорхойлох нь”, Био-Анагаахын салбар чуулган – 56 Улаанбаатар хот, 2014 он
2. Б.Баттулга, Б.Нэмэхбаяр, Т.Эрдэнэсайхан, Л.Мөнхтулга, О.Сэргэлэн, “Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдартай өвчтөний захын цусанд дархлаа чадамжийг үнэлэх нь”, Био-Анагаахын салбар чуулган – 56 Улаанбаатар хот, 2014 он
3. Battulga.B, Nemekhbayar.B, Battulga.B, Lkhagvabayar.B, Munkhtulga.L, Sergelen.O “Histoculture drug response assay in colorectal cancer” ISPOR 6th Asia-Pacific Conference Beijing, China, 2014
4. Б.Баттулга, Б.Нэмэхбаяр, Л.Мөнхтулга, О.Сэргэлэн “Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанарыг тодорхойлох нь”, Профессор И.Пүрэвдоржийн нэрэмжит “Алхам урагш” Эрдэм Шинжилгээний бага хурал, Улаанбаатар хот 2014
5. Б.Баттулга, Л.Мөнхтулга, О.Сэргэлэн “Бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын эрсдэлт ген оношлогоо, хими эмчилгээний асуудалд”, Магистрын урьдчилсан хамгаалалтын хэлэлцүүлэг, Улаанбаатар хот 2014.05.27

1.6. Судалгааны ажлын үр дүнг хэвлүүлсэн байдал

1. Б.Баттулга, Б.Нэмэхбаяр, Л.Мөнхтулга, О.Сэргэлэн “Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанар тодорхойлсон нь” Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан сэтгүүл, Улаанбаатар хот 2014 он
2. Б.Баттулга, Б.Сувд, Б.Нэмэхбаяр, Л.Мөнхтулга “Механик болон ферментийн аргаар ихэс хүйн эдийг задлах аргыг харьцуулсан судалсан нь”, Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан сэтгүүл, Улаанбаатар хот 2014 он

1.7. Судалгааны ажлын ёс зүй

1. ЭМЯ-ны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны 2012 оны 09 сарын 25-ны өдрийн хурлаар судалгаа хийх зөвшөөрлийг авсан. (Хурлын тэмдэглэл – 01)
2. ЭМШУИС-ийн Био-Анагаахын Ёс Зүйн Салбар Хорооны 2014 оны 02 сарын 14-ний өдрийн хурлаар ёс зүй зөрчөөгүй дүгнэлт гаргуулсан.
(Хурлын тэмдэглэл 14-06/2А)

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	6
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	7
БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ	8
1.1. Судалгааны ажлын үндэслэл	9
1.2. Судалгааны ажлын зорилго, зорилт	9
1.3. Судалгааны ажлы шинэлэг тал	9
1.4. Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	10
1.5. Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	10
1.6. Судалгааны ажлын үр дүнг хэвлүүлсэн байдал	10
1.7. Судалгааны ажлын ёс зүй	10
1.8. Судалгааны ажлын бүтэц, хэмжээ	10
БҮЛЭГ 2. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	11
2.1. Хавдар	11
2.2. Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдар	11
2.3. Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын оношлогоо	13
2.3.1 Бүдүүн гэдэсний дуран	16
2.3.2 Эрсдэлт ген оношлогоо	18
2.3.3 Хавдрын маркер	19
2.4. Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын эмчилгээ	20
2.4.1 Мэс засал эмчилгээ	20
2.4.2 Хими эмчилгээ	24
2.5. Эсийн өсгөврийн судалгаа	26
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН, АРГА ЗҮЙ	32
3.1. Судалгааны загвар	32
3.2. Судалгааны хамрах хүрээ	32
3.3. Судалгааны материал цуглуулсан арга	32
3.4. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	32
3.5. Судалгааны ажлын арга зүй	33
3.5.1 p53, BRAF, Kras генүүдийн мутаци илрүүлсэн арга зүй	33
3.5.2 Эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанар тодорхойлох арга	39
3.5.3 Эс ба эд судлалын шинжилгээний арга зүй	42
3.6. Судалгааны ажлын ёс зүй	42

БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	43
4.1. Судалгаан хамрагдсан эмчлүүлэгсдийн ерөнхий үзүүлэлтүүд	43
4.2. p53, Kras, BRAF генүүдийн мутаци илрүүлсэн үр дүн	43
4.3. Эдийн өсгөвөрт эмийн мэдрэг чанар тодорхойлсон үр дүн	50
4.4. Эс ба эд судлалын шинжилгээний үр дүн	55
БҮЛЭГ 5. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	58
БҮЛЭГ 6. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	64
НОМ ЗҮЙ	65
ТАЛАРХАЛ	71

НОМ 3ҮЙ

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-038899.pdf>
2. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/index>
3. Хавдар судлал 2013 УБ, Ю.Сандуйжав. Ху 331-332
4. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2012 УБ, Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв
5. Kenneth W K., Bert Vogelstein "The Genetic Basis of Human Cancer" 2002
6. Бондарь Г В., Яретчук А Е., и др:Справочник онколога 214-227
7. Stephan Silbernagl Color Atlas of Pathophysiology page 12-15
8. <http://www.who.int/cancer/en/>
9. James D., John St., Cancer Risk in Relatives of Patient with Common Colorectal Cancer"
10. Fuchs C S "A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer
11. Lynch H T., Smyrk T., Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
12. Kenneth W., Bert V., "The Genetic Basis of Human Cancer" 2002
13. White E., Eric J., Physical Activity in Relation to Colon Cancer in Middle aged Men and Women
14. Boller AM, Nelson H. Colon and rectal cancer: Clin Cancer Res. Nov 15 2007;13 (22 Pt 2):6894s-6s
15. Endoscopic Oncology: Gastrointestinal Endoscopy and Cancer Management, Douglas O.Faigel , Humana Press; 2006 edition , P 185-186
16. Colorectal Cancer Screening; Randall W.Burt, James S.Barthel, kelli Bullard Dunn, Donald S.David, Ernesto Drelichman, James M.Ford, Francis M.Giardello; 2010 by The Journal of the National Comprehensive cancer Network; P 16-18
17. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology, AGA INSTITUTE, P 1573
18. CT and MR Colonography: Scanning Techniques, Postprocessing, and Emphasis on Polyp Detection; Remy W. F. Geenen, MD, Shahid M. Hussain, MD, PhD, Filippo Cademartiri, MD, Jan-Werner Poley, MD, Peter D. Siersema, MD, PhD, and , Gabriel P. Krestin, MD, PhD; 2004
19. CT colonography in detection of colorectal carcinoma; Amela Sofic, Serif Beslic, Igor Kocijancic, Nedzad Sehovic; 2009

20. FDG-PET in colorectal cancer; Lioe-Fee de Geus-Oei, Theo J M Ruers, Cornelis J A Punt, Jan Willem Leer, Frans H M Corstens and Wim J G Oyen; 2010
21. EUS for rectal disease; David A. Schwartz, MD, Gavin C. Harewood, MD, Maurits J. Wiersema, MD; 2002
22. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer; 2006 Ali A Siddiqui, Yomi Fayiga, Sergio Huerta
23. The Diagnostic yield of double contrast barium enema; Chandio A, Ali A, Pietrosanu R, Ibrahim M, Naqvi SA; 2007
24. Бүдүүн гэдэсний эрт үеийн хорт хавдар ба хавдарын урьдал өвчний оношлогоонд дурангийн шинжилгээний ач холбогдол, 2012, Анагаах Ухааны Хүрээлэн 50 жил ойд зориулсан 5 боть эрдмийн бүтээлийн эмхэтгэл, 5р боть, Хавдар судлал, А.Баттулга, Проф. Д.Авирмэд, Ж.Наранцацаралт, Д.Самбуунпүрэв
25. "Practice of Internal medicine in Japan" 2009 оны 1 сарын 1 9 дэхь хэвлэл 3-р бүлэг Хоол боовсруулах замын өвчин 468 хуудас
26. Computed tomography and magnetic resonance colonography; Sandra Vegar-Zubović, Irminda Sefić-Pašić, Lidija Lincender, Dunja Vrcic, Melika Klancevic, Una Delic; Review 2010
27. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma: A Conlin, G Smith, F A Carey, C R Wolf, R J C Steele; 2005
28. Genetic testing for colon cancer; Andrew M Kaz* and Teresa A Brentnall REVIEW; 2006
29. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful?; Michael J. Duffy; 2001
30. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma; Zora Vukobrat-Bijedic, Azra Husic-Selimovic, Amela Sofic, Nina Bijedic, Ivana Bjelogrljic, Bisera Gogov, Amila Mehmedovic; 2013
31. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. Ann Surg. Oct 2007;246(4):655-62; discussion 662-4.
32. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. J Clin Oncol. Jul 20 2007;25(21):3061-8.

33. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 16 2008;CD003432.
34. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. Jul 2008;248(1):1-7.
35. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG. Outcome of Primary Tumor in Patients With Synchronous Stage IV Colorectal Cancer Receiving Combination Chemotherapy Without Surgery As Initial Treatment. *J Clin Oncol*. Jun 1 2009;
36. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. Sep 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
37. R. Adamov MD / F. Mazyar; Radiofrequency Ablation in the Treatment of Liver Metastases of Colorectal Cancer; Volume 12, Issue 3 (Dec 2012)
38. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cryosurgery>
39. Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:313-318
40. Ravikumar TS, Kane R, Cady B et al. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991;126:1520-1523.
41. <http://www.webmd.com/colorectal-cancer/radiation-therapy>
42. <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/overviewguide/colorectal-cancer-overview-treating-radiation>
43. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. Jan 1 2004;22(1):23-30.
44. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. Dec 1 2005;23(34):8671-8.
45. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. Jun 3 2004;350(23):2335-42.

46. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16.
47. Krueger GM, Alexander LL, Whipple DA, et al. Arnoldus Goudsmit, MD, PhD: chemotherapist, visionary, founder of the American Society of Clinical Oncology, 1909–2005.
48. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. Feb 20 2009;27(6):872-7.
49. Kabbinnavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. Jan 10 2009;27(2):199-205.
50. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. Feb 10 2009;27(5):672-80.
51. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, Franklin WA, Eckhardt SG. KRAS Mutations and Sensitivity to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Colorectal Cancer: Practical Application of Patient Selection. *J Clin Oncol*. Jan 5 2009;
52. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. Feb 10 2009;27(5):663-71.
53. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. Feb 20 2009;27(6):872-7.
54. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. Dec 20 2008;26(36):5910-7.

55. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM Jr, Philip PA, Mitchell E, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol*. Jun 10 2009;27(17):2848-54.
56. Simon P, Langdon. *Cancer Cell Culture: Basic Principles of Cancer Cell Culture* 2003. P.1-3
57. Mather P.J, Roberts E.P. *Introduction to cell and tissue culture theory and technique*. 2002;1-3
58. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
59. Энхзаяа Г. Бүдүүн гэдэсний өмөнтэй эдэд генийн мутаци илрүүлсэн дүн. Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл, Улаанбаатар хот 2014 он. Х 9-10
60. Адилзаяа Д. Бүдүүн шулуун гэдэсний хавдар түүний урьтал эмгэг иммуногистохимийн аргаар оношлосон нь. Анагаах Ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль 2012
61. <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>
62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/568815581>
63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080604>
64. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013978>
65. <http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7518.abstract>
66. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/528476594?report=genbank&log\\$=nuclalign&blast_rank=1&RID=RV394GDV01N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/528476594?report=genbank&log$=nuclalign&blast_rank=1&RID=RV394GDV01N)
67. <http://ajcp.ascpjournals.org/content/135/2/245.full>
68. <http://en.tumorsci.org/index.php/tumor/article/view/468>
69. M. Hoffman R. In Vitro Drug Response Assays for Entry into the Rational Era Cancer Chemotherapy. *Human cell*. 1995;Vol.8 №.4.
70. D Ahmed PE, IA Eilertsen, SA Danielsen, M Eknæs M Hektoen, GE Lind, and RA Lothe. Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis, Nature Review*. 2013;2157-9024/13
71. Hoffman RM. The Clinical Benefit of the Histoculture Drug Response Assay *JPN. J. Cancer Chemotherapy*. 2000.
72. Tomoko Furukawa TK, Takashi Yano, Robert M. Hoffman. Chemosensitivity of Breast Cancer Lymph Node Metastasis Compared to the Primary Tumor from

Individual Patient Tested in the Histoculture Drug Response Assay *Anticancer Research* 20:3657-3658. 2000

73. Yasunori Ariyoshi, Masashi Shimahara, Nobuhiko Tanigawa. Study on chemosensitivity of oral squamous cell carcinomas by histoculture drug response assay. *Oral Oncology* (2003) 39 701–707. 2007.
74. JIN C. KIM ESS, CHAN W. KIM, SEON A. ROH, DONG H. CHO, YOUNG S. In Vitro Evaluation of Histone Deacetylase Inhibitors as Combination Agents for Colorectal Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 29: 3027-3034 (2009).
75. Pathak KA JA, Radhakrishnan DK Pai PS, Chaukar DA, D Cruz AK, Parikh PM. In vitro chemosensitivity profile of oral squamous cell cancer and its correlation with clinical response to chemotherapy. *Indian Journal of Cancer*. 2005;Volume 44(Issue).
76. Yong Sik Jung YUC, Heung Kyu Park. Can the Histoculture Drug Response Assay Predict the Clinical Results of Chemotherapy in Breast Cancer? *Journal of Breast Cancer*. September 10 (3): 193-8
77. Kaspers G.J. VAJ, Pieters R, Van Zantwijk CH., Smets L.A., Van Wering E.R., Van Der Does-Van Den Berg A. (1997) In vitro cellular drug resistance and prognosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 90, 2723–2729. .
78. Klumper E. PR, Veerman A.J., Huismans D.R., Loonen A.H., Hählen K., Kaspers G.J., van Wering E.R., Hartmann R., Henze G. (1995) In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 86, 3861–3868.