

Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы

Е.А. Полянская, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

На данный момент не существует единой общепринятой скрининговой программы колоректального рака. При этом есть целый ряд скрининговых методов, значительно различающихся между собой как технологией проведения и стоимостью, так и объектом исследования. Целью данного обзора являются анализ состояния скрининга рака толстой кишки в нашей стране и за рубежом, оценка эффективности уже зарегистрированных методов и рассмотрение путей совершенствования скрининговых методик.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь

Для цитирования: Полянская Е.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):11–29.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29

Colorectal cancer, screening: achievements and opportunities

E.A. Polyanskaya, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Today there is no unified colorectal cancer screening program. The whole number of different screening tests exists, which significantly differs from each other as a methodology and cost, as the object of study. The purpose of this review is the analysis of colorectal cancer screening in our country and also abroad, evaluation of the effectiveness of the registered methods, and the search of the ways of improvement of the screening methods.

Key words: colorectal cancer, screening, colonoscopy, fecal occult blood test

For citation: Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Colorectal cancer, screening: achievements and opportunities. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4):11–29.

Введение

По данным мировой статистики рак толстой кишки (колоректальный рак, КРР) занимает 4-е место по заболеваемости и 2-е — по смертности от злокачественных новообразований. По сведениям за 2018 г., в мире было диагностировано 1,8 млн новых случаев данной патологии (10,2 % от всех злокачественных опухолей, за исключением немеланомных опухолей кожи), а погибло ориентировочно 881 тыс. пациентов (9,2 % от всех злокачественных опухолей, за исключением немеланомных опухолей кожи) [1].

В большинстве случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, малигнизация которых происходит в среднем в течение 5–10 лет. Удаление полипов до момента их малигнизации позволяет осуществлять профилактику развития злокачественных опухолей толстой кишки, т. е. речь идет о первичной профилактике КРР. К сожалению, симптомы КРР чаще возникают уже на распространенных стадиях заболевания.

Следовательно, только профилактические осмотры или скрининг населения позволяют своевременно (на ранних стадиях) выявить опухоль толстого кишечника. Успех скрининговых мероприятий основывается на наличии «окна», во время которого возможно обнаружить патологию до развития клинических проявлений (и потенциально излечить), а также на значительной распространенности данного заболевания.

Скрининг КРР является редким в онкологии примером, позволяющим снизить не только летальность, но и заболеваемость. Оценка тенденций заболеваемости и смертности позволила выявить снижение данных параметров в более развитых странах (США и Японии) за счет внедрения программ скрининга и раннего обнаружения КРР, реализуемых с 1990-х годов [1]. В настоящее время скрининговые программы приняты и широко используются различными обществами [2–11].

Нужно понимать, что скрининг КРР — многоэтапный процесс, и существует целый ряд скрининговых

исследований, значительно различающихся между собой как методикой проведения и стоимостью, так и объектом исследования. Стоит также отметить, что эффективность скрининга не в последнюю очередь зависит от предпочтений пациента, обусловленных такими факторами, как точность, частота исследований и инвазивность.

Для решения вопроса о скрининге КРР требуется поиск оптимального метода тестирования.

Существуют 2 варианта скрининга КРР: инвазивный и неинвазивный. К инвазивным методам относится «золотой стандарт» — оптическая колоноскопия, а также другие инструментальные исследования, такие как сигмоскопия, компьютерная томография кишечника (КТ-колонография, или виртуальная колоноскопия), капсульная колоноскопия. К неинвазивным методам относятся анализы кала (анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test, FOBT): бензидиновый, гваяковый, или гемокульт-тест (gFOBT), и иммунохимический (fecal immunochemical test, FIT), ДНК-тест стула (с FIT)), крови (ДНК-тест крови).

Цель данного обзора — анализ скрининга КРР в нашей стране и за рубежом, оценка эффективности уже зарегистрированных методов, рассмотрение путей совершенствования скрининга КРР.

Инвазивные методы скрининга колоректального рака

Фиброколоноскопия (ФКС), или оптическая колоноскопия, признана «золотым стандартом» для скрининга КРР. Несомненными преимуществами использования колоноскопии является возможность исследования толстой и прямой кишок на всем их протяжении, одномоментное выполнение диагностической биопсии новообразования и полипэктомии. Метод обладает высокой скрининговой эффективностью. При суммарном определении всех новообразований чувствительность и специфичность составляют 95 и 90 % соответственно [12], для обнаружения КРР показатели еще выше: чувствительность — 97 %, специфичность — 98 %; метод также продемонстрировал чувствительность около 90 % к аденомам диаметром не менее 1 см [13].

Уровень скринингового участия населения является важным фактором в анализе чувствительности метода. Хотя колоноскопия и связана с более низким уровнем участия (отношение рисков (ОР) 0,67; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,80; I^2 99 %), ее высокая точность по сравнению с фекальными тестами свела к минимуму влияние коэффициента участия на определение частоты выявления новообразований в условиях скрининга [14].

J.J. Telford и соавт. при помощи вероятностного моделирования показали, что применение колоноскопии 1 раз в 10 лет дает наибольшее сокращение заболеваемости КРР и снижение смертности от КРР по сравнению с ежегодным скринингом с примени-

ем FIT или низко чувствительного gFOBT (снижение заболеваемости КРР на 81, 65 и 44 %, снижение смертности от КРР — на 83, 74 и 55 % соответственно в сравнении с отсутствием скрининга) [15].

Несмотря на все преимущества колоноскопии, метод имеет и ряд серьезных недостатков: помимо высокой стоимости, необходимости предварительной подготовки кишечника скрининговая и последующие колоноскопии сопряжены с возникновением дополнительных рисков для здоровья пациента, связанных как с самой процедурой исследования, так и с необходимостью седации. По данным проведенного G.S. Cooreg и соавт. анализа 165 527 процедур, выполненных у 100 359 пациентов (включая 35 128 (21,2 %) процедур, выполненных с использованием общей анестезии), осложнения имели место в 284 (0,17 %) случаях. При этом большинство осложнений были связаны с анестезиологическим пособием (в процедурах, выполненных с анестезиологической поддержкой, — 0,22 % (95 % ДИ 0,18–0,27) против 0,16 % (95 % ДИ 0,14–0,18) в группе без анестезии ($p < 0,001$)) [16]. Аспирация как осложнение процедуры наблюдалась с частотой 10,4 случая на 10 000 (0,14 %, 95 % ДИ 0,11–0,18 с анестезией против 0,10 %, ДИ 0,08–0,12 без нее, $p = 0,02$). Среди наиболее частых осложнений следует отметить риск развития перфорации стенки кишки в ходе полипэктомии и баллонной дилатации (0,61 на 1000 процедур) [16], по данным же метаанализа, выполненного D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., перфорация кишки наблюдалась с частотой 0,41–0,53 случая на 1000 первичных скрининговых колоноскопий и 0,061–1,04 — при последующих процедурах [17]. Кровотечения незначительного объема развивались с частотой 0,84–2,68 случая на 1000 процедур, кровотечения, требовавшие госпитализации, — 1,08 на 1000 [17]. Реже встречаются термический ожог стенки, перитонит, пневмомедиастинум, пневмоторакс, подкожная эмфизема, наличие газа в воротной вене печени, травматический разрыв селезенки (0,72 на 10 000) [16]. У 5–10 % пациентов также не удается провести обследования до конца из-за болевого синдрома во время исследования, спазма кишки, стенозирующих образований [16]. Применение колоноскопии ограничивает и негативное отношение пациентов к данной процедуре.

Хотя оптическая колоноскопия и является «золотым стандартом» в выявлении опухолей толстой кишки, маловероятно повсеместное введение данной процедуры как скринингового метода. В связи с этим требуется поиск высокочувствительного и при этом недорогого и неинвазивного метода тестирования, который позволит более селективно выполнять колоноскопию (табл. 1).

Сигмоскопия — это эндоскопический метод, позволяющий обследовать внутреннюю поверхность толстой кишки на расстоянии до 60 см от анального

Таблица 1. Сравнение мировых рекомендаций по скринингу колоректального рака
Table 1. Summarized recommendations for colorectal cancer screening

Параметр Parameter	Локализация Localization									
	Российская Федерация Russian Federation	Европа Europe	Германия Germany	Канада Canada	США USA			Юго-Восточная Азия Southeast Asia	Китай China	
Общество, принявшее рекомендации Association that has developed recommendations	Министерство здравоохранения РФ [2] Ministry of Health of the Russian Federation [2]	ESMO (European Society for Medical Oncology) [3]	GGPO (German Guideline Program in Oncology) [4]	CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) [5]	NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [6]	USPSTF (US Preventive Services Task Force) [7]	ACS CRC (American Cancer Society Colorectal Cancer Screening Guidelines) [8]	USMSTF (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) [9]	Chinese Society of Gastroenterology [11]	
Год публикации Year	2017	2013	2014	2016	2017	2016	2018	2017	2015	2014
Возраст пациентов Patient age	49–73 года 49–73 years	50–74 года 50–74 years	С 50 лет ≥50 years	50–59 лет, 60–74 года (предпочтительный возраст скрининга) 50–59 years, 60–74 years (preferable age for screening)	50–75 лет 50–75 years	50–75 лет 50–75 years	45–75 лет (76–85) 45–75 years (76–85)	50–75 лет (старше 75); 45 лет – для афроамериканцев 50–75 years (over 75 years); 45 for African Americans	50–75 лет 50–75 years	50–74 года 50–74 years
Высокочувствительный gFOBT Highly sensitive guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT)	НР NR	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	НР NR	НР NR	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)
Фекальный иммунохимический тест (FIT) Fecal immunochemical test (FIT)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	НР NR	+ (1 раз в 2 года) + (once every 2 years)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+ (ежегодно) + (annually)	+++ (ежегодно) +++ (annually)	++ (интервал не указан) ++ (frequency not specified)	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)
Колоноскопия Colonoscopy	НР (по направлению хирурга) NR (referred by a surgeon)	+ (1 раз в 10–20 лет) + (once every 10–20 years)	++ (предпочтительно) ++ (preferably)	НР NR	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+++ (1 раз в 10 лет) +++ (once every 10 years)	+ (интервал не указан) + (frequency not specified)	НР (в случае положительных тестов на скрытую кровь) NR (for patients with a positive fecal occult blood test)

Параметр Parameter	Локализация Localization								
	Российская Федерация Russian Federation	Европа Europe	Германия Germany	Канада Canada	США USA			Юго-Восточ- ная Азия Southeast Asia	Китай China
Сигмоскопия Sigmoidoscopy	1 раз в 2 года при поло- жительном анализе кала на скры- тую кровь (или в группе высокого риска) Once every 2 years in patients with a positive fecal occult blood test (or in high-risk patients)	+ (1 раз в 10—20 лет) + (once every 10—20 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	+ (1 раз в 10 лет) + (once every 10 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	++ (1 раз в 5 лет) ++ (once every 5 years)	++ (интервал не указан) ++ (frequency not specified)	НР (в случае положитель- ных тестов на скрытую кровь при от- казе от коло- носкопии) NR (for patients with a positive fecal occult blood test in case of failure of colonoscopy)
Сигмоскопия + FIT	—	НР NR	—	—	+ (1 раз в 10 лет + FIT ежегодно) + (once every 10 years + FIT annually)	НР NR	—	—	—
Сигмоскопия + FOBT	—	—	+	—	—	—	—	—	—
ДНК-тест стула (с FIT)	—	НР NR	НР NR	—	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)	+ (1 раз в 3 года) + (once every 3 years)	++ (1 раз в 3 года) ++ (once every 3 years)	—	—
ДНК-тест крови	—	НР NR	—	—	+* + (once every 3 years)	НР NR	НР NR	—	—
КТ-колонография	НР NR	НР NR	НР NR	—	+	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	++	—	—
Капсульная коло- носкопия	—	—	НР NR	—	—	—	+ (1 раз в 5 лет) + (once every 5 years)	—	—

Примечание. + рекомендовано; +++ приоритетность рекомендаций (если указана в рекомендациях); НР – не рекомендовано; – не описано в рекомендациях; *для скрининга лиц, отказавшихся от других методов исследования, не изучена необходимая частота проведения исследования.

Note. + recommended; +++ strongly recommended (when specified); NR – not recommended; – no information; *required frequency of testing was not evaluated in individuals that refused other diagnostic methods.

отверстия, а также удалить обнаруженные полипы или получить образец для гистологического исследования. Считается, что исследование прямой и левой половины толстой кишки позволяет выявить >80 % пациентов с КРР [12]. Исследование требует меньшего времени, чем стандартная колоноскопия, подготовка к исследованию также более простая и быстрая, не требуется седация пациента.

Важно отметить, что сигмоскопия позволяет обследовать только треть толстого кишечника, при этом правые отделы остаются необследованными, поэтому при высокой специфичности (98–100 %) чувствительность метода в отношении всей толстой кишки, по данным разных авторов, составляет чуть больше 50 %, находясь в интервале от 35 до 70 % [7].

Как показал метаанализ D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., данный метод привел к снижению смертности от КРР на 26 % (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,67–0,83) (в течение периода наблюдения) и к снижению заболеваемости КРР поздней стадии на 27 %, но не оказал существенного влияния на смертность от всех причин по сравнению с контролем [17]. В исследовании PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) сигмоскопия снизила заболеваемость КРР с локализацией в дистальных отделах толстой кишки на 50 % по сравнению с контрольной группой [18].

С. Hassan и соавт. в систематическом обзоре, несмотря на более низкий уровень участия населения (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,59–1,04; I^2 99 %), отмечают не только высокую эффективность сигмоскопии в профилактике КРР, но и значительное ее превосходство по сравнению с gFOBT/FIT при обнаружении инвазивных форм рака (PP-анализ: ОР 3,96; 95 % ДИ 2,86–5,49; I^2 62 %; ITT-анализ: ОР 3,2; 95 % ДИ 1,97–5,19; I^2 82 %) [14]. Интересно отметить, что добавление к гибкой сигмоскопии теста на скрытую кровь (FIT-теста) не дает статистически значимых преимуществ в обнаружении новообразований по сравнению с колоноскопией ($n = 1292$) [18].

В исследовании, выполненном О. Holme и соавт., 98 678 человек были рандомизированы в группу скрининга методом сигмоскопии с добавлением FIT (однократно) или без него ($n = 20 552$) или в группу отсутствия скрининга КРР ($n = 78 126$). Авторы отметили, что добавление FIT к сигмоскопии снижает заболеваемость и смертность среди мужчин, но не среди женщин. При медиане наблюдения 14,8 года заболеваемость у женщин составила 1,86 % в группе скрининга и 2,05 % в группе контроля, у мужчин – 1,72 и 2,50 % соответственно. При этом риск смерти у женщин в группе скрининга составил 0,6 % против 0,59 % в группе контроля, у мужчин – 0,49 % против 0,81 % [19].

Несмотря на высокую эффективность даже в сравнении с колоноскопией, метод не позволяет выявить опухоли всех локализаций и является инвазивным, что часто становится причиной отказа от процедуры.

Ирригоскопия с двойным контрастированием является первым лучевым методом диагностики патологии ободочной кишки. Метод инвазивный и требует предварительной подготовки кишечника. Будучи значительно дешевле, он, как и колоноскопия, позволяет исследовать всю толстую и прямую кишку [12]. Однако чувствительность ирригоскопии с двойным контрастированием невысока и составляет всего 48 % при специфичности 90 % в выявлении полипов размером от 10 мм и 35 % для полипов размером 6–9 мм, что уступает колоноскопии [20]. Метод не позволяет выявить ранние стадии и плоские формы КРР, а также образования размером <5 мм. Доля ложноположительных результатов увеличивается за счет артефактов исследования, определяемых как полипы.

Капсульная эндоскопия – это новая минимально инвазивная эндоскопическая методика, основанная на использовании специальных капсул, оснащенных фотокамерой, запасом аккумулятора, достаточным для прохождения всего кишечника и подсветкой для создания снимков. Камера капсулы снимает до 2 изображений в секунду, записывая информацию на цифровой носитель, что позволяет пересматривать полученные изображения любое количество раз. Из кишечника капсула выходит естественным путем, размеры ее не доставляют неудобства пациенту. Все капсулы являются одноразовыми. На данный момент в производство запущены 2 поколения капсул.

По результатам исследования капсул 1-го поколения, проведенного в 2009 г. A. van Gossum и соавт. в группе пациентов с высоким риском КРР ($n = 328$), чувствительность и специфичность в обнаружении полипов размером >6 мм составили 64 и 79 % соответственно, что существенно уступало показателям стандартной колоноскопии [21].

В том же году R. Eliakim и соавт. провели испытания капсул 2-го поколения ($n = 104$), при этом показатели чувствительности и специфичности метода превысили результаты для капсул 1-го поколения и составили 89 и 76 % соответственно для выявления полипов размером >6 мм, 88 % (95 % ДИ 56–98) и 89 % (95 % ДИ 86–90) – для полипов размером >10 мм [22]. Авторы пришли к выводу, что метод является безопасным и эффективным для выявления новообразований толстой кишки.

Эти данные позволяют говорить о возможности применения капсул 2-го поколения для выявления новообразований толстой кишки в случаях не до конца выполненной колоноскопии или отказа пациентов от стандартной эндоскопии, учитывая хорошую диагностическую чувствительность и умеренную специфичность капсулы.

В 2014 г. капсульная колоноскопия была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and

Drug Administration, FDA) в качестве диагностического, но не скринингового метода. Дополнительным ограничением в использовании капсульной эндоскопии для скрининга является ее высокая стоимость.

Неинвазивные методы скрининга колоректального рака

Анализ кала на скрытую кровь. Самым доступным и широко распространенным методом выявления КРР является FOBT. Существует 2 принципиально отличных друг от друга варианта FOBT: gFOBT и FIT. Оба варианта основываются на допущении, что новообразования в толстой кишке вызывают хотя бы минимальное кровотечение. Однако не все опухоли данной локализации характеризуются кровотечением; это справедливо в отношении злокачественных новообразований, но не аденом. Кровотечение из небольших по размеру аденом (<1 см) редко выходит за пределы нормы для здорового человека. По данным S.L. Goede и соавт., 74 % аденом большого размера (≥10 мм) не сопровождаются кровотечением и поэтому не поддаются обнаружению посредством FOBT [23]. Таким образом, применение FOBT в большей степени определяет уже сформированную злокачественную опухоль, но не позволяет обнаружить опухоль еще на этапе аденоматозного полипа.

gFOBT. Первый вариант теста (gFOBT) был основан на выявлении в фекалиях гемоглобина, обладающего пероксидазной активностью, с помощью гваяковой пробы Вебера (каталитическая реакция окисления между перекисью водорода и гваяковой смолой приводит к появлению синего окрашивания). Исследование проводится посредством нанесения 2 образцов кала на тест-систему с гваяковой смолой из 3 последовательно полученных порций стула. Далее требуется обработка тест-системы уксусной кислотой. Это может проводиться в домашних условиях, или же карточки с образцами отправляют в лабораторию. Применение теста подразумевает активную вовлеченность пациента в процесс.

Наиболее распространенными и традиционно используемыми в клинической практике тестами, основанными на принципе gFOBT, являются Hemoccult II и его более чувствительный вариант Hemoccult II Sensa [24, 25].

Впервые использовать тест для скрининга КРР предложил D. Greegor. В середине 1960-х годов он описал случай обнаружения рака у бессимптомного пациента с помощью фекального теста. Идея быстро привлекла внимание ученых по всему миру. На данный момент gFOBT является самым распространенным скрининговым тестом в мире, он широко используется в ряде европейских стран [3, 4], Канаде [5], США [6–8], Австралии, Китае и Японии [11]. В РФ тест использовался для диспансеризации населения до 2018 г. [2].

Наряду с несомненными достоинствами (небольшая стоимость, простота выполнения, возможность

проведения теста в домашних условиях) метод имеет множество серьезных недостатков. Исследователи отмечают высокую частоту ложноотрицательных результатов и, как следствие, ограниченную чувствительность для диагностики КРР и, в большей степени, для обнаружения аденом [24, 26, 27]. В ходе исследования J.E. Allison и соавт., проведенного в 1996 г., чувствительность и специфичность теста Hemoccult II в самостоятельном применении для выявления КРР составили 37,1 и 97,7 % соответственно, а в случае применения более чувствительного варианта теста — Hemoccult II Sensa — 79,4 и 86,7 % соответственно [24]. Так как объем кровопотери у пациентов с новообразованием толстой кишки вариателен, чувствительность gFOBT при одноразовом использовании не превышает 50–66 % [26]. D.A. Ahlquist и соавт. еще в 1990 г. писали о необходимости проведения нескольких последовательных тестов для увеличения чувствительности метода [26]. На данный момент оптимальным принято считать проведение 3 тестов; проведение большего количества тестов несущественно влияет на чувствительность, но ухудшает специфичность [28]. Увеличения чувствительности до 90 % можно также добиться путем проведения исследования 1 раз в 1–2 года в течение длительного времени [25].

В исследовании K. Toth и соавт. специфичность однократного gFOBT составила 70,6 %, а чувствительность — 68,2 %; по данным этих же авторов, гваяковая проба малоинформативна при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки [29]. Большую информативность теста для опухолей с левосторонней локализацией можно объяснить консистенцией стула: кровь, исходящая из левого отдела, появляется в кале раньше [29].

Группа британских исследователей во главе с R.J. C. Steele отмечает низкую чувствительность теста для диагностики не только опухолей с правосторонней локализацией, но и КРР любой локализации, при этом исследователи отмечают также наличие гендерных различий при обнаружении КРР. Так, в исследовании, проведенном в Шотландии в рамках национальной программы скрининга КРР Великобритании, чувствительность gFOBT была ниже среди женщин в сравнении с мужчинами (35,5 % против 64,5 %) [30]. В исследовании, проведенном H. Brenner и соавт. в рамках программы скрининга КРР в Германии, сообщается о сходных результатах как для gFOBT, так и для FIT — чувствительность перечисленных тестов выше среди мужчин (разница от 4,2 до 16,6 %), а специфичность — ниже (разница от 1,5 до 10,9 %) в сравнении с женщинами [31]. L. G. van Rossum и соавт. тоже отмечали более низкую чувствительность теста среди женщин, а также в группе пациенток более молодого возраста [32]. По мнению исследователей, меньшую чувствительность теста у женщин можно объяснить как большей частотой опухолей с правосторонней

локализацией у женщин, так и большей распространенностью заболевания в целом среди мужчин [30].

gFOBT также обладает ограниченной чувствительностью для определения аденом. В исследовании D.A. Ahlquist и соавт. чувствительность Hemoccult II и Hemoccult II Sensa для определения аденом размером >1 см составила 6 и 14 % соответственно [33].

Некоторые исследователи отмечают, что к ложноотрицательным результатам могут привести алиментарные факторы, например прием витамина С, так как он способен блокировать пероксидазные реакции [34], но результаты исследований по влиянию витамина С на результаты испытаний фекальных тестов оказались противоречивыми [27].

Следует отметить и высокую частоту ложноположительных результатов, поскольку кровотечение также может быть симптомом заболевания не онкологического профиля (например, геморроя в стадии обострения).

Специфичность метода снижается из-за неспецифичности самой гваяковой смолы к человеческому гемю — она может вступать в реакцию с другими пероксидазами, содержащимися в кале, поэтому производители часто рекомендуют соблюдение диеты — исключение красного мяса, некоторых свежих фруктов и некоторых лекарств (например, нестероидных противовоспалительных средств). Стоит заметить, что влияние алиментарных факторов на результаты теста является вопросом дискуссионным. Метаанализ, проведенный американской группой исследователей во главе с М. Pignone, не показал достоверных различий в суммарном количестве положительных результатов между участниками, которые соблюдали диету, и теми, которые ее не соблюдали. На основе этих данных М. Pignone пришел к выводу о том, что мягкие и умеренные ограничения в питании несущественно влияют на положительный результат тестов Hemoccult или Hemoccult II [34]. L. van Dam и соавт. также считают, что врачам не стоит рекомендовать участникам тестирования ограничивать свое питание или прием медикаментов. Наиболее серьезным фактором, влияющим на качество анализа, по мнению L. van Dam и соавт., является метод сбора материала [27].

По данным метаанализа D. Fitzpatrick-Lewis и соавт., применение gFOBT в качестве скринингового теста связано с сокращением заболеваемости КРР на 18 % (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,73–0,92) и снижением выявления КРР на поздней стадии на 8 % [17].

Сейчас все больше стран (в том числе и РФ) отказываются от применения gFOBT в пользу FIT как более современного теста. При этом невозможно с уверенностью заявить о превосходстве одного из них. Во многих исследованиях FIT выигрывает в чувствительности по сравнению либо с низко чувствительным Hemoccult, либо с однократным применением gFOBT.

FIT является более усовершенствованным вариантом FOBT [25]. Процесс проведения теста несколько проще, чем описанный выше: образец кала помещают в пробирку с реагентом, далее жидкость капают в отверстия на тест-панели; при завершении теста в «окнах» должны появиться окрашенные полоски.

Выделяют качественный и количественный варианты теста; качественный тест требует визуальной интерпретации результата и во многом похож на gFOBT, в количественном анализе подсчет найденного гемоглобина выполняется автоматически [27].

С появлением нового метода у исследователей возник закономерный вопрос об эффективности FIT в сравнении с его более дешевым аналогом. FIT имеет ряд преимуществ перед gFOBT, включая большую чувствительность (в сравнении с однократным применением gFOBT) [17, 27], большую специфичность и, как следствие, отсутствие необходимости в диетических ограничениях, так как определяется только человеческий гемоглобин [25], более легкий процесс сбора материала [27] и возможность автоматизированной обработки тестовых наборов [23, 27], что делает тест привлекательным для крупномасштабных скрининговых программ.

Возможность количественного определения фекального гемоглобина представляется важным отличием FIT от gFOBT. FIT в целом обладает большей специфичностью, чем gFOBT [25], но в соответствии с желаемой чувствительностью и специфичностью теста пороговый уровень определяемого гемоглобина может быть скорректирован [27]. При установке порогового уровня гемоглобина в 50 нг/мл уменьшается количество ложноположительных результатов и снижается потребность в колоноскопии. С другой стороны, даже при пороговом уровне гемоглобина 200 нг/мл чувствительность FIT к большим аденомам более чем в 2 раза выше, чем у gFOBT, при аналогичной специфичности, что приводит к одинаковой частоте направлений для проведения колоноскопии [23].

Н. Brenner и соавт., проводившие исследование в рамках программы скрининга КРР в Германии, сообщают о наличии гендерных различий при проведении FIT, сходных с результатами для gFOBT: чувствительность и положительная прогностическая ценность FIT также существенно выше (47,6 и 33 %) среди мужчин (против 30,7 и 19,3 %) в сравнении с женщинами, а специфичность отрицательного результата значительно ниже (85 % против 89,5 %) среди мужчин, чем среди женщин [31]. Это ставит вопрос о необходимости снижения порогового уровня гемоглобина у женщин для положительного результата теста.

Проведенное в 2008 г. в Нидерландах рандомизированное исследование ($n = 10993$) продемонстрировало большую чувствительность FIT для диагностики как КРР, так и аденом по сравнению с gFOBT (сравнивались Hemoccult II и OC-Sensor с пороговым уровнем

гемоглобина 100 нг/мл). По результатам этого исследования, FIT выявил в 2,5 раза больше аденом с высокой степенью дисплазии и в 2,2 раза больше случаев KPP по сравнению с gFOBT, хотя прямые сравнения тестов не показали статистически значимых различий. Разница объяснялась скорее большей приверженностью к тестированию и большим количеством корректных образцов для анализа в группе FIT [32]. P. Rozen и соавт. также пришли к выводу о том, что FIT более эффективен для скрининга KPP, чем gFOBT (сравнивались Hemoccult II Sensa и FIT с установленным уровнем гемоглобина 50 нг/мл). При этом чувствительность и специфичность gFOBT составили 53,1 и 59,4 %, а FIT – 53,1 и 94 % соответственно [35]. По данным исследования A. Parra-Blanco и соавт. применение FIT (с уровнем гемоглобина 50 нг/мл) в сравнении с gFOBT (Hemofec) показало лучшие результаты: чувствительность 61 % против 23,8 %, специфичность 95,1 % против 97,7 %, прогностическую ценность положительного результата 43,4 % против 39 % и прогностическую ценность отрицательного результата 97,5 % против 95,4 % соответственно [36].

По данным L. van Dam и соавт., чувствительность FIT варьирует в диапазоне от 61–91 % для KPP и 27–67 % для больших аденом (≥ 10 мм), а специфичность – в диапазоне 91–98 % [27]. В этом же году D.I. Park и соавт. провели сравнение тестов Hemoccult II и OC-Sensa Micro. Чувствительность FIT для выявления KPP составила 84,6 %, для аденом – 33,9 %, специфичность же – 89,8 % для KPP и 90,6 % для аденом [37].

Ряд исследований показывает, что чувствительность FIT в отношении выявления аденом превышает чувствительность gFOBT в 2–3 раза, что зависит от выбранной концентрации определяемого гемоглобина. В статье B.T. Dickinson и соавт. чувствительность FIT при диагностике аденом размером >1 см составила 20–30 % [38]. В исследовании S. Li и соавт. чувствительность двух последовательных gFOBT при определении аденом размером до 5 мм составляла 25 %, а двух последовательных FIT – 33,3 % [28]. В недавно опубликованном исследовании J.A. Shapiro и соавт. привели данные по сравнению высокочувствительного gFOBT и нескольких FIT в определении аденом ($n = 1006$). Авторы пришли к выводу о том, что некоторые FIT более чувствительны, чем gFOBT (Hemoccult II Sensa). При одинаково высокой специфичности для всех тестов (от 96,8 до 98,6 %) чувствительность была наибольшей для InSure FIT (26,3 %; 95 % ДИ 15,9–40,7) и OC-FIT-Chek (15,1 %; 95 % ДИ 6,7–26,1) и наименьшей для Hemoccult II Sensa (7,4 %; 95 % ДИ 1,9–17,0) [39]. В то же время даже такие показатели чувствительности в отношении выявления аденом при применении FIT на уровне 15,1–26,3 % являются крайне неудовлетворительными [23]. По данным метаанализа, опубликованного в 2012 г., отмечен более высокий уровень обнаружения KPP и аденом

с высокой степенью дисплазии при помощи FIT по сравнению с gFOBT (KPP: ОР 1,96; 95 % ДИ 1,2–3,2; аденомы с высокой степенью дисплазии: ОР 2,28; 95 % ДИ 1,68–3,10) [14].

Недостатком всех тестов, основанных на определении скрытой крови, являются низкие показатели выявления KPP правосторонней локализации, что особенно важно, учитывая его агрессивное течение. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном итальянскими учеными, было установлено, что пациенты с опухолями проксимальной локализации (в том числе и симптоматическими) чаще других имели отрицательный результат FIT в анамнезе [40]. В исследовании R.E. Schoen и соавт. FIT обнаружил 42,6 % значимых опухолей дистальной локализации и только 17 % – проксимальной [18], хотя в более раннем исследовании ($n = 1756$) было показано, что FIT (при пороговом значении гемоглобина 50 нг/мл) чаще выявляет опухоли правых отделов толстой кишки, чем gFOBT (85 % против 15 %) [36].

При том что стандартами предусматривается ежегодное однократное использование FIT [7], ряд ученых придерживается мнения, что для увеличения чувствительности метода аналогично gFOBT требуется проведение нескольких анализов. В исследовании, проведенном в Китае, сравнили чувствительность 3 последовательных FIT, показав несущественное возрастание данного показателя по сравнению с его 2-кратным применением: для выявления аденом и KPP чувствительность 2 тестов составила 65,1 % против 69,7 % в случае 3-кратного применения, а специфичность была ниже – 96,4 % против 89,2 % [28]. Во французском исследовании ($n = 20\,322$) 2009 г. наиболее чувствительным вариантом теста при сохранении наибольшей специфичности являлся анализ, сочетавший 2 последовательных FIT, где результат обоих тестов был положительным [41]. В статье P. Rozen и соавт. оптимальным считается проведение 2 последовательных FIT: чувствительность и специфичность 1, 2 и 3-го тестов при установленном уровне гемоглобина 50 нг/мл составила 53,1 и 94 %, 68,8 и 91,9 %, 75 и 86,9 % соответственно [35].

Если говорить о влиянии FIT на снижение заболеваемости и смертности от KPP, то, по предварительным данным, учитывая относительно недавнее внедрение данного метода в качестве скринингового, применение FIT связано с сокращением заболеваемости KPP на 65 % и снижением смертности от KPP на 74 % [17]. J.J. Telford и соавт. при помощи вероятностного моделирования показали, что ежегодный скрининг с применением FIT ведет к снижению заболеваемости KPP на 65 % против 44 % по сравнению с низко чувствительным gFOBT и к снижению смертности от KPP на 74 % против 55 % в сравнении с отсутствием скрининга [15].

На данных исследования ColonCancerCheck, проведенного в Онтарио (Канада), S.L. Goede и соавт. с помощью моделирования оценили фармакоэкономические показатели применения gFOBT и FIT по сравнению друг с другом и с отсутствием скрининга. Авторы показали, что ежегодный скрининг в течение 2 лет с помощью gFOBT в возрасте 50–74 лет обеспечил 20 QALYs (quality-adjusted life-years – годы жизни с поправкой на ее качество) стоимостью \$ 200 900 на 1000 участников и потребовал 17 колоноскопий на 1000 участников в год. Для того же количества колоноскопий применение FIT 1 раз в год в течение 2 лет (с уровнем определяемого гемоглобина 200 нг/мл) в том же возрастном интервале давал 11 дополнительных QALYs при экономии в \$ 333 300 на 1000 участников по сравнению с gFOBT. Основываясь на фармакоэкономических показателях, авторы статьи считают оптимальной стратегией скрининга ежегодное проведение FIT (с уровнем определяемого гемоглобина 50 нг/мл) в возрасте 45–80 лет, что обеспечивает 27 дополнительных QALYs на 1000 участников и экономит \$ 448 300 (при условии отсутствия ограничения в количестве колоноскопий) [23]. На данный момент FIT также является более рентабельным по сравнению с ДНК-тестами кала [38].

Стоит отметить, что уровень скринингового участия населения является критическим фактором в анализе чувствительности метода [38]. По результатам метаанализа отмечаются более высокие показатели скринингового участия населения в тестировании с помощью FIT по сравнению с gFOBT (ОР 1,16; 95 % ДИ 1,03–1,30) [14]. По данным более раннего исследования, опубликованного L. G. van Rossum и соавт. ($n = 10993$), разница в уровне участия в тестировании с помощью FIT по сравнению с gFOBT составила 12,7 % ($p < 0,01$) [32]. В 2016 г. британские ученые также отметили более высокие показатели скринингового участия населения в тестировании с использованием FIT по сравнению с gFOBT. Так, 85 % человек выразили готовность провести FIT и повторить его в дальнейшем против 65,5 %, если речь шла о gFOBT [42]. На тестирование gFOBT пациенты соглашались реже в связи с более сложным процессом сбора материала и большим количеством диетологических ограничений. В то же время в исследовании M.J. Denters и соавт. ($n = 10265$) доля скринингового участия населения с применением FIT составила всего 52 % (95 % ДИ 51–54) [43]. И все же большинство исследователей считают, что FIT может обеспечить более высокую эффективность в сравнении с gFOBT за счет именно более высоких показателей участия, поэтому FIT все чаще используется вместо gFOBT в странах, внедряющих программы скрининга [44]. Также тест является предпочтительным (по сравнению с gFOBT) по рекомендациям ESMO [3], USMSTF [9], Asia Pacific Consensus Recommendations [10], а с 2018 г. заменил gFOBT и в РФ [2].

SFOBT. Как самостоятельный вариант скрининга KPP предлагалась к применению комбинация gFOBT и FIT, получившая название SFOBT. Предполагалось, что данный экспериментальный метод сможет сочетать преимущества каждого из них. В 1996 г. J.E. Allison и соавт. опубликовали данные о значительном превосходстве в показателе чувствительности комбинации тестов Hemoccult II Sensa и HemeSelect для выявления KPP (HemeSelect использовался для подтверждения положительного результата Hemoccult II Sensa) по сравнению с одиночным Hemoccult II ($n = 8104$). Чувствительность при применении комбинации методов составила 65,6 % против 37,1 %, различий в специфичности получено не было – по 97 % в каждой группе. При этом чувствительность и специфичность комбинации методов незначимо отличались от применения только одного FIT: 65,6 % в группе комбинации против 68,8 % в группе FIT. Специфичность составила 97,7 и 97,3 % соответственно [24]. Недостатком исследования являлось однократное использование каждого метода.

Сходную комбинацию тестов предложила спустя 10 лет другая группа исследователей во главе с S.Li. Проводилось изучение 2 или 3 образцов стула сначала при помощи gFOBT, затем с помощью FIT ($n = 323$). При сравнении результатов с 2 образцами SFOBT, получив выигрыш в специфичности, проигрывал в чувствительности каждому из составляющих его тестов по отдельности при диагностике как аденом, так и KPP. Суммарно для выявления KPP и аденом чувствительность gFOBT, FIT и SFOBT составила 57,8; 65,1 и 49,5 % соответственно ($p < 0,05$ при исследовании 2 образцов). При исследовании 3 образцов чувствительность существенно не различалась: 67,9 % для gFOBT, 69,7 % для FIT и 65,1 % при применении SFOBT ($p > 0,05$), однако специфичность уменьшилась по сравнению с исследованием 2 образцов. Авторы работы пришли к выводу о том, что FIT при большей стоимости отдельного теста все же требует меньше затрат в сравнении с комбинацией методов [28].

Фекальный лактоферрин. Еще одним вариантом неинвазивной диагностики KPP является тест кала на лактоферрин. Лактоферрин – это белок из группы трансферринов, который в том числе является белком острой фазы воспаления и при превышении определенного уровня в кале может являться маркером как воспалительных процессов толстой кишки, так и KPP.

Е.И. Михайлова и соавт. представили результаты сравнения теста на фекальный лактоферрин со стандартными тестами. При сравнении иммуоферментного анализа ELISA с иммунохимическим тестом на скрытую кровь (Biotech Atlantic, США) чувствительность теста на фекальный лактоферрин для выявления I–II стадии KPP составила 72 %, III–IV стадии – 85,7 %, специфичность для всех стадий

составила 90,14 %, при этом показатели эффективности маркеров не имели между собой статистически значимых различий [45].

При сравнении с гваяковой пробой (gabOkkult, Германия) тест на фекальный лактоферрин не имел статистически значимых различий в чувствительности и специфичности ($p = 1,0$), но превосходил гваяковую пробу по диагностической значимости ($p = 0,007$) в выявлении КРР. Так, чувствительность gFOBТ составила 77,08 % против 79,17 % для лактоферрина, а специфичность — 87,88 % против 90,14 % соответственно ($n = 48$) [46]. Авторы пришли к выводу о высокой диагностической значимости теста на фекальный лактоферрин для диагностики как ранних, так и поздних стадий КРР, отмечая, что совместное использование теста на фекальный лактоферрин и FIT повышает чувствительность метода до 97,78 % [45].

Тест производит впечатление перспективного, но для того чтобы сделать выводы о его эффективности в качестве скринингового метода, требуются исследования на большем числе пациентов.

Фекальные ДНК-тесты (stool-based DNA, sDNA) с помощью полимеразной цепной реакции обнаруживают клеточную ДНК, которая выводится со стулом [25]. Преимущество sDNA-теста по сравнению с FOBТ заключается в том, что клетки кишечника обновляются постоянно, и их ДНК обнаруживается в кале, в отличие от скрытого кровотечения, возникающего периодически [47]. При этом обновление клеточного состава происходит не только в злокачественных опухолях толстой кишки, но и в аденомах с высокой степенью дисплазии, что обуславливает возможность обнаружения крупных аденом и ранних стадий КРР при помощи sDNA-теста [48]. Обнаружение ДНК именно опухолевых клеток, будь то КРР или аденом, основано на специфических генетических и эпигенетических изменениях, характерных для канцерогенеза опухолей данной локализации [38, 49].

Для проведения sDNA-теста требуется получение всего 1 образца стула без необходимости предшествующих ограничений в еде или приеме лекарственных препаратов, однако необходима заморозка образца стула непосредственно после сбора материала [27].

В зависимости от используемой панели маркеров sDNA-тесты, как правило, подразделяются на тесты 1-го и 2-го поколения [27]. Тесты 1-го поколения в основном используют мультигенную панель. Например, тест PreGen-Plus включает анализ 23 мутаций (3 мутации в гене *KRAS*, 10 — в гене *APC*, 8 — в гене *TP53*), маркера микросателлитной нестабильности BAT-26 и целостности ДНК [27, 49]. Проведено проспективное сравнение чувствительности и специфичности данного теста и теста Hemoccult II (в однократном применении) в отношении выявления КРР

и аденом толстой кишки ($n = 4404$). Чувствительность PreGen-Plus в 4 раза превышала чувствительность gFOBТ в случае инвазивного рака (51,6 % против 12,9 %, $p = 0,003$) и более чем в 2 раза — в случае аденом с высокой степенью дисплазии (40,8 % против 14,1 %, $p < 0,001$). При этом тесты по специфичности не различались: 94,4 % для PreGen-Plus и 95,2 % для Hemoccult II. Также, по мнению авторов исследования, sDNA-тест имел большую чувствительность в отношении выявления I–II стадий КРР [49]. D.A. Ahlquist и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты сравнения PreGen-Plus с широко используемыми тестами Hemoccult и Hemoccult Sensa ($n = 4482$). По итогам исследования авторы пришли к выводу о том, что различий в чувствительности в отношении выявления КРР и аденом с высокой степенью дисплазии между sDNA-тестом и Hemoccult Sensa нет: 20 % — при применении PreGen-Plus, 21 % — при применении Hemoccult Sensa ($p = 0,8$), однако они оба превосходят в чувствительности тест Hemoccult (11 %; $p = 0,02$). При этом специфичность тестов была всегда высокой и составила 96 % для PreGen-Plus, 98 % ($p < 0,001$) — для Hemoccult и 97 % ($p = 0,2$) — для Hemoccult Sensa [33]. В этой же работе исследователи оценили возможности и другой мультигенной панели по выявлению опухолевой ДНК в стуле, включавшей определение 3 биомаркеров: мутаций в генах *KRAS*, *APC* и метилирования гена виментина. Данная панель позволила выявить 46 % аденом размерами ≥ 10 мм по сравнению с 10 и 16 % при применении тестов Hemoccult и Hemoccult Sensa соответственно [33].

D.A. Ahlquist и соавт. разработали собственную мультигенную панель для детекции опухолевой ДНК в стуле, основанную на изучении метилирования генов *BMP3*, *NDRG4*, виментина и *TFPI2*, мутационного статуса гена *KRAS*, дополненную количественным определением фекального гемоглобина. На небольшом числе больных с аденомами и КРР при заданном уровне специфичности > 90 % авторы показали крайне высокую чувствительность теста как при определении КРР — 87 %, так и при диагностике больших аденом (≥ 10 мм) — 82 %. При этом чувствительность тест-системы в отношении выявления опухолей с проксимальной локализацией была выше, чем для опухолей с дистальной локализацией: 92 % (95 % ДИ 64–100) против 81 % (95 % ДИ 54–96) [48].

Таким образом, тест способен выявлять особо значимые для метода со скрининговым потенциалом изменения — аденомы размерами ≥ 10 мм и ранние стадии КРР.

Еще один мультимаркерный sDNA-тест, зарегистрированный под названием Cologuard, был одобрен FDA в 2014 г. в качестве первичного скринингового теста КРР. Метод сочетает FIT и определение участков метилирования промоторного региона генов *NDRG4* и *BMP3*, мутаций в генах *KRAS*, β -actin (*ACTB* — в ка-

честве референсного гена) [12]. T.F. Imperiale и соавт. провели сравнение теста Cologuard с одиночным FIT (уровень определяемого гемоглобина 100 нг/мл). Исследование проводилось среди лиц со средним риском развития КРР, информированное согласие на участие в исследовании подписали 12 776 человек, из которых в первичный анализ было включено 9989. Авторы работы пришли к следующим выводам: чувствительность ДНК-панели превосходила FIT примерно на 20 % как в случае выявления КРР (92,3 % против 73,8 %), так и в случае обнаружения аденом с высокой степенью дисплазии (42,4 % против 23,8 %), однако FIT в обоих случаях обладал большей специфичностью (94,9 и 96,4 % против 86,6 и 89,8 %). Стоит отдельно отметить тот факт, что специфичность ДНК-теста уменьшалась по мере увеличения возраста пациентов и была наименьшей в группе пациентов старше 70 лет, что может быть связано с возрастзависимым метилированием ДНК [50].

В другом исследовании В.М. Berger и соавт. пришли к выводу, что проведение теста Cologuard обеспечивает достаточную эффективность при приемлемой стоимости по сравнению с колоноскопией, выполняемой 1 раз в 3 года [51]. Тем не менее мультимаркерный sDNA-тест обладает более высокой стоимостью и более низкой специфичностью по сравнению с FIT. Это, соответственно, увеличивает количество ненужных колоноскопий, растет стоимость скрининга, что делает тест менее привлекательным для массового внедрения [38].

Из-за большой стоимости мультимаркерных тестов ученые сосредоточились на поиске новых маркеров для создания тестов 2-го поколения. В связи с этим представляют интерес тесты, основанные на изучении эпигенетических маркеров опухолей толстой кишки. Например, гиперметилирование гена виментина (*VIM*) присутствует у 43 % больных КРР и только у 10 % здоровых лиц [27]. Именно на выявлении метилирования данного гена основано применение одномолекулярного теста ColoSure, который, по данным разработчика LabCorp, а также S.H. Itzkowitz и соавт., показывает чувствительность в отношении выявления КРР на уровне 72–77 %, а специфичность – 83–94 % [47].

В 2008 г. S.H. Itzkowitz и соавт. предложили использование набора на основе 2 маркеров – мутации в гене *VIM* и анализа целостности ДНК по 2 участкам. Чувствительность данного метода составила 83 %, а специфичность – 82 % ($n = 445$) [52].

Еще одним направлением среди молекулярных анализов является метод изучения длины фрагментов ДНК в стуле. В 2003 г. коллектив авторов во главе с К.А. Boynton описал наличие в стуле больных КРР длинных фрагментов ДНК. Этот факт объяснялся нарушением процессов апоптоза у больных. При этом в статье особо отмечалась возможность регуляции

чувствительности теста (из-за количественного характера этого анализа), что позволяет повысить чувствительность теста в выявлении ранних стадий заболевания [53]. В РФ в 2014 г. коллектив авторов из Санкт-Петербурга предложил использовать анализ, основанный на данном методе, для скрининга КРР. В качестве маркера опухоли авторами изучалась целостность фрагмента гена *TP53* размером 800 н. п. В исследовании Г.М. Бутрович и соавт. чувствительность и специфичность метода составили соответственно 71 и 100 % ($n = 48$). Плюсами данного теста являются быстрота выполнения и небольшая стоимость по сравнению с полигенными панелями [54]. Однако все перечисленные разработки требуют валидации на большой выборке больных и пока не внедрены в клиническую практику.

Если диагностика КРР на основе ДНК-анализов стула уже перешла от концепции к практике, то параллельная линия исследований – биомаркеры в плазме крови – пока находится в стадии разработки.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) является наиболее известным биомаркером КРР, применяемым для оценки эффективности химиотерапии, наличия резидуальной опухоли, в наблюдении за пациентами после радикального лечения. Однако его роль в качестве скринингового метода, особенно в РФ, крайне преувеличена. При сравнении РЭА с gFOBT К. Toth и соавт. обнаружили, что анализ РЭА является более точным для определения КРР, нежели gFOBT, – его специфичность составила 85,2 % (95 % ДИ 66,3–95,8), но менее чувствительным – 51,8 % (95 % ДИ 31,9–71,3) [29]. Однако, несмотря на наличие четкой зависимости между результатом теста на скрытую кровь (gFOBT) и уровнем РЭА, он не позволяет выявлять ранние формы рака и его вряд ли можно всерьез рассматривать как возможный вариант для скрининга КРР.

Определение циркулирующей в крови опухолевой ДНК. В 2000 г. M.S. Kopreski и соавт. опубликовали результаты исследования, посвященного скринингу КРР, основанному на выделении опухолевой ДНК в плазме крови, в особенности в группах риска. Исследователи показали, что внеклеточная опухолевая ДНК циркулирует в плазме пациентов с КРР и аденомами в достаточном количестве, чтобы обеспечить ее детекцию различными молекулярно-генетическими методами [55]. Наиболее часто предлагают выявлять циркулирующую в крови опухолевую ДНК по результатам метилирования гена *SEPT9* (*mSEPT9*) в плазме крови.

T.R. Church и соавт. показали довольно низкую чувствительность маркера *mSEPT9* в отношении выявления КРР – 48,2 %, сопоставимую с нижней границей чувствительности гваякового теста при примерно равной специфичности (91,5 %). Аналогичные данные были получены и в отношении выявления аденом с высокой степенью дисплазии – отмечена

крайне низкая чувствительность теста (11,2 %). Также авторы работы констатировали увеличение чувствительности маркера по мере увеличения стадии онкологического процесса (35 % для I стадии, 63 % для II, 46 % для III, 77,4 % для IV стадии) [44]. Данная взаимосвязь иллюстрирует корреляцию между объемом опухоли и уровнем циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови.

По результатам исследования D.A. Ahlquist и соавт. биомаркер *mSEPT9* также был неуспешен в обнаружении аденом размерами ≥ 10 мм (чувствительность 14 % не превышала значение ложноположительных результатов) и обладал меньшей чувствительностью в отношении выявления полипов толстой кишки и КРР ранних стадий по сравнению с другими принятыми скрининговыми тестами [48].

Следует отметить, что в исследованиях наблюдаются различия в чувствительности теста для опухолей разных локализаций. Например, группа исследователей во главе с K. Toth пришла к выводу, что *mSEPT9* является наиболее чувствительным маркером для обнаружения опухолей с правосторонней локализацией: чувствительность – 79,3 % (95 % ДИ 69,6–87,1), специфичность – 98,9 % (95 % ДИ 94,1–100) [29]. T.R. Church и соавт. показали, что чувствительность для определения КРР дистальной локализации составляет 53,3 % (от 34,7 до 72,4 %) против 39,4 % (от 14,2 до 68,2 %) для опухолей проксимальной локализации в толстой кишке. При этом рассматривалась общая чувствительность, вне зависимости от стадии или размера полипа [44]. По данным D.A. Ahlquist и соавт. чувствительность теста для проксимальной локализации КРР составила 46 % (95 % ДИ 19–75), для дистальной – 69 % (95 % ДИ 46–89) (при заданной специфичности 89 %) [48].

В 2015 г. тест EPIproColon (Epigenomics и BioChain), основанный на обнаружении циркулирующей в крови метилированной формы гена *SEPT9*, был одобрен китайским Управлением по санитарному надзору для диагностики КРР [38], а в 2016 г. – и FDA как возможный для скрининга лиц, отказавшихся от других методов исследования. При этом остается неизученной необходимая частота проведения исследований.

На данный момент стоимость теста на *mSEPT9* в Европе существенно превышает стоимость стандартных фекальных тестов, но она меньше стоимости колоноскопии.

Еще одним перспективным методом жидкостной биопсии является определение **циркулирующих в крови опухолевых клеток**. Оно стало особенно актуальным после публикации результатов исследования, представленных W.-S. Tsai и соавт. на симпозиуме ASCO 2018. Включив в анализ данные 620 пациентов, авторы выявили возможность выделения циркулирующих в крови опухолевых клеток, показатель специфично-

сти метода достиг 97,3 % для аденом и КРР. Чувствительность в отношении выявления аденом толстой кишки составила 76,6 %, а в отношении определения КРР превышала 87 %. Если данные результаты подтвердятся на более широком числе обследуемых, жидкостная биопсия может стать новым неинвазивным вариантом скрининга КРР [56].

КТ-колонография (виртуальная колоноскопия) позволяет получать трехмерные компьютерные срезы слизистой оболочки толстой кишки. В качестве метода неинвазивной диагностики заболеваний колоректальной локализации была впервые предложена D. Vining еще в 1994 г. [57]. В 2013 г. помимо уже утвержденных методов, таких как гибкая сигмоскопия, обычная оптическая колоноскопия и исследования кала на скрытую кровь и ДНК, КТ-колонография была рекомендована FDA в качестве скринингового метода КРР. В России диагностическая и скрининговая методики КТ-колонографии не входят в перечень рекомендаций по скринингу КРР [2].

По данным литературы, чувствительность метода для обнаружения полипов размером 6–9 мм колеблется в диапазоне 23–86 %, для полипов размером ≥ 10 мм – 52–92 %, для КРР – 75–100 %. По данным метаанализа P.J. Pickhardt чувствительность КТ-колонографии для определения КРР не уступает колоноскопии: 96,1 % (95 % ДИ 93,8–97,7) и 94,7 % (95 % ДИ 90,4–97,2). При этом специфичность метода авторы не указали [57]. По данным Американского национального исследования по КТ-колонографии чувствительность и специфичность для больших аденом (>10 мм) и КРР составили 90 ± 3 и 86 ± 2 % соответственно [58]. Эта вариабельность показателя чувствительности для данного метода объясняется различиями в технологии, а также в профессиональной подготовке операторов. Специфичность метода находится в прямой зависимости от размера новообразования. При обнаружении полипов размером >10 мм специфичность составляет 97 %, однако при исследовании полипов разных размеров появляется существенный разброс показателей специфичности – от 26 до 97 % [59].

В отличие от традиционной колоноскопии, метод не является инвазивным, но все же остается необходимостью подготовки к исследованию. Большинство авторов считают необходимым тщательное очищение толстой кишки [12], что негативно воспринимается пациентами. В настоящее время изучается вопрос о маркировании остаточного калового содержимого, что позволит избежать неприятной для пациентов манипуляции. S. Ristvedt и соавт. доказывают удовлетворительную чувствительность КТ-колонографии для выявления полипов размером ≥ 10 мм при наличии функции автоматического «вычитания» маркированного кишечного содержимого, что делает этот вариант подготовки методом выбора при скрининге КРР методом КТ-колонографии [60].

Таблица 2. Методы скрининга колоректального рака
Table 2. Screening methods for colorectal cancer

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
				Суммарная для всех значимых образований Total for all tumors	KPP CRC	Аденомы Adenomas	
Инвазивные методы Invasive techniques							
Колоноскопия Colonoscopy	1. Возможность исследования толстой и прямой кишки на всем их протяжении. 2. Одномоментное выполнение диагностической биопсии новообразования и полипэктомии 1. Allows visualization of the entire colon and rectum. 2. Allows simultaneous diagnostic biopsy and polypectomy	1. Высокая стоимость. 2. Необходимость предварительной подготовки кишки. 3. Дополнительные риски для здоровья пациента, связанные как с самой процедурой исследования, так и с необходимостью седации. 4. Невозможность определения малых полипов 1. High cost. 2. Requires bowel preparation. 3. Additional health risks associated with both the examination procedure and the need for sedation. 4. Does not identify small polyps	Каждые 10 лет Every 10 years	95	97	90 (аденомы размером >10 мм) (adenomas >10 mm)	До 98 при диагностике KPP Up to 98 in CRC
	1. Требует меньше времени, чем стандартная колоноскопия. 2. Более простая подготовка к исследованию, не требуется седация 1. Quicker than standard colonoscopy. 2. Requires less intensive preparation, no need for sedation	1. Позволяет обследовать только треть толстой кишки. 2. Невозможно определить полипы малых размеров (<5 мм). 3. Риск перфорации и кровотечения 1. Does not visualize the entire colon (only one third). 2. Does not identify small polyps (<5 mm). 3. Risk of perforation and bleeding	Каждые 5 лет Every 5 years	~50 (до 95, если рассматривать только дистальную локализацию) ~50 (up to 95 for distal tumors)	—	—	92 (98–100, если рассматривать только дистальную локализацию) 92 (98–100 for distal tumors)
Ирригоскопия Double-contrast barium enema	1. Дешевле колоноскопии. 2. Возможность исследования всей толстой кишки 1. Less expensive than colonoscopy. 2. Allows visualization of the entire colon	1. Требуется предварительная подготовка кишки. 2. Невозможность полипэктомии. 3. Невозможность морфологической верификации диагноза. 4. Не позволяет выявить ранний KPP, плоские формы KPP и образования размером <5 мм 1. Requires bowel preparation. 2. Does not remove polyps. 3. Does not allow morphological verification of the diagnosis. 4. Does not detect early-stage CRC, flat CRC, and tumors <5 mm	Каждые 5 лет Every 5 years	48 (для определения образований размером >10 мм) 48 (for tumors >10 mm)	—	—	90 (для определения образований размером ≥10 мм) 90 (for tumors ≥10 mm)

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continuation)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
				Суммарная для всех значимых образований Total for all tumors	KPP CRC	Аденомы Adenomas	
Капсульная ви- деоэндоскопия Video capsule endoscopy	1. Минимально инвазивная, безопас- ная методика. 2. Не рекомендована в качестве скри- нингового метода 1. Minimally invasive and safe. 2. Not recommended as a screening method	1. Высокая стоимость. 2. Требуется изучение на более широком числе исследуемых 1. High cost 2. Requires more studies with larger samples	Не изучена Not evaluated	Капсулы 1-го поколения First generation capsules			79 (для оп- ределения образований размером ≥6 mm) 79 (for tumors ≥6 mm)
				64 (для оп- ределения образований размером >6 mm) 64 (for tumors >6 mm)	—	—	
				Капсулы 2-го поколения Second-generation capsules			
				89 (для оп- ределения образований размером >6 mm) 89 (for tumors >6 mm)	—	—	
КТ-колоногра- фия CT colonography	1. Нет необходимости в седации. 2. Возможность исследования всей толстой кишки. 3. Преимущества в топической диагно- стике осложненных образований 1. No sedation required. 2. Allows visualization of the entire colon. 3. Preferable in topical diagnosis of com- plicated cases	1. Необходима подготовка к исследова- нию. 2. Высокая стоимость. 3. Невозможность морфологической верификации диагноза 1. Requires bowel preparation. 2. High cost. 3. Does not allow morphological verification of the diagnosis	Каждые 5 лет Every 5 years	Неинвазивные методы Non-invasive techniques			86–97 (при опре- делении образований размером ≥10 mm) 86–97 (for tumors ≥10 mm)
				90 (для боль- ших аденом (>10 mm) и KPP) 90 (for large adenomas (>10 mm) and CRC)	96.1	52–92 (для аденом размером >10 mm) 52–92 (for adenomas >10 mm)	

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continuation)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
Анализ кала на скрытую кровь Fecal occult blood tests							
гFOBT высокочувстви- тельный Highly sensitive guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT)	1. Небольшая стоимость. 2. Простота выполнения. 3. Возможность проведения теста в до- машних условиях 1. Low cost. 2. Easy to use. 3. Test can be performed at home	1. Необходима подготовка (диета ±). 2. Высокая доля ложноположительных результатов. 3. Необходимость нескольких последова- тельных образцов стула. 4. Необходимость проведения колоноско- пии в случае положительного результата 1. Requires bowel preparation (diet ±). 2. Many false negative results. 3. Need for repeated testing of several con- secutive stool specimens. 4. Positive results require follow-up colonoscopy	Ежегодно Every year	—	79,4	25	86,7
	1. Возможность количественного опре- деления гемоглобина. 2. Возможность регулировки чувстви- тельности метода. 3. Возможность автоматизированной обработки тестовых наборов. 4. Небольшая стоимость. 5. Простота выполнения. 6. Возможность проведения теста в до- машних условиях. 7. Нет необходимости в диете. 8. Для анализа требуется всего 1 образец 1. Allows quantitative estimation of fecal hemoglobin. 2. Allows regulating the specificity of the method. 3. Allows automated processing of testing. 4. Low cost. 5. Easy to perform. 6. Test can be performed at home. 7. No dietary restrictions. 8. Only one sample needed	Необходимость проведения колоноско- пии в случае положительного результата Positive results require follow-up colonos- copy	Ежегодно Every year	—	84,6	33,9 (27–67)	89,8 – для КРР, 90,6 – для аде- ном 89,8 for CRC and 90.6 for adenomas
Фекальный им- мунохимический тест (FIT) Fecal immuno- chemical test (FIT)							
Фекальный лактоферрин Fecal lactoferrin	—	1. Не рекомендован для скрининга. 2. Требуется дальнейшее изучение 1. Not recommended for screening. 2. Requires more studies	Не изучена Not evaluated	—	79,2	—	90,14

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (end)

Исследование Examination	Плюсы Advantages	Минусы Disadvantages	Частота применения Frequency	Чувствительность, % Sensitivity, %			Специфич- ность, % Specificity, %
Фекальные ДНК-тесты Fecal DNA tests							
PreGen-Plus	1. Возможность проведения теста в домашних условиях. 2. Нет необходимости в диете. 3. Не нужна предварительная подготовка кишечника 1. Test can be performed at home. 2. No dietary restrictions. 3. No bowel preparation required	1. Стоимость выше, чем у стандартных фекальных тестов. 2. Необходимость проведения колоноскопии в случае положительного результата 1. More expensive than other standard fecal tests. 2. Positive results require follow-up colonoscopy	Раз в 3 года Once every 3 years	—	51,6	40,6	94,4
Cologuard				—	92,3	42,4	94,9 — для КРР, 86,6 — для аденом 94,9 for CRC and 86.6 for adenomas
ColoSure				—	72–77	—	83–94
Жидкостная биопсия (определение циркулирующей в крови опухолевой ДНК) Liquid biopsy (detection of circulating tumor DNA)							
EPiProColon	Требуется только анализ крови, как следствие – субъективно более приятен для некоторых пациентов Requires only blood testing, which is more comfortable for some patients	1. Стоимость выше, чем у стандартных фекальных тестов. 2. Необходимость проведения колоноскопии в случае положительного результата 1. More expensive than other standard fecal tests. 2. Positive results require follow-up colonoscopy	Не изучена Not evaluated	48,2	79,3	11,2–14,0 (для больших аденом) 11.2–14.0 (for large adenomas)	98,9
Циркулирующие опухолевые клетки Circulating tumor cells	Перспективная методика Promising method	Требуется дальнейшие исследования Requires more studies	Не изучена Not evaluated	—	86,9	76,6	97,3

Примечание. КРР – колоректальный рак.
Note. CRC – colorectal cancer.

КТ-колонография имеет преимущества по сравнению с колоноскопией и в отношении безопасности. Так, по данным метаанализа при проведении однократной КТ-колонографии не зарегистрировано ни одного случая перфорации кишечника, при проведении же повторной — 0,02 случая на 1000 [17].

К числу недостатков метода нужно отнести высокую стоимость и невозможность морфологической верификации диагноза.

Заключение

Сравнение методов скрининга КРР представлено в табл. 2.

В нашей стране скрининг КРР проходит в соответствии с приказом о диспансеризации, вступившим в силу 1 января 2018 г. [2]. К сожалению, меры, прописанные стандартами в России, несмотря на корректировку, имевшую место в начале этого года (на смену бензидиновому или гваяковому тесту пришел FIT, уменьшился возрастной интервал для проведения скрининговых мероприятий, а также исключено проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза на предмет исключения новообразований в возрасте от 39 лет 1 раз в 6 лет) [2], все еще не соответствуют общемировым стандартам (см. табл. 1) и недостаточны для ранней диагностики КРР. Фактически, однократно получив отрицательный анализ на скрытую кровь, пациент дальше не обследуется 2 года до следующей диспансеризации.

Таким образом, ни один из доступных сейчас тестов не является идеальным, в то же время ряд стран создают оптимальные программы скрининга для национального здравоохранения, которые могут значительно различаться (см. табл. 1). В качестве примера можно взять показатель возраста начала скрининга. В рекомендациях US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer возраст начала скрининга, как и в большинстве других рекомендаций, находится на отметке в 50 лет, однако для афроамериканской популяции данный порог снижен до 45 лет. Анализ заболеваемости КРР в США за последние годы выявил увеличение числа случаев заболевания в относительно молодом возрасте, что заставило пока только 1 медицинское общество — American Cancer

Society — изменить начальный возраст скрининга КРР с 50 до 45 лет для всего населения независимо от расы [8]. Однако в других странах и даже в некоторых рекомендациях других обществ в США возраст начала скрининга пока остается равным 50 лет (см. табл. 1). В Канаде предпочтительный возраст скрининга КРР составляет 64–74 года [5]. В РФ возраст начала диспансеризации для выявления КРР — 49 лет. Изменение возрастного ценза начала скрининга в каждой стране, по-видимому, должно основываться на собственных популяционных данных, что в условиях российской действительности сделать крайне затруднительно.

Еще одной трудностью, с которой сталкиваются национальные системы здравоохранения, является нежелание населения участвовать в скрининге. Эта проблема особенно актуальна для РФ. А ведь именно степень покрытия скринингом населения и определяет эффективность данного подхода в снижении заболеваемости и смертности от КРР. Но тому вопросу, как повысить желание населения участвовать в скрининге, можно посвятить отдельную статью.

Следует отметить, что любой метод скрининга связан со значительным числом ложноположительных результатов, которые приводят к необходимости выполнения колоноскопии. Следовательно, при массовом внедрении скрининга резко возрастет нагрузка на эндоскопическую службу. И готовность эндоскопистов — это еще одна проблема, которую придется решать организаторам здравоохранения.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что КРР относится к тем немногим опухолям, при которых скрининг не только неоспоримо доказал свою эффективность в плане выявления заболевания на ранних стадиях и уменьшения смертности от данной патологии, но и является методом первичной профилактики, т. е. приводит к уменьшению заболеваемости КРР. И ситуация в нашей стране, где скрининг КРР до сих пор проводится лишь в нескольких регионах — и то только в качестве пилотных проектов, демонстрирует колоссальную ошибку в мышлении организаторов здравоохранения. Последние обязаны понимать, что необходимо внедрять скрининг КРР на всей территории страны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. PMID: 30207593. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 869n dated October 26, 2017 "On the approval of the procedure for regular medical examination in certain groups of adults". (In Russ.).]
3. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. et al. Clinical practice guidelines Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi64–72. PMID: 24078664. DOI: 10.1093/annonc/mdt354.
4. GGPO. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer, long version 1.0. Ber-

- lin, 2014. Available at: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-007_S3_Colorectal_Cancer_2015_03-extended.pdf.
5. Bacchus C.M., Dunfield L., Gorber S.C. et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ* 2016;188(5):340–8. PMID: 26903355. DOI: 10.1503/cmaj.151125.
6. National Comprehensive Cancer Network Guidelines, version 2.2017. Colorectal Cancer Screening. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
7. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315(23):2564–75. PMID: 27304597. DOI: 10.1001/jama.2016.5989.
8. Guerra C.E., LaMonte S.J., Etzioni R. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):250–81. DOI: 10.3322/caac.21457.
9. Rex D.K., Boland C.R., Domonitz J.A. et al. Colorectal Cancer Screening Recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2017;112(7):1016–30. DOI: 10.1038/ajg.2017.174.
10. Sung J.J., Ng S.C., Chan F.K. et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64(1):121–32. PMID: 24647008. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503.
11. Fang J.Y., Zheng S., Jiang B. et al. Consensus on the Prevention, Screening, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Tumors in China: Chinese Society of Gastroenterology. *Gastrointest Tumors* 2014;1(2):53–75. PMID: 26672726. DOI: 10.1159/000362585.
12. Hamzehzadeh L., Yousefi M., Ghaffari S.H. Colorectal cancer screening: a comprehensive review to recent non-invasive methods. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11(3):250–61. PMID: 28989593.
13. Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):199–209. PMID: 15738983. DOI: 10.1038/nrc1545.
14. Hassan C., Giorgi Rossi P., Camilloni L. et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):929–40. PMID: 23035890. DOI: 10.1111/apt.12071.
15. Telford J.J., Levy A.R., Sambrook J.C. et al. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ* 2010;182(12):1307–13. PMID: 20624866. DOI: 10.1503/cmaj.090845.
16. Cooper G.S., Kou T.D., Rex D.K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):551–6. PMID: 23478904. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2908.
17. Fitzpatrick-Lewis D., Ali M.U., Warren R. et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):298–313. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.03.003.
18. Schoen R.E., Machicado J.D. Detection of advanced neoplasia with FIT versus flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy: more is more. *Dig Dis Sci* 2015;60(5):1123–5. PMID: 25701322. DOI: 10.1007/s10620-015-3583-2.
19. Holme O., Loberg M., Kalager M. et al. Long-term effectiveness of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality in women and men: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2018;168(11):775–82. DOI: 10.7326/M17-1441.
20. Rockey D.C., Paulson E., Niedzwiecki D. et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365(9456):305–11. PMID: 15664225. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17784-8.
21. Van Gossum A., Munoz-Navas M., Fernandez-Urien I. et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(3):264–70. PMID: 19605831. DOI: 10.1056/NEJMoa0806347.
22. Eliakim R., Yassin K., Niv Y. et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41(12):1026–31. PMID: 19967618. DOI: 10.1055/s-0029-1215360.
23. Goede S.L., Rabeneck L., Ballegoijen M. et al. Harms, benefits and costs of fecal immunochemical testing versus guaiac fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *PLoS One* 2017;12(3):e0172864. DOI: 10.1371/journal.pone.0172864.
24. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334(3):155–9. PMID: 8531970. DOI: 10.1056/NEJM199601183340304.
25. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(5):422–7. PMID: 19465849. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32832d1e2a.
26. Ahlquist D.A., Klee G.G., McGill D.B., Elleson R.D. Colorectal cancer detection in the practice setting. Impact of fecal blood testing. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1041–5. PMID: 2331185.
27. Van Dam L., Kuipers E.J., van Leerdam M.E. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(4):479–92. PMID: 20833351. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.009.
28. Li S., Wang H., Hu J. et al. New immunochemical fecal occult blood test with two consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *Int J Cancer* 2006;118(12):3078–83. PMID: 16425283. DOI: 10.1002/ijc.21774.
29. Toth K., Sipos F., Kalmar A. et al. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One* 2012;7(9):e46000. PMID: 23049919. DOI: 10.1371/journal.pone.0046000.
30. Steele R.J., McClements P., Watling C. et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut* 2012;61(4):576–81. PMID: 21930729. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300535.
31. Brenner H., Haug U., Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2457–64. PMID: 20700114. DOI: 10.1038/ajg.2010.301.
32. Van Rossum L.G., van Rijn A.F., Laheij R.J. et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82–90. PMID: 18482589. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.040.
33. Ahlquist D.A., Sargent D.J., Loprinzi C.L. et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149(7):441–50. PMID: 18838724.
34. Pignone M., Campbell M.K., Carr C., Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4(4):150–6. PMID: 11525101.
35. Rozen P., Levi Z., Hazai R. et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):450–7. PMID: 19035980. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03898.x.
36. Parra-Blanco A., Gimeno-Garcia A.Z., Quintero E. et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol* 2010;45(7):703–12. PMID: 20157748. DOI: 10.1007/s00535-010-0214-8.
37. Park D.I., Ryu S., Kim Y.H. et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening.

- Am J Gastroenterol 2010;105(9):2017–25. PMID: 20502450. DOI: 10.1038/ajg.2010.179.
38. Dickinson B.T., Kisiel J., Ahlquist D.A., Grady W.M. Molecular markers for colorectal cancer screening. Gut 2015;64(9):1485–94. PMID: 25994221. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308075.
 39. Shapiro J.A., Bobo J.K., Church T.R. et al. A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2017;112(11):1728–35. PMID: 29016558. DOI: 10.1038/ajg.2017.285.
 40. Asteria C.R., Pucciarelli S., Gerard L. et al. The impact of colorectal screening program on the detection of right-sided colorectal cancer. A 5-year cohort study in the Mantua District. Int J Colorectal Dis 2015;30(12):1627–37. PMID: 26255258. DOI: 10.1007/s00384-015-2352-1.
 41. Guittet L., Bouvier V., Mariotte N. et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. Int J Cancer 2009;125(5):1127–33. PMID: 19431212. DOI: 10.1002/ijc.24407.
 42. Chambers J.A., Callander A.S., Grangeret R., O'Carroll R.E. Attitudes towards the Faecal Occult Blood Test (FOBT) versus the Faecal Immunochemical Test (FIT) for colorectal cancer screening: perceived ease of completion and disgust. BMC Cancer 2016;16:96. PMID: 26872450. DOI: 10.1186/s12885-016-2133-4.
 43. Deters M.J., Deutekom M., Bossuyt P.M. et al. A feces collection paper does not enhance participation in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program: randomized clinical trial. Eur J Cancer Prev 2013;22(4):299–304. PMID: 23169243. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835b3882.
 44. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C. et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. Gut 2014;63(2):317–25. PMID: 23408352. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149.
 45. Михайлова Е.И., Шуляк Ж.В. Прогнозирование нозологической формы на более распространенной органической патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. Колопроктология 2015;1(51):127–8. [Mikhaylova E.I., Shulyak Zh.V. Predicting the nosological form of the most common organic intestinal pathology using fecal lactoferrin and immunochemical fecal occult blood test. Koloproktologiya = Coloproctology 2015;1(51):127–8. (In Russ.)].
 46. Михайлова Е.И., Филипенко Н.В. Диагностическая значимость фекального лактоферрина и гваяковой пробы в выявлении колоректального рака. Колопроктология 2011;3(37):90–1. [Mikhaylova E.I., Filipenko N.V. Diagnostic value of fecal lactoferrin and guaiac tests in the detection of colorectal cancer. Koloproktologiya = Coloproctology 2011;3(37):90–1. (In Russ.)].
 47. Ned R.M., Melillo S., Marrone M. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: The colosure test. PLoS Curr 2011;3:RRN1220. DOI: 10.1371/currents.RRN1220.
 48. Ahlquist D.A., Taylor W.R., Mahoney D.W. et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 Test in detecting colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(3):272–7. PMID: 22019796. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.008.
 49. Imperiale T.F., Ransohoff D.E., Itzkowitz S.H. et al. Fecal DNA vs. fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004;351(26):2704–14. PMID: 15616205. DOI: 10.1056/NEJMoa033403.
 50. Imperiale T.F., Ransohoff D.E., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2014;370(14):1287–97. PMID: 24645800. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.
 51. Berger B.M., Schroy P.C., Dinh T.A. Screening for colorectal cancer using a multitarget stool DNA test: modeling the effect of the intertest interval on clinical effectiveness. Clin Colorectal Cancer 2016;15(3):e65–74. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.12.003.
 52. Itzkowitz S.H., Brand R., Jandorf L. et al. A simplified, non-invasive stool DNA test for colorectal cancer detection. Am J Gastroenterol 2008;103(11):2862–70. PMID: 18759824. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02088.x.
 53. Boynton K.A., Summerhayes I.C., Ahlquist D.A., Shuber A.P. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. Clin Chem 2003;49(7):1058–65. PMID: 12816901.
 54. Бутрович Г.М., Мирлина Е.Д., Грозов Р.В. и др. ПЦР-анализ фекальной ДНК для скрининга колоректального рака. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2014;21(4):58–9. [Butrovich G.M., Mirlina E.D., Grozov R.V. et al. PCR analysis of fecal DNA for colorectal cancer screening. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Journal of the I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University 2014;21(4):58–9. (In Russ.)].
 55. Kopeski M.S., Benko F.A., Borys D.J. et al. Somatic mutation screening: identification of individuals harboring KRAS mutations with the use of plasma DNA. J Natl Cancer Inst 2000;92(11):918–23. PMID: 10841827.
 56. Tsai W.-S., Ningaonkar A., Segurado O. et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening. J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):abstr 556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556.
 57. Pickhardt P.J., Hassan C., Halligan S., Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. Radiology 2011;259(2):393–405. PMID: 21415247. DOI: 10.1148/radiol.11101887.
 58. Johnson C.D., Chen M.-H., Toledano A.Y. et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med 2008;359(12):1207–17. PMID: 18799557. DOI: 10.1056/NEJMoa0800996.
 59. De Haan M.C., van Gelder R.E., Graser A. et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. Eur Radiol 2011;21(8):1747–63. PMID: 21455818. DOI: 10.1007/s00330-011-2104-8.
 60. Ristvedt S.L., McFarland E.G., Weinstock L.B., Thyssen E.P. Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation. Am J Gastroenterol 2003;98(3):578–85. PMID: 12650790.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Ю. Федянин/M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин/A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин/S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Статья поступила: 22.10.2018. **Принята к публикации:** 26.11.2018.

Article received: 22.10.2018. **Accepted for publication:** 26.11.2018.