

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Верещак, И.Н. Юричев, А.О. Расулов, Ж.М. Мадьяров

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Валерия Вадимовна Верещак vvvereshchak@yandex.ru

Исследование ДНК кала – неинвазивный метод, рекомендованный медицинскими профессиональными обществами для скрининга колоректального рака у лиц со средним риском развития заболевания. Аденоматозные и зубчатые образования, а также злокачественные новообразования приводят к отслаиванию клеток, содержащих неопластические измененные ДНК, которые, в свою очередь, могут быть обнаружены с помощью чувствительных методов анализа, нацеленных на конкретные генетические и эпигенетические биомаркеры. Тест ДНК (mt-sDNA), который был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2014 г., показал чувствительность 92 % для выявления колоректального рака, что намного выше чувствительности иммунохимического тестирования кала (74 %).

Ключевые слова: скрининг колоректального рака, исследование кала, ДНК

Для цитирования: Верещак В.В., Юричев И.Н., Расулов А.О., Мадьяров Ж.М. Неинвазивные методы скрининга колоректального рака: обзор литературы. MD-Onco 2023;3(3):57–63. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

NONINVASIVE COLORECTAL CANCER SCREENING TECHNIQUES: LITERATURE REVIEW

V.V. Vereshchak, I.N. Iurichev, A.O. Rasulov, J.M. Madyarov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Valeria Vadimovna Vereshchak vvvereshchak@yandex.ru

Fecal DNA testing is a noninvasive method recommended by professional medical societies for colorectal cancer screening in individuals with intermediate risk of the disease. Adenomatous and serrated lesions, as well as cancer, lead to exfoliation of cells containing neoplastic altered DNA which, in turn, can be detected with sensitive testing methods aimed at specific genetic and epigenetic biomarkers. Mt-sDNA test approved by the United States Food and Drug Administration in 2014 showed sensitivity of 92 % for detection of colorectal cancer which is much higher than sensitivity of fecal immunochemical test (74 %).

Keywords: colorectal cancer screening, fecal test, DNA

For citation: Vereshchak V.V., Iurichev I.N., Rasulov A.O., Madyarov J.M. Noninvasive colorectal cancer screening techniques: literature review. MD-Onco 2023;3(3):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

ВВЕДЕНИЕ

Скрининг населения со средним риском развития колоректального рака (КРР) способствует снижению заболеваемости и смертности. Многие профессиональные медицинские сообщества рекомендуют применять одну из нескольких стратегий скрининга КРР для дальнейшего снижения заболеваемости у лиц со средним риском развития заболевания [1–3]. К таким стратегиям относятся исследования:

- 1-го уровня: колоноскопия и иммунохимические тесты кала (fecal immunochemical tests, FIT);

- 2-го уровня: компьютерная томография, тесты на ДНК кала (stool DNA, sDNA) и гибкая ректороманоскопия;
- 3-го уровня: видеокапсульная эндоскопия [4, 5].

Другие скрининговые тесты на КРР, такие как анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test, FOBT) и бариевая клизма, относительно устарели из-за более высокой чувствительности и специфичности тестов 1-го и 2-го уровней [4].

Тестирование на ДНК кала недавно появилось на коммерческом рынке после нескольких усовершен-

ствований. Каждое поколение sDNA-тестов совершенствовалось по сравнению с предыдущими с точки зрения чувствительности в исследованиях «случай – контроль» благодаря техническим инновациям, влияющим на сохранность образцов (например, улучшенные буферы для предотвращения денуклеации ДНК, панели-мишени дискриминантных биомаркеров и аналитические платформы) [6].

Из 6 разработанных версий тестов sDNA две достигли статуса лабораторно-диагностического теста, который получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [7, 8].

В настоящее время sDNA-тесты считают 2-м уровнем скрининга КРП в силу их чувствительности при выявлении аденоматозных полипов, а также стоимости, особенно с учетом соотношения пользы и риска по сравнению с колоноскопией и FIT. Разработка новых поколений тестов может повысить чувствительность и/или обеспечить снижение затрат, что в будущем приведет к тому, что тесты sDNA будут рекомендованы в качестве скрининга 1-го уровня. Текущий коммерческий тест sDNA, одобренный FDA, подходит пациентам, которые не согласны на инвазивную процедуру колоноскопии, испытывают дискомфорт от нее или если эндоскопическое исследование сопряжено с высоким риском. Тест sDNA обладает более высокой чувствительностью, чем FIT, и при проведении дополнительных исследований он мог бы занять нишу для интервального скрининга и последующего наблюдения после «отрицательной» колоноскопии.

ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА

Колоректальный рак – как правило, генетическое заболевание. Местная микросреда толстой кишки влияет на генетический состав колоноцитов, которые либо запрограммированы (например, уже содержат генетические или эпигенетические изменения зародышевого листка), либо индуцированы соматически (вызывая последующие соматические генетические и эпигенетические изменения) для развития неоплазий [9, 10]. Спорадический КРП является результатом накопления соматических, генетических и эпигенетических событий посредством клональной клеточной экспансии. Каждый клон может приобретать дополнительные генетические мутации (также известны мутации-драйверы), которые могут давать преимущество в избирательном росте, еще больше «подталкивая» новообразование к злокачественности [10].

Считают, что КРП у каждого пациента генетически уникален, большинство спорадических изменений имеют несколько общих мутаций, которые накапливаются с момента инициации [10]. Около 85 % всех спорадических видов рака являются анеуплоидными и содержат частые мутации в *APC*, *TP53*, *KRAS*, *TTN*,

PIK3CA, *FBXW7* и *SMAD4* [11]. Однако остальные 15 % являются диплоидными, но гипермутированными, накапливая сотни соматических мутаций, которые обусловлены гиперметилированием гена *MLH1*, отвечающего за восстановление несоответствия ДНК (mismatch repair, MMR). Гиперметилирование предотвращает транскрипцию и последующую экспрессию белка *MLH1* и, таким образом, полностью инактивирует MMR.

Поскольку ДНК-MMR исправляет ошибки после репликации ДНК (однонуклеотидные замены и пропускания микросателлитных последовательностей), эта инактивация позволяет накапливать множественные мутации в геноме клетки. Кроме того, данная гипермутированная группа КРП демонстрирует другой набор генов, мутировавших соматически (к ним относятся *ACVR2*, *APC*, *TGFBR2*, *BRAF*, *MSH3*, *MSH6* и др.), в основном из-за внутренних кодирующих микросателлитных сдвигов [10–13]. В любой генетической группе клоны, полученные из родительских клеток, могут приобретать дополнительные драйверные и «пассажирские» мутации (т. е. мутации, которые не обеспечивают преимущества селективного роста) с разной скоростью, что делает растущее новообразование гетерогенным [14]. Это было замечено при исследовании проб из образцов КРП, полученных непосредственно при колоноскопии или после хирургической резекции, а также из метастатических образований при КРП [10, 14, 15]. Эпигенетическое метилирование промоторов генов также происходит в процессе патогенеза. В дополнение к КРП, который подвергается гиперметилированию *MLH1*, другие гены, такие как *SFRP*, виментин, *MGMT*, *FBN1* и *p16*, также могут быть характерно метилированы [16]. Полученные данные о патогенезе КРП послужили основой для разработки подходов к проведению потенциально неинвазивных тестов (взять образец потенциального новообразования без инвазивной процедуры и определить наличие генетических изменений, подобных указанным выше, так как они являются окончательными биомаркерами неоплазии) [10, 17].

Фекалии, образованные в толстой кишке, длительное время там находятся, поэтому представляют собой в основном содержимое непосредственно из нее. Нормальные апоптотические клетки отслаиваются в просвет кишки, в то время как опухолевые клетки с измененной ДНК пролиферируют более быстро и имеют меньшую адгезию к базальной мембране, поэтому стремительнее выводятся в просвет. Постоянное прохождение по поверхности неоплазии и стирание ее фекалиями может дополнительно способствовать проникновению клеток в просвет кишки как при КРП, так и при аденоматозных образованиях [8, 10].

Человеческая ДНК составляет всего 0,01 % от общей sDNA и должна быть отделена от гораздо более

распространенной микробной ДНК в фекалиях [18], а «опухолевая» ДНК составляет еще меньшую долю. Технологические достижения в области сохранения образцов для предотвращения деградации ДНК и новые аналитические платформы, обеспечивающие более высокую чувствительность, сделали тестирование sDNA легко осуществимым [6].

Для разработки теста и первоначальной валидации тестов sDNA были проведены исследования типа «случай – контроль». Ранние исследования sDNA были сосредоточены на обнаружении мутации *KRAS* из-за его предсказуемых мутаций в кодонах 12, 13 и 61 [18–20].

Однако тесты на 1 ген, например на *KRAS*, могут дать несколько ложноположительных результатов (мутированный *KRAS* присутствует и при других доброкачественных и злокачественных образованиях других областей), кроме того, для них характерна низкая чувствительность (*KRAS* присутствует только примерно в 50 % случаев КРП).

Анализ нескольких генов и/или нескольких мишеней, основанный на знании патогенеза КРП, дал возможность повысить точность выявления неоплазии. *APC* и *TP53*, хотя и часто встречаются в патогенезе КРП, сложнее обнаружить с помощью теста, поскольку их мутации распределены по каждому гену. Совсем недавно было выявлено аномальное метилирование промоторов специфических генов, что сделало гиперметилированные гены лучшими мишенями для sDNA-анализа, особенно с учетом того, что аномальное метилирование является ранним событием в онкогенезе КРП [16, 21].

Прототип теста sDNA последнего поколения с 21 мишенью (который включает анализы на мутации *KRAS*, *APC* и моноклеотидный микросателлитный маркер BAT26, а также на целостность ДНК) сравнили с тестом FOBТ (Гемокульт II) [22]. В этом исследовании приняли участие 2507 человек в возрасте старше 50 лет без жалоб и отягощенного анамнеза: уровень чувствительности sDNA-теста к КРП составил 19,7 %, тогда как для FOBТ – 12,9 %; уровень чувствительности к аденомам составил 15,5 % для sDNA и 10,6 % – для FOBТ. Согласно итоговому подсчету, sDNA-тест выявил 40,8 % случаев КРП/распространенных аденом, тогда как FOBТ – 14,1 % [22]. Специфичность sDNA-теста составила 94,4 %, FOBТ – 95,2 %. Также параллельно проводилось исследование у 4482 лиц со средним риском развития заболевания, при этом чувствительность теста составила 25 %, а специфичность – 96 % [20]. Хотя данный ДНК-тест выявил больше неоплазий, чем FOBТ, в этих 2 популяционных исследованиях, при контрольной колоноскопии у некоторых пациентов с отрицательными результатами были обнаружены образования толстой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ДОКАЗАВШИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ СКРИНГГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Благодаря использованию оптимизированных технологий и внедрению новых ДНК-мишеней, результаты работы теста последнего поколения значительно улучшились. Эти усовершенствования в конечном счете привели к одобрению FDA и использованию теста практикующими врачами. sDNA-тест последнего поколения – оптимизированный многоцелевой тест. Панель ДНК (multitarget stool DNA, mt-sDNA) включает анализы на мутации *KRAS*, aberrантное метилирование *BMP3*, *NDGR4* и гена β -актина (в качестве эталонного гена для количественной оценки общего количества человеческой ДНК в образце) [23, 24].

Данные мишени, полученные из образца кала, подвергаются мультиплексированию с использованием технологии количественного определения цели и усиления сигнала в реальном времени, специфичной для аллеля (Quantitative Allele-specific Real-time Target and Signal Amplification (QuARTS®)) [23, 24]. Тест mt-sDNA последнего поколения также включает определение уровня человеческого гемоглобина (т. е. FIT) [23–25].

Первоначальная оценка этого теста была проведена на архивных образцах кала: 252 образца от пациентов с КРП, 293 – от пациентов с «отрицательными» результатами колоноскопии и 133 – с аденомами не менее 1 см в диаметре [26]. Это исследование показало чувствительность к КРП на уровне 85 % (специфичность 90 %) и к распространенной аденоме на уровне 54 % (специфичность 89 %), а также не продемонстрировало каких-либо различий в чувствительности к локализации образований.

В пилотной части [26] исследование было на основе поперечного сечения, в котором использовались количественные показатели для каждого маркера. Эти показатели были введены в проверенное уравнение логистической регрессии, при этом значение >182 являлось положительным, а пороговое значение гемоглобина для FIT составляло >100 нг/мл [25]. В исследовании приняли участие 9989 человек в возрасте 50–84 лет без симптомов. Им провели однократное тестирование с помощью тестов mt-sDNA и FIT, используя колоноскопию в качестве метода сравнения (табл. 1).

С точки зрения обнаружения распространенных аденом лучше себя проявил тест mt-sDNA, чем FIT, однако данный тест показал больше ложноположительных результатов.

Второе перекрестное исследование, включившее 661 коренного жителя Аляски (у которых наблюдается высокий уровень КРП), с использованием теста mt-sDNA, показало аналогичные результаты [27]. Чувствительность к КРП для белого, афроамериканского, испаноязычного и азиатского населения составила

Таблица 1. Сравнение чувствительности и специфичности теста на ДНК кала (mt-sDNA), иммунохимического исследования кала (FIT) и колоноскопии [25]

Table 1. Comparison of sensitivity and specificity of multitarget stool DNA (mt-sDNA), fecal immunochemical test (FIT) and colonoscopy [25]

Показатель Parameter	Колоноскопия Colonoscopy	mt-sDNA	FIT
Общая чувствительность к КРР, n (%) Overall sensitivity to CRC, n (%)	65 (0,7)	60 (92,3)	48 (73,8)
Общая специфичность к КРР, % Overall specificity to CRC, %	–	86,6	94,9
Чувствительность к КРР в проксимальной трети толстой кишки, % Sensitivity to CRC in the proximal third of the colon, %	–	90,0	66,7
Чувствительность к КРР в дистальной трети толстой кишки, % Sensitivity to CRC in the distal third of the colon, %	–	94,3	80,0
Общая чувствительность к распространенной аденоме, n (%) Overall sensitivity to advanced adenoma, n (%)	757 (7,6)	321 (42,4)	180 (23,8)
Чувствительность к зубчатым образованиям размерами >1 см, % Sensitivity to serrated lesions of size >1 cm, %		42,4	5,1
Чувствительность к распространенным аденомам в проксимальной трети толстой кишки, % Sensitivity to advanced adenomas in the proximal third of the colon, %		15,5	15,5
Чувствительность к распространенным аденомам в дистальной трети толстой кишки, % Sensitivity to advanced adenomas in the distal third of the colon, %		54,6	34,8
Среднее число пациентов для выявления КРР Mean number of patients for CRC detection	154	166	208

Примечание. КРР – колоректальный рак; n – число выявленных случаев.
Note. CRC – colorectal cancer; n – number of detected cases.

96,4; 62,5; 88,9 и 100 % соответственно, а к распространенной аденоме – 42,3; 42,4; 39,0 и 43,8 % соответственно [24, 25].

В августе 2014 г. FDA одобрило тест mt-sDNA (Cologuard®) для скрининга у лиц в возрасте 50 лет и старше со средним риском развития КРР. Сам тест доступен по рецепту врача.

Тестирование проводят следующим образом. Пациенты получают набор, содержащий емкость для сбора кала, в которую они могут сдавать кал сидя на унитазе, в домашних условиях. Часть фекального материала соскабливают и помещают в пробирку, а к оставшейся части добавляют жидкость для сохранения ДНК для последующего молекулярного анализа [24]. Весь комплект направляется в лабораторию для обработки и анализа в течение 72 ч от момента сбора. По результатам анализа пациенту направляют отчет. Для этого теста не требуется никакой подготовки кишечника.

АНАЛИЗ НА ДНК КАЛА ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Одобренный FDA тест mt-sDNA предназначен для скрининга КРР у пациентов со средним риском развития заболевания в возрасте старше 50 лет и может повторяться каждые 3 года для пациентов с отрица-

тельными результатами (при условии проведения продольного исследования, санкционированного FDA, для оценки интервала).

Тест mt-sDNA не предназначен для использования вне скрининга; у лиц сотягощенным семейным анамнезом; ранее обнаруженными образованиями толстой и прямой кишки; риском развития генетических заболеваний, таких как семейный аденоматозный полипоз, синдром Линча и др.; воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона или язвенный колит). В вышеуказанных ситуациях с целью наблюдения следует использовать только колоноскопию [4, 8].

Сравнительные данные по тестам FOBT, FIT и sDNA представлены в табл. 2.

Результаты метаанализа, включившего данные 53 исследований по оценке эффективности тестов sDNA с участием 7524 пациентов [28], показали, что анализы с использованием нескольких генов (множественных мишеней) по сравнению с анализами с использованием 1 гена не увеличивали чувствительность или специфичность тестирования sDNA на КРР [28]. Данный метаанализ не касался чувствительности и специфичности для аденом высокого риска, где многоцелевой анализ sDNA может найти свою нишу.

Таблица 2. Сравнение неинвазивных скрининговых тестов на колоректальный рак

Table 2. Comparison of noninvasive screening tests for colorectal cancer

Тест Test	Чув- стви- тельность Sensi- tivity	Специ- фич- ность Speci- ficity	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
FOBT	+	+	- Безболезненность Painless - Безопасность Safe - Возможность выполнения теста в домашних условиях Can be performed at home	- Необходимо ежегодно выполнять тестирование Annual testing is necessary - Для выполнения теста необходимо сделать 3 последовательных забора кала, т. е. потребуется 3 дня Test requires 3 sequential stool sampling, i. e. requires 3 days - В случае положительного результата требуется проведение колоноскопии In case of positive result, colonoscopy is necessary - Результаты могут быть положительными и при кровотечениях из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, что не является признаком КРР Results can be positive in cases of hemorrhage in the upper gastrointestinal tract which is not a sign of CRC - Производитель тестов рекомендует соблюдать определенную диету перед выполнением теста (за неделю до пробы из рациона исключают красное мясо, т. к. в нем содержится гемоглобин, и растительные продукты, богатые пероксидазой, – хрен, дыню, цветную капусту). Также требуется отменить прием витамина С и нестероидных противовоспалительных средств Test manufacturer recommends a specific diet prior to testing (a week prior to sampling red meat should be excluded as it contains hemoglobin, and plant products rich in peroxidase including horseradish, melon, cauliflower). It also requires stopping vitamin C, nonsteroidal anti-inflammatory drug administration
FIT	+	+++	- Для выполнения теста необходимо выполнить всего 1 забор образца кала (в отличие от анализа кала на скрытую кровь с помощью гваяковой кислоты) Testing requires only 1 stool sample (in contrast to stool testing for hidden blood using guaiac acid) - Перед выполнением теста не требуется соблюдения специальной диеты, отмены лекарственных препаратов Testing does not require prior special diet, withdrawal of drugs - Процедура не требует специальной подготовки кишечника (очищения), применения седативных средств (как, например, при колоноскопии) The procedure does not require special preparation of the colon (cleaning), use of sedatives (as, for example, in colonoscopy) - Не требуется много времени для выполнения теста, поэтому нет необходимости оформлять освобождение от работы/больничный Testing does not require a lot of time, therefore there is no need to miss work/get a doctor's note - Иммунохимическое исследование кала обладает более высокой чувствительностью (т. е. реже «пропускает» заболевание), чем анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты Fecal immunochemical test has higher sensitivity than FOBT (i. e. it "misses" the disease less often)	- Необходимость ежегодного выполнения теста Annual testing is necessary - Если результаты теста будут положительными, т. е. в анализе кала будет обнаружен гемоглобин крови, необходимо проведение колоноскопии для поиска поражения и биопсии образования (забор кусочка ткани для дальнейшего его изучения под микроскопом) If the test is positive, i. e. fecal test shows blood hemoglobin in the stool, colonoscopy is necessary to find and biopsy (take a piece of tissue for further analysis) the lesion - Уступает КТ-колонографии и колоноскопии в чувствительности: результаты теста могут быть отрицательными у людей с наличием опухоли, в то время как при проведении КТ-колонографии и колоноскопии образование было бы обнаружено Is less sensitive than CT-colonography and colonoscopy: test results can be negative in patients with tumors when CT-colonography and colonoscopy showed presence of tumors - Результаты могут быть положительными, даже если кровотечение возникло из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что не является признаком КРР Results can be positive even if hemorrhage originates in the upper gastrointestinal tract which is not a sign of CRC

Окончание табл. 2
End of table 2

Тест Test	Чув- стви- тель- ность Sensi- tivity	Специ- фич- ность Speci- ficity	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
sDNA- тест sDNA test	+++	++	- Нет ограничений в питании и требования об отмене лекарственных препаратов перед забором анализа No limitations in diet and no requirement for withdrawal of drugs prior to sampling - Не требуется подготовка кишечника, применение седативных средств Does not require colon preparation, use of sedatives - Не требуется много времени для выполнения теста, поэтому нет необходимости оформлять освобождение от работы/больничный Testing does not require a lot of time, therefore there is no need to miss work/get a doctor's note	- Некоторые пациенты болезненно воспринимают тот факт, что для анализа необходимо сдать стул «целиком» (т. е. полный объем) Some patients are sensitive to the fact that the test requires all of the stool (i.e. its full volume) - При положительном результате необходимо проведение колоноскопии Colonoscopy is required if test result is positive

Примечание. KPP – колоректальный рак; КТ – компьютерная томография; FOBT – анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test); FIT – иммунохимический тест кала (fecal immunochemical test); sDNA – ДНК кала (stool DNA).

Note. CC – colorectal cancer; CT – computed tomography; FOBT – fecal occult blood test; FIT – fecal immunochemical test; sDNA – stool DNA.

Слепое проспективное исследование с участием 456 пациентов без симптомов выявило 29 случаев сидячих зубчатых полипов (SSP) со средним диаметром 1,2 см, из которых 93 % были расположены в проксимальном отделе толстой кишки [29]. Аберрантное метилирование *BMP3* в анализе mt-sDNA оказалось дискриминантным фактором для выявления SSP, в то время как другие генетические маркеры были неизбирательными. С помощью анализа только на аберрантное метилирование *BMP3* показатель с SSPs составил 66 % против 0 % при FIT (при уровне гемоглобина 100 нг/мл) [30]. Как отмечалось выше, тест mt-sDNA показывает положительный результат, когда молекулярная часть достигает своего порога.

Интервал между проведением тестов mt-sDNA, одобренный FDA, составляет 3 года, и это предусматривает обязательное проведение последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тест mt-sDNA последнего поколения – достижение, основанное на знаниях о патогенезе KPP в сочетании с достижениями в области технологий, которые позволяют обнаруживать мельчайшие фрагменты человеческой ДНК, выделяемой из фекального материала. Популяционные клинические испытания показывают, что показатели данного теста превосходят FIT при несколько меньшей специфичности. Приме-

нение теста mt-sDNA действительно увеличивает продолжительность жизни пациента с каждым 3-летним тестированием, но требует больших затрат, чем другие методы. Чтобы сделать скрининг mt-sDNA экономически выгодным по сравнению с другими методами тестирования, такими как колоноскопия, необходимо значительное снижение затрат и/или повышение чувствительности. Несмотря на это, он является лучшим тестом для скрининга у лиц со средним риском развития заболевания, однако колоноскопия остается «золотым стандартом» исследования во многих странах. Тест одобрен только для скрининга KPP среднего риска у лиц в возрасте 50 лет и старше. В качестве основного метода тест может использоваться в случаях, если пациенты отказываются от колоноскопии или испытывают дискомфорт от нее, если колоноскопия сопряжена с высоким риском или недоступна.

Возможно, стоит рассмотреть применение теста для интервального скрининга рака (между колоноскопиями) и последующего наблюдения при неадекватной подготовке толстой кишки. В перспективе при повышении чувствительности и специфичности тестов можно их включить в программу скрининга KPP у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти потенциальные области применения должны быть надлежащим образом протестированы в соответствующих клинических испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nishihara R., Wu K., Lochhead P. et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369(12):1095–105. DOI: 10.1056/NEJMoa1301969
- Zauber A., Winawer S.J., O'Brien M.J. et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366(8):687–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370
- Shaukat A., Mongin S.J., Geisser M.S. et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12):1106–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1300720
- Rex D.K., Boland C.R., Dominitz J.A. et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;153(1):307–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013
- Carethers J.M. Screening for colorectal cancer in African Americans: determinants and rationale for an earlier age to commence screening. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):711–21. DOI: 10.1007/s10620-014-3443-5
- Ahlquist D.A. Multi-target stool DNA test: a new high bar for noninvasive screening. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):623–33. DOI: 10.1007/s10620-014-3451-5
- Lin J.S., Webber E.M., Beil T.L. et al. Fecal DNA testing in screening for colorectal cancer in average-risk adults: comparative effectiveness review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Available at: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/colorectal-cancer-screening_executive.pdf
- Carethers J.M. DNA testing and molecular screening for colon cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):377–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.007
- Grady W.M., Carethers J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1079–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.076
- Carethers J.M., Jung B.H. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149(5):1177–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.047
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252
- Carethers J.M. Hereditary, sporadic and metastatic colorectal cancers are commonly driven by specific spectrums of defective DNA mismatch repair components. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2016;127:81–97. DOI: 10.1038/nature11252
- Carethers J.M. Microsatellite instability pathway and EMAS in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13(1):73–80. DOI: 10.1007/s11888-017-0352-y
- Carethers J.M., Fearon E.R. Molecular subtyping of colorectal cancer: time to explore both intertumoral and intratumoral heterogeneity to evaluate patient outcome. *Gastroenterology* 2015;148(1):10–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.024
- Koi M., Garcia M., Choi C. et al. Microsatellite alterations with allelic loss on 9p24.2 signify less aggressive colorectal cancer metastasis. *Gastroenterology* 2016;150(4):944–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.032
- Coppede F., Lopomo A., Spisni R., Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(4):943–56. DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.943
- Carethers J.M. Biomarker-directed targeted therapy in colorectal cancer. *J Dig Cancer Rep* 2015;3(1):5–10.
- Klaassen C.H., Jeunink M.A., Prinsen C.R. et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003;49(7):1185–87. DOI: 10.1373/49.7.1185
- Anderson B.W., Ahlquist D.A. Molecular detection of gastrointestinal neoplasia. *Innovations in early detection and screening. Gastroenterol Clin N Am* 2016;45(3):529–42. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.009
- Sidransky D., Tokino T., Hamilton S.R. et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256(5053):102–5. DOI: 10.1126/science.1566048
- Shen L., Toyota M., Kondo Y. et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(47):18654–59. DOI: 10.1073/pnas.0704652104
- Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351(26):2704–14. DOI: 10.1056/NEJMoa033403
- Bailey J.R., Aggarwal A., Imperiale T.F. Colorectal cancer screening: stool DNA and other noninvasive modalities. *Gut Liver* 2016;10(2):204–11. DOI: 10.5009/gnl15420
- Cologuard® physician brochure. Exact Sciences Corp. Madison, WI: Exact Sciences Corp. Available at: [https://cdn2.hubspot.net/hub/377740/file-1412311339-pdf/Document__LBL-0260\[1\].pdf?t=1534449532931](https://cdn2.hubspot.net/hub/377740/file-1412311339-pdf/Document__LBL-0260[1].pdf?t=1534449532931)
- Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
- Ahlquist D.A., Zou H., Domanico M. et al. Next generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 2012;142(2):248–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.031
- Redwood D.G., Asay E.D., Blake I.D. et al. Stool DNA testing for screening detection of colorectal neoplasia in Alaska native people. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):61–70. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.008
- Yang D., Hillman S.L., Harris A.M. et al. Patient perceptions of a stool DNA testing for pan-digestive cancer screening: a survey questionnaire. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):4972–79. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4972
- Cooper G.S., Markowitz S.D., Chen Z. et al. Evaluation of patients with an apparent false positive stool DNA test: the role of repeat stool testing. *Dig Dis Sci* 2018;63(6):1449–53. DOI: 10.1007/s10620-018-5001-z
- Johnson D.H., Kiesel J.B., Burger K.N. et al. Multitarget stool DNA test: clinical performance and impact on yield and quality of colonoscopy for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc* 2017;85(3):657–65.e.1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.012

Вклад авторов

В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, написание текста статьи;

И.Н. Юричев, А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

Ж.М. Мадьяров: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article, article writing;

I.N. Iurichev, A.O. Rasulov: editing and final approval of the article;

J.M. Madyarov: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.07.2023. Принята к публикации: 15.08.2023.

Article submitted: 14.07.2023. Accepted for publication: 15.08.2023.