

Ерзинкян Ф.В.¹, Красный С.А.¹, Абельская И.С.², Ребеко И.В.³

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Erzinkiani F.¹, Krasny S.¹, Abelskaya I.², Rebeco I.³

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Republican Clinical Medical Center of the Presidential Administration, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Неинвазивные методы скрининга колоректального рака

Non-Invasive Screening Methods of Colorectal Cancer

Резюме

Скрининг колоректального рака (КРП) вносит существенный вклад в тенденцию снижения заболеваемости и смертности от данной патологии. Ценность скрининга отражается в его способности предотвращать заболеваемость рака толстой кишки путем удаления полипов (предрака) и выявлять ранние стадии КРП. В статье проанализированы разные неинвазивные методы скрининга, а также продемонстрированы результаты собственного проекта. Анализ полученных результатов свидетельствует о низкой диагностической чувствительности (ДЧ) теста FIT в диагностике всех полипов – 11,7%, диагностическая специфичность (ДС) теста составила 94,4%. ДЧ теста FIT в диагностике аденоматозных полипов более 0,6 см составила 15,1%, ДС – 85,2%. Анализируя результативность метода FIT в диагностике КРП, следует отметить, что диагностическая специфичность теста составила 93,6% при крайне низкой диагностической чувствительности теста – 33,3% в отношении всех выявленных при скрининге случаев КРП. Положительной была только одна проба FIT из шести.

Ключевые слова: скрининг колоректального рака, методы скрининга, фекальный иммунохимический тест.

Abstract

Screening of colorectal cancer makes a significant contribution to the downward trend in morbidity and mortality from this pathology. The value of screening is reflected in its ability to prevent the incidence of colon cancer by removing polyps and detecting early stages of colorectal cancer. In the article, there are analyzed various non-invasive screening methods and the results of our own project are demonstrated. The analysis of the obtained results indicates a low diagnostic sensitivity of the FIT test in the diagnostics of all polyps – 11.7%, the diagnostic specificity (DS) of the test was 94.4%. The diagnostic sensitivity of the FIT test in the diagnostics of adenomatous polyps of more than 0.6 cm was 15.1%, and the DS was 85.2%. Analyzing the effectiveness of the FIT method in the diagnostics of colorectal cancer, it should be noted that the diagnostic specificity of the test was 93.6% with extremely low diagnostic sensitivity of the test – 33.3% for all cases of colorectal cancer detected during screening. Only one FIT test out of six was positive.

Keywords: screening of colorectal cancer, screening methods, fecal immunochemical test.

Скрининг колоректального рака (КРР) способствует снижению заболеваемости и смертности от данной патологии [1, 2]. Ценность скрининга заключается в его способности предотвращать заболеваемость рака толстой кишки путем удаления полипов (предрака) и выявлять ранние стадии КРР. Пятилетняя выживаемость пациентов с локализованным заболеванием на ранней стадии (стадии I и II) приближается к 90% [2]. Выживаемость пациентов, у которых диагностирована поздняя стадия КРР (распространение на отдаленные органы), составляет 13,1%, при этом лечение часто становится паллиативным и приводит к большим экономическим затратам [1, 3].

Своевременное выявление, т. е. скрининг, и лечение ранних форм этого заболевания являются одним из основных путей снижения уровня смертности от колоректального рака, а также улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Существуют 2 варианта скрининга КРР: инвазивный и неинвазивный. К неинвазивным методам относятся: анализы кала на скрытую кровь, фекальные ДНК-тесты, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и биомаркеры колоректального рака.

Анализ кала на скрытую кровь

FIT (fecal immunochemical test) и FOBT (fecal occult blood test) обнаруживают гемолизированную кровь в образце стула: FOBT с помощью химической реакции, а FIT путем обнаружения глобин-специфических антител. КРР и некоторые большие аденоматозные полипы характеризуются кровотечением, что приводит к появлению скрытой крови в кале [4]. Однако не все опухоли данной локализации характеризуются кровотечением. Надо учесть и тот факт, что кровотечение из небольших по размеру аденом (<1 см) редко выходит за пределы нормы для здорового человека. Скрининг с помощью FOBT и FIT можно проводить дома, они неинвазивны и не требуют обширной подготовки кишечника.

Исторически FOBT был первым тестом для скрининга колоректального рака. Гваяковый тест определяет пероксидазную активность гемоглобина, при контакте с гемом и в присутствии перекиси водорода гваякол, пропитанный реакционной полоской, окисляется до производного синего цвета [5]. Примером гваякового теста является тест Hemoccult.

FOBT не следует проводить во время пальцевого ректального исследования или если у пациента наблюдается явное ректальное, моче-вое или менструальное кровотечение. Ограничения в диете и приеме лекарств до и во время тестирования имеют решающее значение, поскольку красное мясо содержит гемоглобин, а некоторые овощи (например, редис, репа, цветная капуста, огурцы) содержат пероксидазу, и все это может привести к ложноположительному результату. В том числе и витамин С подавляет активность пероксидазы гема и приводит к ложноотрицательным результатам. Аспирин и высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов могут способствовать кровотечению во всем кишечном тракте [6]. Для правильного проведения гваяковой пробы необходимо трижды взять образцы кала. В рандомизированных контролируемых исследованиях в 1990-х годах скрининг с помощью теста Hemoccult снизил смертность от КРР на 15–33%. 30-летнее наблюдение за исследованием в США выявило снижение смертности

на 32% у пациентов [7]. Несмотря на множество возможностей получения ложноположительных результатов, специфичность выявления рака колеблется от 86,7 до 90,3%, а чувствительность – от 37,1 до 79,4%, что подчеркивало преимущества программ скрининга колоректального рака в 90-х годах [8–10].

Далее был создан тест Hemoccult II, для повышения чувствительности к колоректальным новообразованиям у бессимптомных пациентов, однако цифры чувствительности сохранялись на уровне 79–84% [11, 12]. В попытке улучшить характеристики Hemoccult II был модифицирован и создан Тест Hemoccult Sensa. Он имел повышенную диагностическую чувствительность до 92% для рака толстой кишки по сравнению с 84% для стандартного теста Hemoccult и/или Hemoccult II. Специфичность обоих тестов схожа. Повышение чувствительности теста Hemoccult Sensa происходит благодаря использованию так называемого тройного слайда, предназначенного для того, чтобы пациенты могли собирать серийные образцы в течение 3 дней. Это увеличивает вероятность обнаружения скрытой крови. Кроме того, более высокий уровень стабильности и интенсивности цветовой реакции повышал удобочитаемость, что упрощает интерпретацию результатов теста. Несмотря на ограничения, было подтверждено, что проведение теста Hemoccult или Hemoccult Sensa каждые 1–2 года являлось эффективным методом скрининга колоректального рака [13].

В Медицинском центре Kaiser Permanente в Окланде, Калифорния, сравнили оба вида тест-систем, опробовав их на 8104 пациентах. Чувствительность тестов для выявления карциномы была низкой у Hemoccult II, составив 37,1% (95% ДИ 19,7–54,6), у Hemoccult II Sensa – 79,4% (95% ДИ 64,3–94,5) [14]. Специфичность составила 86,7% для Hemoccult II Sensa, 63,2% для Hemoccult II. FOBT также обладает ограниченной чувствительностью для определения аденом толстого кишечника. По данным исследования James E. Allison et al., чувствительность Hemoccult II и Hemoccult II Sensa для определения аденом размером >1 см составила 6 и 14% соответственно [15].

Низкие показатели чувствительности объясняются тем, что 74% аденом большого размера (≥ 10 мм) не сопровождаются кровотечением и поэтому не поддаются обнаружению [16]. Таким образом, применение FOBT в большей степени определяет уже сформированную злокачественную опухоль, но не позволяет обнаружить опухоль еще на этапе аденоматозного полипа. Следовательно, срочно потребовался тест, показывающий более высокие статистические результаты.

FIT является более успешным вариантом FOBT [17]. Фекальный иммунохимический тест основан на выявлении человеческого гемоглобина в кале посредством взаимодействия глобина, входящего в состав гемоглобина, и специфических моноклональных антител. FIT выявляет, в отличие от FOBT, только гемоглобин человека, поэтому не требует диетических ограничений при подготовке к анализу. FIT более специфичен в диагностике кровотечений из дистальных отделов ЖКТ, в частности колоректальных аденом и КРР. Это объясняется тем, что при кровотечениях из проксимальных отделов ЖКТ глобин расщепляется пищеварительными ферментами. И наконец, взятие образцов кала для FIT менее обременительно, чем для FOBT, что делает его более удобным для пациента [18].

Особым преимуществом FIT по сравнению с FOBТ является возможность определять гемоглобин с гораздо более низкой концентрацией (всего лишь 25 нг/мл аналитического буфера). Недостаток метода – более высокая стоимость теста. Кроме того, тесты различаются в зависимости от производителя. Поэтому однозначно сравнивать их невозможно. Сравнивая тесты на обнаружение скрытой крови при диагностике колоректального рака, многие исследования показали, что иммунохимические тесты характеризуются большей чувствительностью, особенно при обнаружении рака и дисплазии высокой степени по сравнению с тестами FOBТ [13].

По данным исследований Alicia Smith et al., FIT оказался более чувствительным методом для выявления колоректального рака, чем FOBТ (87,5% против 54,2%), в то время как оба теста характеризовались сходной специфичностью (96,6% против 97,5%) [19, 20]. В другом скрининговом исследовании с участием 10 673 исследуемых лиц с помощью FIT (предел обнаружения гемоглобина 50 нг/мл аналитического буфера) было обнаружено в два раза больше случаев выявления КРР и прогрессирующих аденом по сравнению с FOBТ, также без различий в специфичности. В данном исследовании оценивали влияние изменения предела обнаружения гемоглобина на диагностическую чувствительность тестов. При изменении предела обнаружения гемоглобина с ≥ 20 нг/мл до ≥ 50 нг/мл и ≥ 75 нг/мл чувствительность теста в диагностике рака кишечника снизилась (85%, 67,8% и 61% соответственно). Однако специфичность (94–98%) не изменилась [13]. Исследование голландской группы ученых, включающее 10 993 испытуемых, подтверждает выводы коллег о высоком качестве FIT. Пациентов разделили случайным образом на 2 группы: 4836 (46,9%) в группе FOBТ (Hemoccult II Sensa) и 6157 (59,6%) в группе FIT. С помощью последнего теста было обнаружено более чем в два раза больше аденом (≥ 1 см) и в два раза больше КРР по сравнению с Hemoccult II Sensa. FIT имел меньшую специфичность (97,8% против 99,0%), чем FOBТ, однако достоверных различий не было ($p=0,07$) [21]. В мае 2016 года, Maryam Mousavinezhad и Reza Majdzadeh опубликовали метаанализ эффективности тестов FIT и FOBТ. Авторы проанализировали и сравнили пять крупных исследований с общим участием более 50 000 пациентов в возрасте 50–75 лет. Было обнаружено, что иммунохимические методы дают больше положительных результатов по сравнению с FOBТ. В исследовании группы из 2500 пациентов положительный результат был получен у 9,5% испытуемых с FIT и у 3,9% – с FOBТ. Иммунохимический метод также выявил больше патологических изменений в толстой кишке, которые позже были подтверждены при колоноскопии: 9,3% против 1,4% [22].

Надо иметь в виду, что многие исследования тестов FOBТ/FIT носят наблюдательный характер, что может привести к переоценке чувствительности данных методов [23]. В исследованиях, в которых колоноскопия использовалась в качестве эталона, чувствительность FIT для выявления КРР и предраковых поражений составляет 71–75% и 27–29% соответственно. Показатели чувствительности теста FOBТ – 33–75% и 11–25% соответственно. Специфичность FOBТ составила 98–99%, а FIT – 94–95% [24–26]. При использовании в качестве единственного метода скрининга тестов FOBТ и FIT их следует повторять ежегодно.

Фекальные ДНК-тесты (sDNA)

sDNA-тест – это неинвазивный метод скрининга, предназначенный для обнаружения аномальной ДНК в образцах стула, которая присутствует при аденомах и ранних стадиях КРП [27, 28]. Для теста sDNA требуется образец стула, который пациент собирает дома, и не требуется какой-либо подготовки кишечника или изменения лекарств и диеты [29].

Суть теста заключается в том, что клетки толстого кишечного эпителия быстро обновляются. Отшелушенные эпителиальные клетки при прохождении через кишечный тракт могут полностью или частично разрушаться под действием ферментов, ДНК этих клеток деградирована. Несколькая иная картина наблюдается у пациентов с колоректальными опухолями. Колоректальные раковые клетки, наряду с нормальными, попадают в стул человека, причем у пациентов с новообразованиями кишечного тракта количество ДНК в кале может быть даже увеличено по сравнению с таковыми у здоровых лиц [30].

Авторами Bouynton K.A. et al. доказано, что фрагменты ДНК, выделенные из стула пациентов с колоректальными опухолями, имеют бо́льшую молекулярную массу, нежели фрагменты, полученные из стула здоровых индивидуумов. Следовательно, sDNA-тест обнаруживает постоянное присутствие аномальной ДНК в кале, по сравнению с FOBТ/FIT, которые зависят от скрытого кровотечения, возникающего периодически [31].

Тесты sDNA первого поколения были сосредоточены на поиске 21 специфической мутации для КРП в генах APC, K-ras, P53, оценке микросателлитной нестабильности (MSI) BAT-26 и определении степени повреждения ДНК на основе длины фрагмента ДНК [13]. Результаты колоноскопического скрининга, проведенного в рамках двух многоцентровых исследований, в которых сравнивались sDNA тесты первого поколения с тестами на скрытую кровь, показали, что исследование ДНК, выделенной из фекальных клеток, характеризуется низкой чувствительностью в диагностике КРП. С использованием sDNA было опубликовано много научных работ, показывающих большие различия в чувствительности тестов. В исследовании Ahlquist et al., использовав аналогичную панель, достигли уровня чувствительности 90% для теста sDNA. Высокий уровень чувствительности был результатом различий в отборе популяции для исследования. Авторы подчеркивают, что методология исследования также могла повлиять на полученные результаты [32].

Повышение чувствительности тестов sDNA стало возможным благодаря разработке тестов второго поколения. Наиболее важными модификациями были введение буфера, повышающего стабильность ДНК, изменение метода связывания ДНК и введение маркера измерения для промотора гена виментина. Исследования ДНК теста второго поколения на небольших группах пациентов показали более высокую чувствительность, чем тесты первого поколения [33]. Например, крупное многоцентровое исследование было проведено в США среди 3764 человек. Тесты sDNA второго поколения выявили в три раза больше аденом (>1 см) по сравнению с тестами первого поколения, в четыре раза больше, чем тесты Нетосcult (FOBT 1-го поколения), и в три раза больше, чем тест Нетосcult II Sensa (модифицированный FOBT) [29, 34]. Разработки в области молекулярной биологии также привели к появлению нового

поколения генетических тестов, объединяющих четыре маркера метилирования: BMP3 (костный морфогенетический белок 3), NDRG 4 (ген, подавляемый N-тус, кодирует белок, принадлежащий суперсемейству α/β -гидролаз), виментин и TFPI2 (ингибитор 2 тканевого пути), а также семь эталонных мутаций в KRAS, β -актине и определение гемоглобина. Кроме того, использование ПЦР в реальном времени обеспечивает в 100–1000 раз большую аналитическую чувствительность, чем тесты первого поколения. В 2016 году было представлено несколько крупных исследований, доказывающих, что тесты sDNA, особенно третьего поколения, обладают высокой чувствительностью (более высокой по сравнению с тестом FIT) и рекомендуются для скрининга колоректального рака [35].

Хотя тесты ДНК с 2014 г. были включены в рекомендации по скринингу рака толстой кишки различными крупными американскими организациями здравоохранения, их использование все еще ограничено высокой стоимостью [36].

Определение опухолевой пируваткиназы

Опухолевая пируваткиназа (Tumor M2 PK) представляет собой димерную форму фермента гликозилирования пируваткиназы типа M2. Фермент является катализатором последней стадии реакции гликолитической последовательности, он превращает фосфоенолпируват в пируват и отвечает за производство АТФ в метаболическом пути, в котором он участвует [37]. Все клетки размножения секретируются изоферментом M2. Ферментативные исследования многих типов опухолей показали, что рост опухоли связан с увеличением общей активности пируваткиназы. У пациентов с аденомой и раком толстой кишки M2-PK опухоли попадает как в кровь, так и в фекалии. Немецкие ученые опубликовали результаты исследования с участием 303 пациентов, перенесших колоноскопию и окрашивание фекалий M2-PK. Они обследовали 173 пациента контрольной группы без диагностированных патологических изменений при колоноскопии и 130 пациентов с КРР. Для порогового уровня M2-PK 4 Ед/мл была обнаружена чувствительность 83% для рака толстой кишки и 73% для рака прямой кишки со специфичностью 82%. Авторы предлагают использовать M2-PK опухоли в сочетании с видеоколоноскопией для получения положительных результатов как практический подход к снижению количества смертей от рака прямой и толстой кишки [37].

В 2009 году была опубликована статья, в которой описывалось определение M2-PK у 4854 добровольцев в возрасте от 19 до 94 лет. Субъекты получили контейнеры для фекалий, были проинструктированы по использованию и доставке образцов в лабораторию (в течение 48 часов при комнатной температуре). Анализ M2-PK проводили с использованием ELISA для димерной формы M2-PK. Результат считался положительным после превышения 4 кЕд/л. У 4425 человек (91%) получен результат <4 кЕд/л, что соответствует нормальным значениям. Концентрации выше 4 кЕд/л были получены у 429 субъектов (9%), у 177 (4%) уровни были выше 6 кЕд/л. Также была продемонстрирована зависимость процента пациентов с положительным тестом M2-PK от возраста. Для возрастной группы 50–59 лет процент пациентов с положительным

результатом составил 9,2%, для возрастной группы 60–69 лет – 12% и 70–79 лет – 16%. Диагностическая специфичность находилась на уровне 71–98%.

Полученные результаты показали полезность М2-РК-теста как быстрого, простого, неинвазивного метода скрининга КРП [38].

В 2016 году итальянские авторы опубликовали исследование, в котором сравнили анализ киназы М2-РК с тестом FIT. Всего было обследовано 1027 пациентов в возрасте 59–74 лет. Исследуемых лиц с одним положительным тестом приглашали на колоноскопию. В целом 572 из 1027 субъектов прошли оценку как FIT, так и М2-РК. Суммарные положительные результаты увеличились с 12,3 до 16,3% с добавлением теста М2-РК к FIT. В частности, оценка фекального М2-РК позволила выявить 18 FIT-отрицательных субъектов с новообразованиями, обнаруженными при колоноскопии. Одно исследование М2-РК имело более низкую чувствительность по сравнению с FIT. Авторы пришли к выводу, что анализ опухоли М2-РК не является надежной альтернативой FIT для скрининга КРП [39].

Метилированный ген SEPT9

Септины представляют собой группу белков-каркасов, которые обеспечивают структурную поддержку во время деления клеток [40]. Индивидуальные септины существуют в виде стабильных ядерных гетеромеров из шести-восьми субъединиц, а октамер содержит по две молекулы каждой из субъединиц SEPT2, SEPT6, SEPT7 и SEPT9 [41]. Было высказано предположение, что SEPT9 занимает терминальное положение в комплексе и играет ключевую роль в полимеризации субъединиц и стабилизации всего октамера [42]. Это также важно для окончательного разделения дочерних клеток во время цитокинеза [43]. Следовательно, цитокинез может быть серьезно затронут, если аномальный SEPT9 или его отсутствие экспрессируется, и это может быть ключевым фактором канцерогенеза КРП, когда промоторная область гена SEPT9 гиперметилирована и транскрипция нарушена [44].

Гиперметилированная ДНК SEPT9 может быть обнаружена в ДНК опухоли, которая попала в кровотоки из всех анатомических участков кишечника [45]. Epi proColon® (также называемый анализом mSEPT9) был одобрен FDA для скрининга КРП в апреле 2016 года, это первый анализ крови, используемый для этой цели. Анализ mSEPT9 основан на качественном обнаружении с помощью ПЦР в реальном времени метилированного гена SEPT9, который присутствует в повышенных уровнях у пациентов при раке толстой кишки [46, 47]. В первоначальных ретроспективных исследованиях случай-контроль тест mSEPT9 показал большие перспективы с чувствительностью около 70% и специфичностью 90% для обнаружения КРП [45, 46]. Последующее проспективное исследование в бессимптомной когорте скрининга продемонстрировало более низкие показатели чувствительности 48% и специфичность 92% для КРП. Однако эта чувствительность снизилась до 35% для I стадии КРП и 11% для аденом (≥ 1), что почти полностью устранило его профилактическую роль [48]. В проспективном многоцентровом исследовании, в котором сравнивали SEPT9 с FIT, показали аналогичную чувствительность (68% против 73%), но заметно сниженную специфичность (73% против 97%).

Общая чувствительность для обнаружения КРП с помощью SEPT9 может превосходить FOBT, однако уступает чувствительности FIT [49].

Тем не менее данные свидетельствуют о том, что некоторые пациенты, которые не хотят проходить обычный скрининг, будут требовать определение ЦОК данными тестами. Исследование показало, что 97% испытуемых лиц, отказавшихся от колоноскопии, согласились на неинвазивный скрининговый тест, из них 83% выбрали анализ крови. Это демонстрирует, что предложение вариантов неинвазивного тестирования может значительно повысить комплаентность и участие в скрининге [50]. Анализ рентабельности, сравнивающий SEPT9, FOBT, FIT, ректороманоскопию и колоноскопию, показал, что, хотя использование SEPT9 оказалось рентабельным для скрининга по сравнению с отсутствием скрининга, оно было рентабельным по сравнению и с другими установленными методами анализа крови.

У некоторых авторов анализ крови SEPT9 вызывает опасения по поводу потенциального злоупотребления его, ведущего к неадекватному скринингу.

Фекальный лактоферрин

Лактоферрин впервые был выделен из человеческого молока, он выявляется во вторичных гранулах нейтрофилов, в эпителии и большинстве биологических жидкостей и секретов. Он способен связывать железо и проявлять пять различных типов энзиматической активности: ДНКазную, РНКазную, АТФазную, фосфатазную и гидролиз мальто-олигосахарида. Лактоферрин играет важную роль в иммунной защите, помогая в борьбе с инфекциями. Он является натуральным антибактериальным, противогрибковым и противовирусным белком, антиоксидантом, обладает иммуномодулирующими свойствами. Более того, лактоферрин способствует нормальному функционированию желудочно-кишечного тракта, поддерживая микробаланс кишечной флоры. Лактоферрин секретируется в плазму нейтрофилами, т. е. это белок острой фазы воспаления, который высвобождается из лейкоцитов, присутствующих в кале. Белок стойкий к действию протеолитических ферментов. Главная причина появления нейтрофилов в кале пациентов – это хронический воспалительный процесс толстого кишечника. При этом показатели фекального лактоферрина возрастают в десятки и/или сотни раз, поэтому тест является очень чувствительным и специфичным при данной патологии. Таким образом, ряд авторов предложили исследование лактоферрина в кале совместно с анализом фекалий на скрытую кровь для скрининга предраковых заболеваний толстой кишки [51].

В 2011 г. Михайлова Е.И. и Филипенко Н.В. из Гомельского государственного медицинского университета представили данные о проведенном исследовании, целью которого была оценка эффективности использования фекального лактоферрина в сравнении с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале в выявлении КРП на разных стадиях его развития. Установлено, что в неинвазивной диагностике колоректального рака на I–II стадиях заболевания фекальный лактоферрин обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,936 \pm 0,0349$ и не отличался от иммунохимического теста на скрытую кровь в кале (FIT) ($0,939 \pm 0,0342$, $p=0,95$). Маркер не имел

статистических различий при сравнении этого показателя у пациентов со злокачественными опухолями на I–II стадиях и III–IV стадиях развития ($p=0,67$). Чувствительность фекального лактоферрина для КРР всех стадий составила 74,07% (95% ДИ: 53,7–96,8) против 77,08% (95% ДИ: 69,6–98,5) для FIT, специфичность 90,14 (95% ДИ: 80,7–95,9) против 95,77% (95% ДИ: 88,1–99,1) соответственно. Фекальный лактоферрин в диагностике КРР не имел достоверных статистических различий в специфичности по сравнению с FIT ($p=0,33$) [52].

Ученые из Японии во главе с Ichiro Hirata и Masahiro Hoshimoto также доказывают пользу использования фекального лактоферрина при диагностике колоректальных заболеваний. В исследование входили 872 испытуемых, всем пациентам проводили тест на фекальный лактоферрин (ФК) с последующей колоноскопией. Из 872 пациентов у 554 обнаружили колоректальную патологию. ФК был положительным у 18 (50%) из 36 пациентов с КРР, 25 (15,9%) из 157 с колоректальными полипами (более 0,5 см), 29 (46,8%) из 62 с язвенным колитом и 25 (62,5%) из 40 с болезнью Крона. Авторы пришли к выводу, что тест на фекальный лактоферрин полезен для обнаружения всех колоректальных заболеваний [53].

На сегодняшний день анализ на фекальный лактоферрин можно сдать во многих частных диагностических центрах.

Исследование бактериальной флоры в фекалиях

Ряд авторов предполагают участие бактериальной флоры в развитии КРР. Огромное развитие метагеномики – изучение генетического материала микроорганизмов, живущих в организме человека (микробиома), – позволило охарактеризовать правильный состав микрофлоры и таким образом выявить изменения в конкретных болезнях. Нуклеотидное секвенирование переменных областей V1–V3 бактериального гена 16S рРНК стало стандартным методом идентификации бактериальных популяций. У каждого вида есть уникальная последовательность этого гена. Однако внутри области этого гена находятся высококонсервативные области, которые можно использовать для умножения выбранных областей гена 16S рРНК с помощью ПЦР, чтобы затем определить последовательность полученного продукта ПЦР. Указанная последовательность сравнивается с базой данных последовательностей, что позволяет идентифицировать микроорганизм [54].

Кишечная флора присутствует в 90% абсолютных анаэробов, представленных продуцентами летучих жирных кислот (*Bacteroides*, *Eubacterium*) и молочной кислоты (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*). Вспомогательная микрофлора – это факультативные анаэробные бактерии – кишечная палочка, энтерококк. Небольшой процент составляют бактерии, такие как *Clostridium*, *Proteus*, гранулы и псевдомонады. Кишечные симбиотические бактерии повышают стабильность кишечника и подавляют колонизацию кишечника патогеном. Также становится ясно, что дисбактериоз кишечника играет ключевую роль в канцерогенезе [55].

У пациентов с КРР микробиота кишечника отличается от микробиоты здоровых людей. В исследовании 2013 года, проведенном в трех крупных больницах Вашингтона, США, на группе из 141 пациента, у 47 из которых был подтвержденный рак толстой кишки, и в контрольной группе из 94 испытуемых, не страдающих заболеваниями, был

проведен анализ гена 16S рРНК фекальных микроорганизмов. Было доказано, что пациенты с КРР имеют менее дифференцированные кишечные микробы, чем контрольная группа. У пациентов с КРР было повышенное присутствие бактерий, вызывающих воспаление типа *Bacteroides* (16,2% против 9,9%), *Fusobacterium* (31,9% против 11,7%) и гораздо меньше бактерий *Clostridium* или *Cryptococcus* (68,6% против 77,8%), чем в контрольной группе [55]. В онкогенезе большое значение имеет группа *Streptococcus bovis*. Эти бактерии могут способствовать пролиферации клеток и препятствовать апоптозу опухолевых клеток, вызывая выработку провоспалительных цитокинов. Другими бактериями, связанными с КРР, являются *Helicobacter pylori* и генотоксическая *Escherichia coli*, которые присутствуют как в слизистой оболочке опухоли толстой кишки, так и в нормальной ткани у пациентов с КРР [56]. В 2012 году в Северной Америке провели исследование, доказывающее участие и других бактерий в патогенезе КРР, таких как *Fusobacterium nucleatum*. Это грамотрицательная анаэробная бактерия, которая обнаруживается в частях полости рта и пищеварительного тракта и присутствие которой ведет к возникновению многих заболеваний: от аппендицита до воспалительного заболевания всего кишечника. Эта бактерия может способствовать развитию рака толстой кишки, вторгаясь в слизистую оболочку и вызывая местное воспаление и повышенную экспрессию цитокинов, что приводит к КРР. Новые данные, опубликованные Zaskular et al., подтверждают данную гипотезу, что расширенный анализ фекального микробиома человека, который возникает при переходе от аденомы к карциноме толстой кишки, можно использовать для скрининга КРР. Европейскими исследователями присутствие бактерии *F. nucleatum* в кале человека идентифицировано как новый фактор риска прогрессирования аденомы в КРР [57].

Изучение микробиома человека в зависимости от возраста, расы / этнической принадлежности и различных стадий опухоли может помочь создать быстрый и надежный скрининг-тест, направленный на диагностику колоректального рака.

Результаты собственного пилотного проекта

Проанализировав эпидемиологическую ситуацию в Республике Беларусь и изучив данные мировой литературы, в рамках пилотного проекта с 2014 г. проводится разработка алгоритма и внедрение скрининга КРР, целью которого является повышение эффективности выявления ранних форм колоректального рака и предопухолевых заболеваний (полипов). Объектом исследования явились мужчины и женщины от 45 до 70 лет без серьезной сопутствующей патологии. Основная целевая группа 50–70 лет – т. н. основная группа испытуемых, кроме того, в исследование включена дополнительная группа лиц 45–49 лет.

Предложено сочетание тотальной видеокколоноскопии (ВКС) и FIT, при этом ВКС продемонстрировала наибольшую эффективность в скрининговых программах, в первую очередь за счет высокой чувствительности обоих методов, а также возможности выявления и одновременно удаления полипов толстой кишки при ВКС. Применение предлагаемого метода позволяет повысить эффективность выявления ранних форм

KPP и предопухолевых заболеваний (полипов), а также снизить частоту развития KPP за счет выявления аденоматозных полипов и их удаления. Схема исследования и тактика ведения пациентов в зависимости от комбинаций результатов исследования представлена на рисунке.

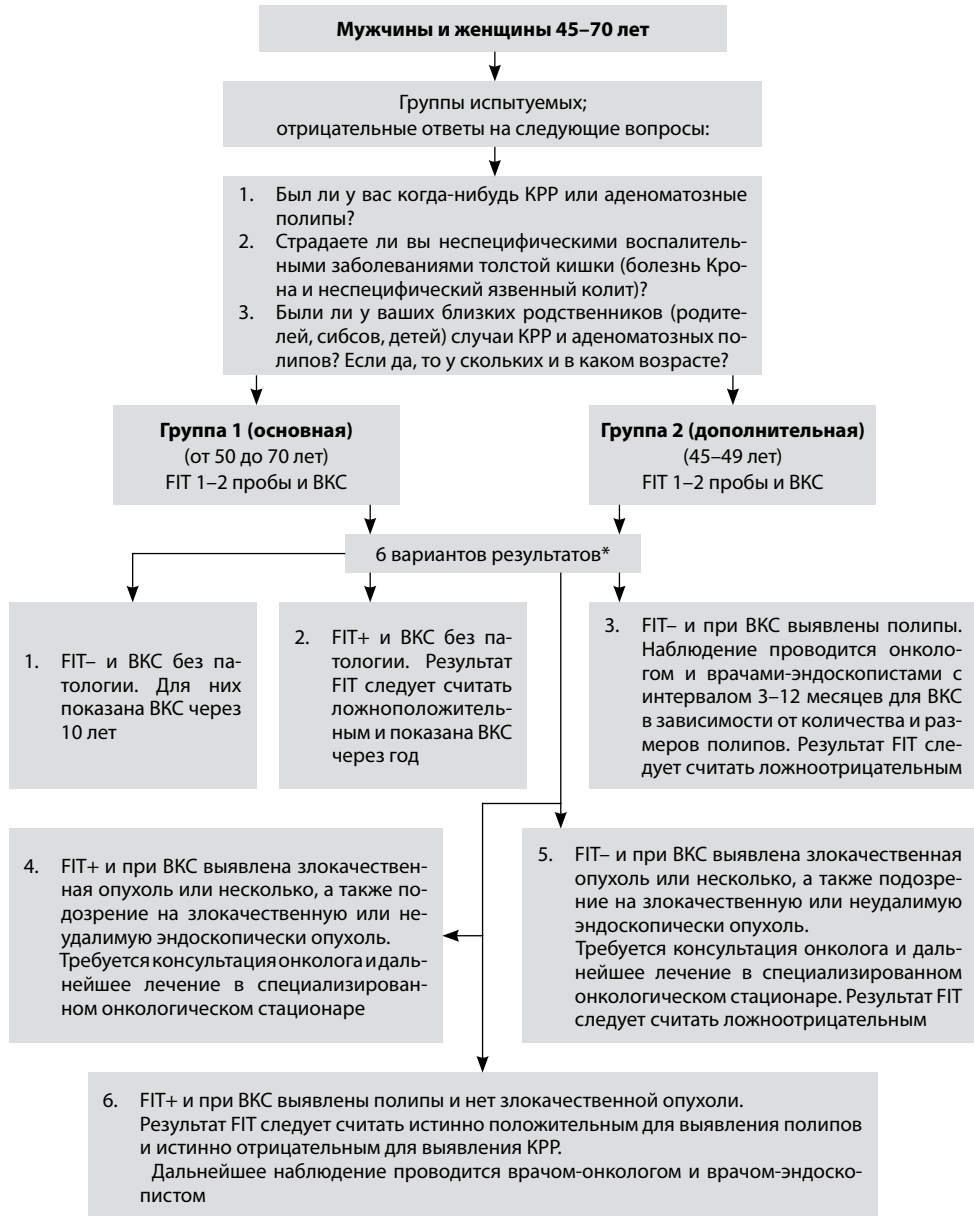


Схема исследования и тактика ведения в зависимости от комбинаций результатов исследования

Scheme of the study and management tactics depending on combinations of study results

С начала НИОК(Т)Р скринингу подлежало 1933 участника в возрасте от 45 до 70 лет. В рамках программы скрининга на данном этапе проведено 602 колоноскопии. Охват скринингом составил за 5 лет 31,1%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет – 62,2%.

Всем 602 участникам скрининговой программы, которым выполнено ВКС, удалены все выявленные полипы в 100% случаев, т. е. у этих людей не разовьется КРР в течение последующих 10 лет.

Вследствие выявления аденоматозных полипов, опасных для малигнизации (более 0,6 см), и их удаления доля предотвращенных случаев КРР в обеих группах составила 8,8% случаев.

Аденоматозные полипы, опасные для малигнизации ($\geq 0,6$ см), в разных отделах толстой кишки встречались с одинаковой частотой, и эти факторы не повлияли на положительный результат FIT.

Оценка иммунохимического теста на скрытую кровь в кале (FIT) в зависимости от размеров полипов (до 0,6 см; $\geq 0,6$ см < 1,0 см; $\geq 1,0$ см) у испытуемых лиц представлена в таблице.

Чувствительность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале (FIT) в зависимости от размеров полипов у испытуемых лиц (до 0,6 см; $\geq 0,6$ см < 1,0 см; $\geq 1,0$ см)

Sensitivity of the fecal occult blood immunochemical test (FIT) depending on the size of the polyps in the test subjects (up to 0,6 cm; $\geq 0,6$ cm < 1,0 cm; $\geq 1,0$ cm)

Результаты	Количество		
	оба пола	мужчины	женщины
Истинно положительный FIT+ ВКС+:	39	18 (46,2%)	21 (53,8%)
45–49 лет	5 (12,8%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)
До 0,6 см	4 (80,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)
От 0,6 до 1,0 см	1 (20,0%)	0	1 (100%)
Более 1,0 см	–	–	–
От 50 до 70 лет	34 (87,2%)	15 (44,1%)	19 (55,9%)
До 0,6 см	30 (88,2%)	12 (40,0%)	18 (60,0%)
От 0,6 до 1,0 см	3 (8,8%)	3 (100%)	0
Более 1,0 см	1 (2,9%)	0	1 (100%)
Ложноотрицательный FIT– ВКС+:	293	125 (42,7%)	168 (57,3%)
45–49 лет	47 (16,0%)	22 (46,8%)	25 (53,2%)
До 0,6 см	44 (93,6%)	21 (47,7%)	23 (52,3%)
От 0,6 до 1,0 см	3 (6,4%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Более 1,0 см	–	–	–
От 50 до 70 лет	246	103 (41,9%)	143 (58,1%)
До 0,6 см	226 (91,9%)	98 (43,4%)	128 (56,6%)
От 0,6 до 1,0 см	14 (6,2%)	3 (21,4%)	9 (64,3%)
Более 1,0 см	6 (2,4%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Истинно отрицательный FIT– ВКС–:	255	66 (25,9%)	189 (74,1%)
45–49 лет	66 (25,9%)	14 (21,2%)	52 (78,8%)
От 50 до 70 лет	189 (74,1%)	52 (27,5%)	137 (72,5%)
Ложноположительный FIT+ ВКС–:	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)
45–49 лет	4 (26,7%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
От 50 до 70 лет	11 (73,3 %)	5 (45,5%)	6 (54,5%)

Оценена диагностическая значимость иммунохимического теста на скрытую кровь в кале (FIT) в выявлении доброкачественных новообразований (полипов):

FIT-тест для обеих групп пациентов (45–70 лет):

Диагностическая чувствительность (ДЧ) – 11,7%.

Диагностическая специфичность (ДС) – 94,4%.

Диагностическая эффективность (ДЭ) – 48,8%.

Предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) – 72,2%.

Предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 46,5%.

FIT-тест для группы пациентов 45–49 лет:

Диагностическая чувствительность – 9,6%.

Диагностическая специфичность – 94,3%.

Диагностическая эффективность – 58,2%.

Предсказательная ценность положительного результата – 55,6%.

Предсказательная ценность отрицательного результата – 58,4%.

FIT-тест для группы пациентов от 50 до 70 лет:

Диагностическая чувствительность – 12,1%.

Диагностическая специфичность – 94,5%.

Диагностическая эффективность – 46,5%.

Предсказательная ценность положительного результата – 75,6%.

Предсказательная ценность отрицательного результата – 43,4%.

FIT-тест для группы пациентов от 50 до 70 лет (мужчины):

Диагностическая чувствительность – 12,7%.

Диагностическая специфичность – 91,2%.

Диагностическая эффективность – 38,3%.

Предсказательная ценность положительного результата – 75,0%.

Предсказательная ценность отрицательного результата – 33,5%.

FIT-тест для группы пациентов от 50 до 70 лет (женщины):

Диагностическая чувствительность – 11,7%.

Диагностическая специфичность – 95,8%.

Диагностическая эффективность – 51,1%.

Предсказательная ценность положительного результата – 76,0%.

Предсказательная ценность отрицательного результата – 48,9%.

FIT-тест для группы пациентов 45–70 лет в отношении аденоматозных полипов более 0,6 см:

Диагностическая чувствительность – 15,1%.

Диагностическая специфичность – 85,2%.

Диагностическая эффективность – 67,9%.

Предсказательная ценность положительного результата – 25%.

Предсказательная ценность отрицательного результата – 75,4%.

Анализ полученных результатов свидетельствует о низкой ДЧ теста FIT в диагностике всех полипов (11,7%), ДС теста составила 94,4%. ДЧ теста FIT в диагностике аденоматозных полипов более 0,6 см составила 15,1%, ДС – 85,2%.

В гистологической структуре удаленных полипов оценивались аденоматозные, зубчатые и гиперпластические полипы. Среди полипов более 0,6 см положительных для FIT не было гиперпластических. В то же время одиночные зубчатые полипы, которые рассматриваются как опасные для малигнизации, методом FIT выявлены не были.

В группе пациентов 50–70 лет скринингу подлежало 1393 участника, из них 480 пациентам выполнена колоноскопия. Охват скринингом составил за 5 лет 34,4%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет – 68,9%.

При проведении разработанного алгоритма скрининга и профилактики КРР установлено 3 (0,63%) случая колоректального рака. Эти пациенты относились к возрастной группе 50–70 лет. Случаи КРР распределены согласно клинической классификации КРР по системе TNM (7-е издание, 2009 г.). При этом 2 случая КРР в стадии 0 (TisN0M0) и 1 случай во IIa стадии (T3N0M0) (ранний рак). Двое пациентов, которым установлен диагноз КРР в стадии 0 (TisN0M0), излечены при скрининговой ВКС. Пациенту, которому был установлен диагноз КРР IIa стадии (T3N0M0), выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки. За данными пациентами проводится дальнейшее наблюдение, в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018 г. «Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

В группе 45–49 лет скринингу подлежало 540 участников, из них 122 пациентам выполнена видеоколоноскопия. Охват скринингом составил за 5 лет 22,5%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет – 45,1%. В ходе скрининга в данной группе КРР не выявлен.

Анализируя результативность метода FIT в диагностике КРР, следует отметить что ДС теста составила 93,6% при крайне низкой ДЧ теста – (33,3%) в отношении всех выявленных при скрининге случаев КРР. Положительной была только одна проба FIT из шести.

Неинвазивный рак (стадия 0) методом FIT выявлен не был в двух случаях. Данные результаты свидетельствуют о низкой диагностической эффективности метода FIT в диагностике потенциально опасных для малигнизации полипов и КРР, что свидетельствует о необходимости постепенного отказа от применения FIT-теста в пользу ВКС.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости КРР в группе скрининга составил 625,0/100 000, в то время как искомый показатель в Республике Беларусь составляет 109,6/100 000 для населения в возрасте 50–70 лет (т. е. увеличение заболеваемости в группе скрининга составило 5,7 раза).

На основании анализа полученных данных в качестве скрининга КРР в Республике Беларусь предлагается использовать видеоколоноскопию у мужчин и женщин 45–70 лет.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на различные методы, предлагаемые для скрининга КРР, население по-прежнему недостаточно использует его. Показатели скрининга существенно не увеличились с 2010 г. Несколько сложных факторов влияют на участие пациентов и устойчивую приверженность лечению. Препятствия на пути к скринингу включают в себя высокую стоимость, отсутствие надлежащего образования в отношении КРР, недооценку пользы скрининга, чувство фатализма или просто страх перед скрининговыми тестами.

Для достижения качественных целей в первую очередь всему населению планеты надо осознать, 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 профилактики КРП.

По данным проведенного исследования в Республике Беларусь наиболее эффективным методом скрининга КРП является ВКС. Применение значительно менее эффективного FIT-теста возможно при отказе или невозможности организации проведения тотальной колоноскопии под анестезией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Cancer Society (2011) *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011–2013*. Atlanta, GA: American Cancer Society.
2. American Cancer Society (2015) *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta, GA: American Cancer Society.
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2016) *Colon and Rectum Cancer*. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect>
4. Levin B, Lieberman D.A., McFarland B. (2008) American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Cancer. J. Clin.*, vol. 58, no 3, pp. 130–160.
5. Schreuders B.H., Grobbee E.J., Spaander M.C.W. (2016) Advances in FECAL tests for colorectal cancer screening. *Curr. Treat Options Gast.*, vol. 14, pp. 152–62.
6. Allison J.E., Sakoda L.C., Levin T.R. (2007) Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no 19, pp. 1462–1470.
7. Shaikat A., Mongin S.J., Geisser M.S. (2013) Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no 12, pp. 1106–1114.
8. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. (1996) A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no 3, pp. 155–159.
9. Shapiro J.A., Bobo J.K., Church T.R. (2017) A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. *Am. J. Gast.*, vol. 112, no 11, pp. 1728–1735.
10. Smith A., Young G.P., Cole S.R., Bampton P. (2006) Comparison of a brush sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*, vol. 107, no 9, pp. 2152–2159.
11. Allison J.E., Feldman R., Tekawa I.S. (1990) Hemocult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value: long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann. Intern. Med.*, vol. 112, pp. 328–333.
12. Ahlquist D.A., Wiedend H.S., Moertel C.G. (1993) Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemocult and HemoQuant tests. *JAMA*, vol. 269, pp. 1262–1267.
13. Vu H.T., Burke C.A. (2010) Advances in colorectal cancer screening. *Medicine after graduation*, vol. 19.
14. Allison J.E., Tekawa I.S., Irene S., Ransom L.J. (1996) A Comparison of Fecal Occult-Blood Tests for Colorectal Cancer Screening. *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, pp. 155–160. doi: 10.1056/NEJM199601183340304
15. Ahlquist D.A., Sargent D.J., Loprinzi C.L. (2008) Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann. Intern. Med.*, vol. 149, no 7, pp. 441–50. PMID: 18838724
16. Goede S.L., Rabeneck L., Ballegoijen M. (2017) Harms, benefits and costs of fecal immunochemical testing versus guaiac fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *PLoS One*, vol. 12, no 3. doi: 10.1371/journal.pone.0172864.
17. Lieberman D. (2009) Colon cancer screening and surveillance controversies. *Curr. Opin. Gastr.*, vol. 25, no 5, pp. 422–427. PMID: 19465849. doi: 10.1097/MOG.0b013e32832d1e2a.
18. Nikonov E.L. (2018) Fecal Tests in Colorectal Cancer Screening Programs. *Doctor.Ru.*, vol. 3, no 147, pp. 16–22.
19. Narayanan V., Peppelenbosch M.P., Konstantinov S.R. (2014) Human fecal microbiome-based biomarkers for colorectal cancer. *Cancer Prev. Res.*, vol. 7, pp. 1108–11.
20. Smith A., Young G.P., Cole S.R. (2006) Comparison of a brush sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*, vol. 107, pp. 2152–2159.
21. Van Rossum L.G., van Rijn A.F., Laheij R.J. (2008) Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer in screening population. *Gastroenterology*, vol. 135, pp. 82–90.
22. Mousavinezhad M., Majdzadeh R., Sari A.A. (2016) The effectiveness of FOBT vs. FIT: a meta-analysis on colorectal cancer screening test. *Med. J. Islam Repub. Iran.*, vol. 30, pp. 366.
23. (2010) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review. *CADTH Technol. Overv.*, vol. 1, no 3, pp. 0117.
24. Whitlock E.P., Lin J.S., Liles E. (2008) Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. *Ann. Intern. Med.*, vol. 149, no 9, pp. 638–658.
25. de Wijkerslooth T.R., Stoop E.M., Bossuyt P.M. (2012) Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am. J. Gastr.*, vol. 107, no 10, pp. 1570–1578.
26. Lee J.K., Liles E.G., Bent S., Levin T.R. (2014) Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, vol. 160, no 3, pp. 171.
27. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B. (2008) Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastr.*, vol. 134, no 5, pp. 1570–1595.

28. Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. (2014) Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World. J. Gastr.*, vol. 20, no 22, pp. 6786–6808.
29. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. (2014) Multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening. *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no 14, pp. 1287–1297.
30. Butrovich G.M., Mirlina E.D., Grozov R.V. (2014) PCR analysis of fecal DNA for screening for colorectal cancer. *Scientific notes of SPbGMU. I.P. Pavlov*, vol. 21, no 4, pp. 58–59.
31. Boynton K.A., Summerhayes I.C., Ahlquist D.A., Shuber A.P. (2003) DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. *Clin. Chem.*, vol. 49, no 7, pp. 1058–65. PMID: 12816901.
32. Ahlquist D.A., Sargent D.J., Loprinzi C.L. (2008) Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann. Intern. Med.*, vol. 49, pp. 441–450.
33. Schreuders B.H., Grobbee E.J., Spaander MC. W., Kuipers E.J. (2016) Advances in fecal tests for colorectal cancer screening. *Curr. Treat. Options Gastr.*, vol. 14, pp. 152–162.
34. Berger B.M., Levin B., Hilsden R.J. (2016) Multitarget stool DNA for colorectal cancer screening: A review and commentary on the United States Preventive Services Draft Guidelines. *W. J. Gastr. Oncol.*, vol. 8, pp. 450–458.
35. Ahn J., Sinha R., Pei Z. (2013) Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 05, pp. 1907–1911.
36. El Zoghbi M., Cummings L.C. (2016) New era of colorectal cancer screening. *W. J. Gastr. Endosc.*, vol. 8, pp. 252–258.
37. Hard P.D., Schlierbach P., Toepfer M. (2005) Fecal levels of tumor pyruvate kinase (Tumor M2-PK): sensitivity, specificity and correlation with tumor advancement in colorectal cancer. *NCRI Cancer Conf.* Birmingham, United Kingdom. Oct. 2–5.
38. Tonus K., Neupert G., Witzel K. (2009) Screening for the presence of M2 pyruvate kinase in the stool in patients with invasive and pre-invasive colorectal cancer: estimated specificity of the method and the results obtained in a group of 4,854 volunteers as a function of age. *Nowot. J. Oncol.*, vol. 59, pp. 75–81.
39. Caviglia G.P., Cabianca L., Fagoonee S., Gili F.M. (2016) Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. M2-type pyruvate kinase. *Biochem. Med.*, vol. 26, pp. 114–120.
40. Longtine M.S., DeMarini D.J., Valencik M.L. (1996) The septins: roles in cytokinesis and other processes. *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 8, pp. 106–119.
41. Sellin M.E., Sandblad L., Stenmark S., Gullberg M. (2011) Deciphering the rules governing assembly order of mammalian septin complexes. *Mol. Biol. Cell.*, vol. 22, pp. 3152–3164.
42. Kim M.S., Froese C.D., Estey M.P., Trimble W.S. (2011) SEPT9 occupies the terminal positions in septin octamers and mediates polymerization dependent functions in abscission. *J. Cell Biol.*, vol. 195, pp. 815–826.
43. Estey M.P., Di Ciano-Oliveira C., Froese C.D. (2010) Distinct roles of septins in cytokinesis: SEPT9 mediates midbody abscission. *J. Cell Biol.*, vol. 191, pp. 741–749.
44. Song L., Li Y. (2015) Methylated Sept9 Gene is a Sensitive Biomarker for all Stages of Colorectal Cancer. *Colorec. Cancer.*, vol. pp. 1–7.
45. deVos T., Tetzner R., Model F. (2009) Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin. Chem.*, vol. 55, pp. 1337–1346.
46. Grützmann R., Molnar B., Pilarsky C. (2008) Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One.*, vol. pp. 3759.
47. Lofton-Day C., Model F., Devos T. (2008) DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin. Chem.*, vol. 54, pp. 414–423.
48. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C. (2014) Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut.*, vol. 63, pp. 317–325.
49. Johnson D.A., Barclay R.L., Mergener K. (2014) Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study. *PLoS One.*, vol. 9, pp. 982–983.
50. Adler A., Geiger S., Keil A. (2014) Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool-based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastr.*, vol. 4. P183.
51. Baker H.M., Anderson B.F., Kidd R.D. (2000) Lactoferrin three-dimensional structure: a framework for interpreting function. In *Lactoferrin: Structure, Function and Application. Elsevier Science.*, pp. 3–15.
52. Mikhaylova E.I., Shulyak Zh.V. (2015) Predicting the nomological form of the most common organic intestinal pathology using fecal lactoferrin and immunochemical fecal occult blood test. *Coloproctology*, vol. 1, no 51, pp. 127–8.
53. Ichiro H., Masahiro H., Osamu S. (2007) Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases. *W. J. of Gastr.*, vol. 13, no 10, pp. 1569–1574. doi: 10.3748/wjg.v13.i10.1569.
54. Ahn J., Sinha R., Pei Z. (2013) Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 105, pp. 1907–11.
55. Flanagan L., Schmid J., Ebert M. (2004) Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, vol. 33, pp. 1381–90.
56. Narayanan V., Peppelenbosch M.P., Konstantinov S.R. (2014) Human fecal microbiome-based biomarkers for colorectal cancer. *Cancer.*, vol. 7, pp. 1108–1111.
57. Chaber A., Chaber-Ciopińska A. (2018) Screening for colorectal cancer – the latest recommendations of MSTF 2017. *Medicine*, vol. 6.

Подана/Submitted: 04.06.2021

Принята/Accepted: 10.06.2021

Контакты/Contacts: felixerzinkiani@gmail.com