

Раздел – онкология

Скрининг колоректального рака: прошлое, настоящее, будущее

Солодкий В.А., Станоевич У., Боженко В.К., Захаренко М.В., Гончаров С.В., Крашихина Т.В., Рагимов В.А., Гребенкин Е.Н.

ФГБУ "Российский научный центр Рентгенорадиологии" Минздрава России, Москва 117997, ул. Профсоюзная, 86

Сведения об авторах

Солодкий Владимир Алексеевич – академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 9556-6556

Станоевич Углеша – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 8988-3420

Боженко Владимир Константинович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 8380-6617

Захаренко Маргарита Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 8343-5062

Гочаров Сергей Владимирович – заведующий 3-им хирургическим отделением ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 2722-7264

Крашихина Татьяна Валерьевна – аспирант ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 4102-2182

Рагимов Вадим Абдурагимович – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 8984-9543

Гребенкин Егор Николаевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. SPIN-код автора: 2346-3010

Контактное лицо

Станоевич Углеша, e-mail: 8158791@gmail.com

Резюме

В статье рассмотрена эволюция первичной диагностики колоректального рака (КРР): от рентгенологического метода – к эндоскопии и исследованию кала на скрытую кровь, а затем к молекулярно-генетическому исследованию колоноцитов: обнаружению опухолевых специфических модификаций ДНК и оценке экспрессии генов на основании определения их мРНК в клетках слизистой оболочки толстой кишки. В качестве примера приведены результаты собственных исследований авторов, отражающих возможность выявления доморфологических стадий канцерогенеза в органе, на основании определения профиля экспрессии ряда генов в слизистой оболочке толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста больных с гистологически верифицированным КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, ранняя диагностика, морфологически неизменённая слизистая толстой кишки, профиль экспрессии генов

Colorectal cancer screening: past, present and future

Solodkiy V.A., Stanoevich U., Bozhenko V.K., Zakharenko M.V. Goncharov S.V., Krashikhina T.V., Ragimov V.A., Grebenkin E.N.

Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), Moscow 117997, Profsoyuznaya, 86

Authors

Solodky V.A. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Stanoevich U. – MD, leading researcher of the Research Department of Surgery and Surgical Technologies of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Bozhenko V.K. – MD, Professor, Head of the Department of Molecular Biology and Experimental Tumor Therapy of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Zakharenko M.V. – researcher of the Laboratory of Immunology, Oncocytology and Cell Therapy in Oncology of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Goncharov S.V. – PhD, Head of the Third Surgical Department of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Krashikhina T.V. – PhD student of the the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ragimov V.A. – junior researcher of the Research Department of Surgery and Surgical Technologies of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Grebenkin E.N. – PhD, researcher of the Research Department of Surgery and Surgical Technologies of the FSBI "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Summary

The article considers the evolution of primary diagnosis of colorectal cancer (CRC): from x-ray method – to endoscopy and examination of feces for hidden blood, and then to molecular genetic studies of colonocytes, i.e., detection of tumor-specific DNA modifications and evaluation of gene expression based on the determination of their mRNA in cells of the colon mucosa. As an example, we presented the results of our own research, reflecting the possibility of detecting the pre-morphological stages of carcinogenesis in the organ, based on the determination of the expression profile of a number of genes in the colon mucosa without morphological signs of tumor growth in patients with histologically verified CRR.

Keywords: colorectal cancer, screening, early diagnosis, morphologically unchanged colon mucosa, gene expression profile

Введение

Принимая во внимание социальный и экономический урон, наносимый поздней диагностикой злокачественных новообразований толстой кишки, в первую очередь, ненаследственной аденокарциномой, предотвращение новых случаев, как и выявление колоректального рака (КРР) на ранних стадиях, является одной из приоритетных задач мирового и национального здравоохранения.

Осознание необходимости превентивной диагностики предраковых заболеваний толстой кишки пришло в практическое здравоохранение не сразу. Фундаментальной предтечей явилась разработка понятия «предрак» с позиций общей патологии и его детальная морфологическая характеристика, начиная с 40х – 50х годов 20-ого века [1].

С момента открытия рентгеновского излучения лучевая диагностика прочно занимала первое место в выявлении как онкологических, так и неонкологических заболеваний толстой кишки. Однако сравнительно большое количество ложно-отрицательных результатов в диагностике полипов и ранних стадий КРР нередко приводило к необходимости проведения колотомии и осмотра слизистой оболочки во время оперативного вмешательства [2]. Данная особенность заставляла исследователей вести поиск других возможностей безопасного осмотра всех отделов толстой кишки.

Несмотря на то, что первый аппарат для осмотра прямой кишки был создан еще в 1806 г. австрийским врачом Филиппом Боззини (который так и не был применен у человека) [3] и множество разработок в данном направлении, осмотреть толстую кишку на всем протяжении удалось только после появления волокно-оптических технологий, обеспечивающих проведение пучка света по непрямолинейной траектории. Это произошло в 1964 г., когда Н. Watanabe и соавторы в сотрудничестве с фирмой "Machida" (Япония), на основании уже существующих фиброгастроскопов, разработали первую модель фиброколоноскопа, с помощью которого стала возможна визуальная оценка толстой кишки выше пределов достижимости жесткого ректосигмоидоскопа. В последующем этими и другими авторами созданы усовершенствованные модели первого колоноскопа [4].

Однако только осмотр слизистой оболочки толстой кишки не в полной мере устраивал врачей, и двумя годами позже в 1966 г. Н. Niwa с соавторами сообщили о первых результатах использования нового фиброколоноскопа. Данная модель обеспечивала хороший обзор, позволяла брать материал для гистологического и цитологического исследования, фотографировать результаты [5].

В итоге, с 60 – 70-х годов 20-го века эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта начинает активно внедряться в рутинную клиническую практику с лечебно-диагностической целью, но на тот момент «профилактическая» колоноскопия как массовое скрининговое мероприятие не обсуждалась [4, 5].

В то же время с развитием гибкой эндоскопии в практическом здравоохранении появилась возможность визуализации и динамического наблюдения за развитием различных заболеваний толстой кишки и, как результат было четко определено понятие «предрак» с клинико-морфологических позиций.

На современном этапе развития медицинской науки выделены две основные группы заболеваний или состояний, которые рассматриваются «предраком» – наследственные и ненаследственные.

При наследственных предрасполагающих патологиях полностью разработаны скрининговые профилактические и лечебные мероприятия, обозначенные в соответствующих национальных клинических рекомендациях. Однако при ненаследственном КРР группы риска детально не определены и, согласно современным представлениям о предрасполагающих факторах, население старше 50 лет должно подвергаться обязательному скринингу. При этом большинство исследователей указывает, что до 30% ненаследственного КРР имеет, по-видимому, генетическую основу, которая в настоящее время еще не уточнена [6 – 8].

Активный поиск предраковых заболеваний толстой кишки (аденоматозные полипы и хронические воспалительные заболевания) у лиц без отягощенного семейного онкологического анамнеза требует больших затрат ввиду необходимости широкого охвата населения. Несмотря на широкое внедрение эндоскопического исследования органов желудочно-кишечного тракта с лечебно-диагностической целью, кратная пяти или десяти годам, массовая колоноскопия, начиная с возраста 45 – 50 лет, остается непосильным скрининговым мероприятием даже для стран высоким уровнем экономического развития. При этом необходимо учитывать, что риск перфорации толстой кишки колеблется около 0,1 – 0,2% и увеличивается при применении внутривенной анестезии. Таким образом, несмотря на самую высокую точность и специфичность данного метода в выявлении предраковых заболеваний толстой кишки, а также КРР на ранних стадиях, колоноскопия в большинстве

стран рекомендуется к применению как метод утоняющей диагностики или в скрининговых программах не чаще чем 1 раз в пять или 10 лет.

Параллельно с развитием эндоскопии внимание исследователей направлено на разработку неинвазивных тестов, которые могли бы ответить на вопросы диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний толстой кишки, особенно, диагностики полипов и злокачественных опухолей на ранних стадиях. Первым среди таких тестов явилось определение скрытой крови в стуле (fecal occult blood test - FOBТ). Несмотря на длительность использования и широкую распространенность в мире, чувствительность метода составляет всего 50 – 60% при однократном выполнении. В то же время она может достигать 90%, если исследование проводить один раз в 1 – 2 года в течение длительного периода времени [8 – 10]. Таким образом, начиная с 90-ых годов прошлого века в литературе появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о снижении летальности при КРР на 20 – 35% в группах пациентов с регулярным применением FOBТ теста. Объяснение этому заключалось в значительном увеличении процента выявления ранних стадий КРР, что, в свою очередь, подразумевало максимально раннее начало лечения подобных пациентов [10].

С учетом низкой специфичности FOBТ разработан иммунохимический метод определения человеческого гемоглобина в кале (iFOBТ). Преимущество iFOBТ над FOBТ, заключается в том, что он не обнаруживает гемоглобин животных и частично переваренный гемоглобин человека из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что позволяет дифференцировать источник потери крови [11]. При обобщении результатов исследований чувствительность и специфичность данного теста колеблется в пределах 80 – 90% для КРР и 60 – 90% для других, клинически значимых неоплазий [12, 13]. Таким образом, существенного превосходства iFOBТ над FOBТ не выявлено. В то же время значительно большая стоимость иммунохимического исследования привела к тому, что оно практически не используется для массового скрининга КРР [13].

С целью улучшения скрининговых методов в настоящее время прилагаются значительные усилия для выявления специфических маркеров КРР в кале [14]. Данные ряда клинических исследований по определению ДНК-маркеров в образцах кала и крови указывают на их пригодность для ранней диагностики КРР, а развитие технологий постоянно повышает их чувствительность и специфичность в диагностике как доброкачественных предраковых заболеваний, так и КРР на ранней стадии [9, 15, 16].

Одним из самых перспективных направлений ранней диагностики КРР являются политаргетные ДНК-тесты. Увеличение количества исследуемых генов сопровождается повышением чувствительности и специфичности данных тест-систем. В то же время, если чувствительность обнаружения КРР при подобном тестировании составляет более 90%, то при обнаружении полипов с дисплазией высокой степени – не более 70%. Специфичность тестирования при использовании политаргетных ДНК-тестов колеблется в пределах 80 – 90% [17, 18].

Существенным недостатком данного метода является необходимость выявления «сверхмалого» количества ДНК «субстрата болезни» – поврежденных колоноцитов в кале на фоне многократно превышающего количества другого генетического материала и, прежде всего, микрофлоры кишечника. В то же время некоторые метаболиты, такие как соли желчных кислот, продукты распада гемоглобина и сложные полисахариды, которые в большом количестве содержатся в кале, могут выступать в качестве ингибиторов полимеразной цепной реакции, что необходимо постоянно преодолевать [19]. Безусловно, постоянное развитие технологий получения и обработки материала повышает его чувствительность и специфичность в диагностике как доброкачественных, так и злокачественных опухолей, но параллельно повышается и его стоимость, делая это исследование, с одной стороны, высокоэффективным методом диагностики КРР, с другой – весьма дорогостоящим и не подходящим для применения в качестве скринингового теста [20].

В настоящее время отсутствует единая унифицированная программа по ранней диагностике КРР, и в большинстве экономически развитых стран используются национальные алгоритмы. При этом подавляющее число исследователей отмечают необходимость разработки и внедрения новых методов скрининга, предусматривающих выявление молекулярных маркеров ранних (доморфологических) стадий опухолевого процесса [21].

С учетом фундаментальных данных об опухолевом процессе, сформированных в результате комплексного анализа и синтеза результатов исследований канцерогенеза середины и конца прошлого столетия, становится очевидной недостаточность изучения собственно опухоли и формирование программ скрининга на основании выявления только неопластического субстрата, к которым можно отнести выявление опухолевых клеток или крови в стуле или же поиск маркеров опухолевого роста в плазме крови. Подобный подход заведомо ставит исследователей в статус «догоняющего» и не может обеспечить основную цель – снижение заболеваемости КРР за счет лечения предраковых заболеваний [22, 23].

Таким образом, многие авторы считают, что к изучению процесса злокачественной трансформации тканей необходимо подходить с позиций системности развивающихся отклонений. Неопластический рост сопровождается изменением функции различных органов: в первую очередь нейроэндокринной и иммунной систем, которые, предположительно, могут происходить задолго до формирования морфологически выявляемой опухоли. Длительно воздействующие системные отклонения нейроэндокринной регуляции и иммунологического надзора в совокупности с локальными факторами, в том числе кишечной микробиотой, обеспечивают направленный отбор и дифференцировку клеток слизистой оболочки толстой кишки, отличающихся по протеомному профилю и экспрессии генов от нормы. Формируемые молекулярные особенности в течение длительного времени остаются недоступными не только эндоскопическому, но и

морфологическому методам исследования, а по ряду генов – и ДНК-тестированию ввиду отсутствия изменения нуклеотидных последовательностей [22 – 26].

Вышеперечисленные характеристики раннего канцерогенеза подтолкнули нас к проведению исследования слизистой оболочки толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста у пациентов с верифицированным КРР. Для этого мы исследовали уровни экспрессии 62 генов (Табл. 1) на основании определения их мРНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, в слизистой оболочке толстой кишки, удаленной от самой опухоли на расстояние не менее 15 см, у 129 пациентов с различными стадиями КРР. Группой сравнения явились образцы слизистой оболочки толстой кишки здоровых добровольцев без каких-либо онкологических заболеваний и другой патологии толстой кишки по данным колоноскопии. На первом этапе исследования проведен простой сравнительный анализ по уровню экспрессии каждого изучаемого гена в группах. Нами отмечено, что уровень экспрессии только 5 из 62 генов не отличают изучаемые группы между собой, что не позволяет характеризовать слизистую оболочку толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста у больных КРР («фоновая» слизистая оболочка») как нормальную, а уровень экспрессии генов как физиологический. Таким образом, «фоновая» слизистая оболочка не может использоваться в качестве контрольных образцов для оценки отличительных особенностей опухолевой ткани от нормальной. Выявленная особенность ставит под сомнение доминировавшую на протяжении последнего полувека трактовку различных морфологических и молекулярно-биологических данных, которая основывалась на поиске различий между «фоновой» слизистой оболочкой и первичной опухолью, а данные различия объяснялись нарастанием молекулярно-генетических событий в морфологическом субстрате опухоли, что позволяло продолжать поиски средств «подавления» повышенной пролиферации, ангиогенеза и т.д.

Таблица 1. Группы генов, включённых в исследование*

Группа (по доминирующей функции)	Гены
Апоптоз	<i>BCL2, BAX, BAG1, NDRG1, BIRC5 (SURVIVIN), TERT</i>
Пролиферация	<i>Ki-67, CCND1, CCNB1, PTEN, STK-15(AURKA), P16INK4A, P14ARF</i>
Транскрипция	<i>MYC, MYBL2</i>
Факторы роста	<i>VEGFa 121, VEGFa 165, VEGFa 189, SCUBE2, IGF-1, IGF-2, TGF-b</i>
Дифференцировка	<i>ESR, PGR, CYP19, C-erbB2, GRB7, CD45, CD56, CD68</i>
Многофункциональные гены	<i>CD56(N-CAM-1), LIF, LIFR</i>
Межклеточные взаимодействия	<i>MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP11, CTSL2, PAPPА</i>
Цитокины и факторы иммунного ответа	<i>IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12α, IL-15; COX-2, TNF-α, TLR-2, TLR-4, TLR-7, IFN-g, GNLY, HLA-G1, HLA-G5, LIF, LIFR, LGALS1, GATA3</i>
Референсные гены	<i>GUSB, B2M, HPRT</i>

*некоторые гены указаны более, чем в одной группе

Между тем, полученные молекулярно-генетические характеристики «фоновой» слизистой оболочки позволяют рассматривать ее как непосредственного участника системного процесса неопластической трансформации, играющего роль не только источника первичного рекрутирования генетически трансформированных клеток, но и активного динамического микроокружения морфологического опухолевого субстрата [26 – 28].

Далее мы проанализировали возможность идентификации образцов на основании определения профиля исследованных генов. Для этого мы использовали дискриминантный анализ, на основании которого, нам удалось с 99% вероятностью получить отличия «фоновой» слизистой оболочки толстой кишки у больных КРР и слизистой оболочки толстой кишки здоровых добровольцев. Результат представлен в таблице 2.

Таблица 2. Значение лямбды Уилкса и уровень статистической значимости для генов, включенных в уравнение дискриминантной функции для морфологически неизменной слизистой оболочки здоровых добровольцев и морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов КРР

Гены	Wilks'	p-level	Гены	Wilks'	p-level
<i>HLA-G1</i>	0,198571	0,000146	<i>KI67</i>	0,196100	0,000419
<i>IL6</i>	0,202955	0,000024	<i>VEGFA121</i>	0,193560	0,001265
<i>TNFα</i>	0,198909	0,000127	<i>CCNB1</i>	0,189477	0,007994
<i>NDRG1</i>	0,220122	0,000000	<i>IL8</i>	0,199422	0,000102
<i>CD68</i>	0,194927	0,000695	<i>COX-2</i>	0,189642	0,007404
<i>P16INK4A</i>	0,196958	0,000290	<i>VEGFA189</i>	0,191071	0,003846
<i>LGALS1</i>	0,220042	0,000000	<i>MMP11</i>	0,195039	0,000662
<i>PTEN</i>	0,191970	0,002565	<i>ESR1</i>	0,195289	0,000594
<i>MYBL2</i>	0,189563	0,007681	<i>CTSL2</i>	0,191872	0,002680

На основании проведенного дискриминантного анализа «фоновую» слизистую оболочку толстой кишки больных КРР возможно отличить от слизистой оболочки толстой кишки здоровых лиц практически в 100% наблюдений при оценке экспрессии 18 генов (Табл. 3).

Таблица 3. Степень совпадения клинико-морфологической и полученной, согласно данным дискриминантной функции, классификации для морфологически неизменной слизистой оболочки здоровых добровольцев и морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов КРР

Группы сравнения	%	Слизистая здоровых добровольцев	Слизистая пациентов КРР
Слизистая здоровых добровольцев	98,0000	49	1
Слизистая пациентов КРР	100,0000	0	129
Total	99,4413	49	130

Учитывая, что основной вклад в данную классификацию могли внести образцы с III и IV стадиями колоректального рака, на втором этапе исследования в отдельную подгруппу основной группы, мы выделили образцы с только I стадией заболевания (25 человек). Результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Значение лямбды Уилкса и уровень статистической значимости для генов, включенных в уравнение дискриминантной функции для морфологически неизменной слизистой оболочки здоровых добровольцев и морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов КРР при I стадии заболевания

Гены	Wilks''	p-level	Гены	Wilks''	p-level
<i>IFNg</i>	0,133372	0,004056	<i>IL6</i>	0,153570	0,000003
<i>IL8</i>	0,151993	0,000005	<i>TERT</i>	0,136322	0,001296

<i>IL15</i>	0,160791	0,000000	<i>CCND1</i>	0,142432	0,000137
<i>NDRG1</i>	0,156048	0,000001	<i>GRB7</i>	0,144778	0,000060
<i>CD68</i>	0,138806	0,000512	<i>P16INK4A</i>	0,135113	0,002057
<i>BAG1</i>	0,144898	0,000058	<i>MYBL2</i>	0,133913	0,003278
<i>TNFα</i>	0,132440	0,005871	<i>BIRC5</i>	0,129560	0,019129
<i>STK15</i>	0,128737	0,027159	<i>PTEN</i>	0,130277	0,014172
<i>KI67</i>	0,186298	0,000000	<i>SCUBE2</i>	0,138973	0,000481
<i>CCNB1</i>	0,168980	0,000000	<i>IL10</i>	0,131420	0,008860

Таблица 5. Степень совпадения клинико-морфологической и полученной, согласно данным дискриминантной функции, классификации для морфологически неизменной слизистой оболочки здоровых добровольцев и морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов КРР при первой стадии заболевания

Группы сравнения	%	Слизистая здоровых добровольцев	Слизистая пациентов КРР
Слизистая здоровых добровольцев	100,0000	50	0
Слизистая пациентов КРР	96,0000	1	24
Total	98,6666	51	24

Таким образом, дискриминантный анализ позволил с вероятностью 98,67% отличить слизистую оболочку здоровых лиц от больных КРР I стадии. В нашем исследовании для этого потребовалась оценка экспрессии 20-ти генов.

С учетом значительных изменений уровней экспрессии изученных генов в слизистой оболочке толстой кишки больных КРР возможно обоснованно утверждать о выраженном нарушении всех основных процессов, ответственных за поддержание гомеостаза и

нормального функционирования органа при ее злокачественном поражении. При этом изменения, выявленные при I стадии КРР, говорят о том, что опухоль существует на фоне значительных отклонений экспрессии многих генов, которые могут быть определены на ранних стадиях канцерогенеза. Важной полученной особенностью является то, что молекулярная основа измененной экспрессии генов (эпигенетическая регуляция или мутация на фоне полиморфных особенностей генотипа) не имеет принципиального значения для диагностики – выделения группы риска с целью дальнейшего эндоскопического и морфологического исследования.

Учитывая социальную значимость и вклад в снижение продолжительности жизни онкологических заболеваний, комплекс мероприятий, направленный на выявление предраковых заболеваний и ранних стадий рака толстой кишки является одним из важнейших направлений онкологии. Для достижения указанной цели в настоящее время разработано большое количество различных скрининговых программ, однако, данные мероприятия направлены не на снижение заболеваемости, а на раннее выявление опухоли.

Ввиду этого, следующим этапом проводимого исследования мы рассматриваем поиск маркеров, которые могли бы отличить слизистую оболочку здоровых добровольцев и слизистую оболочку толстой кишки у пациентов с морфологически верифицированным предраком толстой кишки. Параллельно для создания диагностической панели неинвазивного скрининга предрака и ранних стадий КРР (с потенциальным уменьшением количества необходимых генов без снижения чувствительности и специфичности), требуется увеличение количества наблюдений и оценка воспроизводимости данной методики в клеточном материале мазков из прямой кишки. Поиск и выявление именно таких изменений на молекулярном уровне сможет способствовать достижению основной практической цели онкологов и системы здравоохранения в целом – снижения заболеваемости онкологическими заболеваниями и, в частности, аденокарциномой толстой кишки.

Список литературы

1. Белоус Т.А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2002. Т. 12ю № 4. С. 50-55.
2. Espiner H.J., Salmon P.R., Teague R.H., Read A.E. Operative Colonoscopy. Br Med J. 1973. V. 1. No. 5851. P. 453-454.
3. Bozzini Ph. Lichtleiter, eine Erfindung zur Anschauung innerer Teile und Krankheiten nebst der Abbildung. Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst. 1806. V. 24. P. 107-124.
4. De Greon Piet. History of the Endoscope. Proceedings of the IEEE. 2017. V. 105. No. 10. P. 1987-1995.
5. Waye J.D., Rex D.K., Williams C.B. Colonoscopy: Principles and Practice: Wiley-Blackwell. 2005. ISBN-13 978-1-4051-1449-3.
6. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D., et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013. V. 24. Suppl. 6. vi64-vi72.
7. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomised controlled trial. Lancet. 2010. V. 375. No. 9726. P. 1624-1633.
8. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. Edoscopy. 2013. V. 45. No. 1. P. 51-59.
9. Bretthauer M. Colorectal cancer screening. J Intern Med. 2011. V. 270. No. 2. P. 87-98.
10. Mandel J.S., Church T.R., Ederer F., Bond J.H. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 1999. V. 91. No. 5. P. 434-437.

11. *Grazzini G., Visioli C.B., Zorzi M., et al.* Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer.* 2009. V. 100. No. 2. P. 259-265.
12. *Levi Z., Rozen P., Hazazi R., et al.* A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007. V. 146. No. 4. P. 244-255.
13. *Syful Azlie M.F., Hassan M.R., Junainah S., Rugayah B.* Immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: a systematic review. *Med J Malaysia.* 2015. V. 70. No. 1. P. 24-30.
14. *Ahlquist D.* Molecular detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 2010. V. 138. No. 6. P. 2127-2139.
15. *Tang D., Liu J., Wang D., et al.* Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Invest Med.* 2011. V. 34. No. 2. P. E88-95.
16. *Loktionov A.* Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins? *World J Gastrointest Oncol.* 2020. V. 12. No. 2. P. 124-148.
17. *Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., et al.* Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N England J Med.* 2014. V. 370. No. 14. P. 1287-1297.
18. *Carethers J.M.* Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annu Rev Med.* 2020. V. 71. P. 59-69.
19. *Giovannucci E., Willett W.C.* Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med.* 1994. V. 26. No. 6. P. 443-452.
20. *Kopetz S., Tabernero J., Rosenberg R., et al.* Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *Oncologist.* 2015. V. 20. No. 2. P. 127-133.

21. *Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., et al.* Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018. V. 68. No. 4. P. 250-281.
22. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. Москва: Медицина, 1975. 304 с.
23. *Дильман В.М.* Эндокринологическая онкология. Ленинград: Медицина. 1983. 312 с.
24. *Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. и др.* Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. Санкт-Петербург: Н-Л. 2009. 528 с. ISBN 978-5-94869-084-1.
25. *Боженко В.К., Станоевич У.С., Троценко и др.* Сравнение экспрессии м-РНК матриксных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров. *Биомедицинская химия.* 2018. Т. 64. № 1. С. 46-52.
26. *Станоевич У.* Клиническое значение результатов молекулярно-генетических исследований толстой кишки при колоректальном раке // Дисс. ... д.м.н.. Москва: к.б.н., 2017. 235.
27. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976. V. 194. No. 4260. P. 23-28.
28. *Brabletz T., Hlubek F., Spaderna S., et al.* Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin. *Cells Tissues Organs.* 2005. V. 179. No. 1-2. P. 56-65.