

Санкт-Петербургская
Медицинская Академия
Последипломного
Образования
Минздравсоцразвития РФ

СКРИНИНГ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

В.В.Егоренков, Ф.В.Моисеенко

*В настоящее время
невозможно представить
раннюю диагностику
опухолевых заболеваний
без применения
современных скрининговых
программ.
Целесообразность и
эффективность
использования
диагностических методов,
направленных на раннее
выявление рака толстой
кишки, уже научно
обоснована на примере
многих западных стран.*

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей. В мире существует явная тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований толстой кишки [8, 12]. Раннюю диагностику рака толстой кишки до настоящего времени нельзя считать удовлетворительной, поскольку у каждого третьего больного на момент установления диагноза уже отмечается генерализация опухолевого процесса. Причиной сложившейся ситуации является чрезвычайно низкая выявляемость на ранних этапах развития опухоли.

Проблема скрининга и ранней диагностики в нашей стране до сих пор остается не решенной – это связано не только с отсутствием должного государственного финансирования, но и с недостаточной разработкой критериев, с помощью которых можно выделить группу лиц, подлежащих углубленному клинико-инструментальному обследованию. По настоящее время скрининговые программы по выявлению колоректального рака в России не развиты и их эффективность не превышает 1% [1, 2]. Несмотря на это, целесообразность использования диагностических методов, направленных на раннее выявление рака толстой кишки, уже научно обоснована на примере многих западных стран, таких как США, Япония, Австралия, Германия. Считается, что в 90% случаев рак толстой кишки можно предупредить. Основанием для таких убеждений служат знания о патогенезе опухолей в толстой кишке, т.е. о прогрессии аденомы (доброкачественного новообразования) в аденокарциному [16]. Поскольку аденома толстой кишки является так называемым субстратом для злокачественного новообразования, раннее удаление аденомы может заблокировать дальнейшую прогрессию опухоли. Частота случаев развития рака из ворсинчатых аденом (полипов) более 2 см в диаметре составляет 35-53%. При полипах диаметром более 3 см вероятность их озлокачествления составляет 100%. Наиболее часто ворсинчатые опухоли визуализируются в прямой кишке (80%), в меньшей степени – в ректосигмоидном отделе и сигмовидной кишке. Учитывая изложенное выше, основным и наиболее информативным методом скрининговой программы по выявлению новообразований толстой кишки можно считать тотальную фиброколоноскопию.

Постоянное техническое совершенствование и высокие разрешающие возможности современной эндоскопической аппаратуры вносят существенный вклад в разрешение проблемы скрининга рака толстой кишки. Наибольшую информацию о гистологическом строении полипов можно получить, исследуя удаленную в ходе фиброколоноскопии опухоль. Полипэктомия одновременно является и лечебной операцией, устраняющей возможность раковой трансформации. С помощью тотальной фиброколоноскопии удастся выявить до 55% аденом и до 80% карцином ободочной и прямой кишки, развившихся de novo, в начальных стадиях опухолевого процесса (Dukes's A и B) [6].

У взрослых людей одиночные полипы толстой кишки, как правило, бессимптомны и речь идет не о диагностике, а о выявлении таких полипов у практически здоровых людей. В настоящее время, согласно ряду международных публикаций рекомендуется проведение фиброколоноскопии каждые 3-5 лет начиная с 50-летнего возраста у лиц, не предъявляющих жалоб на дисфункцию кишечника.

Среди лиц старше 50 лет, не имеющих факторов риска развития колоректального рака, считается достаточным выполнение сигмоидоскопии.

В настоящее время невозможно представить проведение эндоскопического исследования без современной оптической техники, позволяющей не только осмотреть участок с патологическими изменениями, дать его структурную характеристику при режиме увеличения, но и сохранить видеозапись для динамического контроля изменений. Эти методы диагностики позволяют проследивать различные типы эпителия, изменения архитектоники слизистой оболочки, ее неоднородность, нерегулярность, которая появляется при патологических процессах. Разработана методика проведения эндоскопических и морфологических параллелей, дающая возможность непосредственно в процессе эндоскопического исследования производить оценку слизистой оболочки на клеточном уровне. Современные видеоэндоскопы оснащены оптической системой, обеспечивающей увеличение изображения в 450 и 1125 раз. Однако эндоскопическая диагностика не может заменить морфологического исследования, особенно в вопросах определения степени дисплазии.

Достижения в области изучения оптических волокон позволили создать принципиально новые модели эндоскопов. В настоящее время эндоскопы позволяют детализировать капиллярную систему слизистой и подслизистого слоев кишечной стенки. Такая оценка дает возможность поставить правильный диагноз новообразований толстой кишки в момент осмотра и сформировать дальнейшую тактику лечения. Предварительный диагноз обязательно должен быть подтвержден морфологическим исследованием извлеченного биоптата.

Целесообразность проведения профилактических осмотров на предмет выявления заболеваний толстой кишки уже не вызывает сомнения. К сожалению, у большинства населения сохраняется негативное отношение к таким осмотрам, сопровождающееся нежеланием практически здорового человека подвергаться такой процедуре, как фиброколоноскопия.

Учитывая данный аспект, в последние годы активно ведется внедрение в клиническую практику метода компьютерной томографии и магнитно-резонансной колонографии. С помощью этих методик появилась возможность получать двух- или трехмерное изображение толстой кишки. Использование данных методов может стать достойной альтернативой тотальной колоноскопии и ирригоскопии [14].

Виртуальная колоноскопия позволяет получать трехмерные компьютерные срезы слизистой оболочки толстой кишки даже при небольшом диаметре просвета. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов крайне невелика и не превышает 1%. Чувствительность данного метода при диагностике полипов более 1 см составляет 90%, при полипах размером 0,5-0,9 см – 80% и 67%, когда размеры полипа не превышают 5мм. Специфичность метода напрямую зависит от размера новообразования [19]. Однако, наряду с достоинствами, метод «виртуальной колоноскопии» имеет существенные недостатки, такие как финансовая недоступность и невозможность выполнения биопсии, уступая тем самым стандартной тотальной фиброколоноскопии.

Более широко применимым и доступным методом, который информировал бы пациента о риске развития заболевания и диктовал необходимость углубленного обследования, на сегодняшний момент является тест кала на скрытую кровь (гемоккульт-тест) [18].

Предпосылкой для выполнения теста на наличие скрытой крови в кале является то, что железистые аденомы и рак ободочной кишки в той или иной степени кровоточат. Считается, что для того, чтобы тест был надежно положительным, необходима ежедневная потеря крови не менее 20 мл. Для положительного результата теста также необходимо присутствие гемоглобина, выделившегося из эритроцитов [1, 7]. Следует отметить, что при геморроидальном кровотечении эта реакция не происходит вследствие позднего наступления гемолиза эритроцитов. При последующем обследовании лиц, имеющих положительный тест на наличие скрытой крови в кале, рак ободочной кишки выявляется в 5-10%, а железистые аденомы – в 20-40% случаев. Однако, наряду с большими достоинствами метода (дешевизна и простота выполнения), тест имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, процент *ложноотрицательных результатов теста при наличии рака может достигать 50%, а при аденомах ободочной кишки 70%*. Во-вторых, *гемоккульт-тест является малоинформативным при наличии полипов диаметром менее 2 см и при локализации образований в правой половине ободочной кишки. Ложноотрицательный результат может быть отмечен в случае опухоли, кровоточащей непостоянно* [1, 5]. Для получения более достоверных результатов рекомендуется соблюдение следующих требований [1, 2, 23]:

- проведение не менее 2 мазков в течение трех дней;
- исключение из диеты говядины и овощей, обладающих высокой пероксидазной активностью;
- исключение препаратов, содержащих железо;
- исключение высоких доз аскорбиновой кислоты.

Наиболее известный тест – **FOBT** – определение малых количеств скрытой крови в содержимом кишечника [1, 7]. Он выполняется в домашней обстановке. Берутся по 2 образца кала ежедневно в течение 3 дней. Требуется в течение 3 дней до теста соблюдать диету без животных белков. Тест следует повторять ежегодно. Однократное исследование одного образца кала не рекомендуется. В развитых странах за рубежом этому тесту подвергается около 20% населения.

Другой метод иммунохимического исследования кала на скрытую кровь – **FIT** [1, 7, 22]. **Метод более удобен**, не требует специальной диеты, для анализа можно иметь меньшее число образцов кала. По данным ряда исследований, использование данных методов позволяет снизить риск смерти от колоректального рака на 15% и уменьшить показатель заболеваемости на 20% благодаря диагностике крупных полипов и их удалению.

В международной клинической практике скрининг-тест на скрытую кровь в кале рекомендуют использовать у лиц старше 50 лет, не имеющих факторов риска развития рака толстой кишки, и у лиц старше 40 лет с нали-

чием предрасполагающих факторов риска. При положительных тестах на скрытую кровь пациенты должны обследоваться дополнительными методами.

Учитывая, что злокачественные опухоли прямой и ободочной кишки сравнительно редко встречаются в возрасте до 45 лет, особое значение приобретает выявление лиц повышенного риска, имеющих предрасположенность к развитию опухолей этой локализации. К группам повышенного риска развития колоректального рака, в первую очередь, относят [21]:

- Наследственный неполипозный рак толстой кишки.
- Семейный аденоматозный полипоз.
- Хронические воспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный колит).

В последние десятилетия решение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики рака толстой кишки связывают с открытиями в области молекулярной генетики. В настоящее время появилась возможность выявить гены предрасположенности, которые активируются в процессе канцерогенеза. Конкретно это касается наследственного варианта возникновения рака толстой кишки, при котором терминальные мутации в генах репарации ДНК определяют наследственную предрасположенность к развитию рака толстой кишки. Для их выявления разработан тест на микросателлитную нестабильность.

В настоящий момент 5-10% случаев всех новообразований толстой кишки расцениваются как наследственные формы, возникшие в относительно молодом возрасте (до 50 лет); из них 50% случаев представлены наследственным неполипозным раком толстой кишки, так называемый HNPCC-синдром (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer).

Основанием для углубленного генетического обследования лиц с подозрением на наследственный неполипозный рак толстой кишки служат в основном следующие клинические признаки: молодой возраст (возраст на момент установления заболевания до 50 лет; присутствие у кровных родственников больного (первой и второй степени родства) злокачественного новообразования толстой кишки и/или других опухолей, ассоциированных с наследственным неполипозным раком толстой кишки (рак яичников, рак эндометрия); первично-множественный характер опухолевого процесса. Положительный результат генетического анализа является показанием для проведения теста на микросателлитную нестабильность. Однако, наряду со 100% положительным тестом при наследственном неполипозном раке толстой кишки, микросателлитная нестабильность ДНК опухоли может выявляться примерно в 15% sporadических случаев карцином толстой кишки. Именно поэтому феномен микросателлитной нестабильности не является абсолютным и достоверным признаком наследственного рака толстой кишки. Показано, что многоступенчатый процесс «аденома→карцинома» у пациентов с онкологически отягощенным анамнезом и функциональными генетическими нарушениями протекает за 2-3 года, тог-

да как в общей популяции – в среднем 8-10 лет. Опухоли, ассоциированные с MSH- и MLH-патологией, характеризуются низкой степенью дифференцировки, слизистым и перстневидно-клеточным компонентом, наличием лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли, редким отдаленным метастазированием, лучшим ответом на лечение и более благоприятным прогнозом.

В отечественных условиях диагностика наследственно-го неполипозного рака толстой кишки имеет свои особенности. В частности, «семейный анамнез», который является важным дифференциально-диагностическим признаком наследственной формы рака, зачастую не прослеживается вследствие преждевременной гибели родственников или отсутствия достоверной информации. По-видимому, в подобных ситуациях следует уделять большее внимание другим критериям семейного рака, таким как более молодой, чем обычно, возраст обнаружения заболевания, мультифокальность опухолевого роста, хотя подобные проявления заболевания зачастую свойственны и sporadическим случаям рака толстой кишки. Детальный анализ этих характеристик и их связи с микросателлитной нестабильностью в отечественной литературе отсутствует.

Следует отметить, что клинико-морфологические критерии наследственного неполипозного рака толстой кишки во многих отношениях могут быть сходны с проявлениями sporadических злокачественных опухолей, что создает ряд трудностей в дифференциальной диагностике этих форм.

Основными клиническими факторами наследственно-го неполипозного рака толстой кишки являются: локализация опухоли в ободочной кишке, возраст больных до 50 лет включительно, наличие у кровных родственников рака толстой кишки и/или рака яичников, рака эндометрия, первично-множественный характер опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли (низкодифференцированные аденокарциномы).

По данным генетического консультирования ни один из клинико-морфологических признаков по отдельности не является абсолютным. Направление на генетическую консультацию целесообразно при наличии не менее трех клинических факторов.

Таким образом, для солитарных опухолей толстой кишки информативным может являться сочетание следующих клинических признаков:

- возраст на момент установления заболевания до 50 лет;
- наличие рака толстой кишки и/или новообразований, ассоциированных с ним (рак эндометрия и/или рак яичников), у кровных родственников пациента первой и второй степени родства;
- локализация опухоли в ободочной кишке.

Для первично-множественных опухолей толстой кишки:

- возраст больного на момент развития первичной опухоли до 50 лет;
- наличие рака толстой кишки и/или новообразований, ассоциированных с ним (рак эндометрия и/или рак яичников), у кровных родственников пациента первой и второй степени родства;

- одна из опухолей должна быть локализована в ободочной кишке, а синхронный или метасинхронный характер опухолевого процесса должен носить ассоциированный характер (рак толстой кишки и/или рак эндометрия, рак яичников).

Медико-генетическое обследование пациентов с подозрением на наследственный неполипозный рак толстой кишки (HNPCC-синдром) должно включать: оценку «онкологического семейного анамнеза», получение согласия на ДНК-тестирование (тест на микросателлитную нестабильность), сообщение результатов тестирования и всей необходимой информации лично пациенту, при постановке диагноза HNPCC-синдрома включение пациента и его родственников в необходимое мониторинговое наблюдение, привлечение к мониторингу пациентов специалистов различного профиля.

Для кровных родственников пациента с подтвержденным диагнозом наследственного неполипозного рака толстой кишки наиболее актуальным является раннее выявление заболевания посредством проведения профилактических методов обследования, таких как: фиброколоноскопия, ультрасонография с цитологическим исследованием аспирата из полости матки и определение опухолевоассоциированных антигенов СА-125, РЭА.

Следует отметить, что до сих пор оптимальные сроки и оптимальная частота наблюдений в семьях с подтвержденным диагнозом наследственного неполипозного рака толстой кишки не определены; очевидно, придерживаясь общих временных интервалов обследования, необходим индивидуальный подход к каждой семье.

Обобщая вышесказанное, следует признать, что диагностика наследственной предрасположенности может помочь организовать и скоординировать мониторинг за состоянием здоровья лиц, отнесенных к «группе риска» развития рака толстой кишки, более широко использовать среди этого контингента лечебно-профилактические мероприятия.

Семейный аденоматозный полипоз (САП) – в 100% случаев рассматривается как облигатный предрак. Доминирующим этиологическим фактором в развитии этой патологии является ген предрасположенности APC (Adenomatosis Polyposis Coli). Заболевание характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке и представляет собой наиболее важный и частый из факторов развития РТК. Количество полипов в ободочной кишке при САП варьирует от нескольких сотен до нескольких тысяч. Диффузный семейный полипоз может проявить себя в возрастном интервале от 5 до 40 лет, то есть раньше, чем развитие рака *de novo*. Средний возраст развития РТК на фоне САП составляет 30-35 лет, что на 30 лет раньше, чем в общей популяции. Рак развивается в одном или нескольких полипах начиная с 20-летнего возраста, поражая почти всех людей к 40 годам, если не выполняется профилактическая операция. Радикальное лечение диффузного полипоза может быть проведено только хирургически. Выполняется удаление пораженной полипами толстой кишки с сохранением, по-возмож-

ности, тех ее сегментов, которые могут быть санированы эндоскопически и за которыми в последующем можно проводить постоянное наблюдение. Семейный аденоматозный полипоз иногда сочетается с другим синдромом (синдромом Гарднера), при котором имеются доброкачественные опухоли кожи, соединительной ткани и костей. 1% всех колоректальных раков связан с этим синдромом.

Неспецифический язвенный колит – это хроническое заболевание, ассоциированное с высоким риском развития рака толстой кишки, что объясняет специфический подход к скринингу данной патологии. Риск развития рака толстой кишки у пациентов с анамнезом неспецифического язвенного колита свыше 10 лет составляет 2%, через 20 лет – 8% и через 30 лет – 18%. Отмечена высокая частота развития колоректального рака при сочетании неспецифического язвенного колита со склерозирующим холангитом. При этом частота развития рака толстой кишки составляет 9% через 10 лет и от 30% до 50% свыше данного интервала. Важно, что риск развития рака толстой кишки у пациентов с наследственной предрасположенностью при десятилетнем анамнезе заболевания достигает 100%. Следует отметить, что в отличие от спорадических форм рака толстой кишки злокачественные опухоли при неспецифическом язвенном колите развиваются не из полиповидных аденом, а из плоских неоплазий. Учитывая данный аспект, следует помнить, что необходим множественный забор биопсийного материала при эндоскопическом исследовании из года в год. Таким образом, необходимо начинать скрининг в молодом возрасте и часто повторять обследование.

Быстрое развитие представлений о молекулярных и биологических особенностях эпителиальных опухолей привело к активным изменениям во взглядах на новообразование толстой кишки. Учитывая относительно индолентный характер течения онкологических заболеваний толстой кишки, проявляющийся наличием длительного предклинического этапа, стало возможным определение факторов синергистического взаимодействия между генетической предрасположенностью, воздействием окружающей среды и возникновением ранних форм злокачественных образований. Большое число исследований по разработке новых методов скрининга, основанных на новых молекулярно-генетических методах, не повлияло на стандарты. В настоящее время в рекомендации по скринингу, предложенные Американской ассоциацией онкологов, не включен ни один метод молекулярного скрининга.

Одной из первых методик по скринингу рака толстой кишки явилось определение генетических изменений в ДНК, полученной из стула пациентов. Несмотря на интенсивную разработку данной методики, в настоящее время оптимальный набор генов для тестирования не определен. Так, в одном из исследований было проведено определение специфичности и чувствительности панели из 21 мутированного гена в сравнении с тестом на

оккультную кровь в стуле. В исследование были включены 2507 образцов. Чувствительность нового метода составила 52% против 13% для стандартной методики, в то время как специфичность оказалась одинаковой для обоих тестов [10, 11].

Другим видом молекулярного скрининга являются технологии, основанные на определении эпигенетических изменений, которые сейчас являются одними из наиболее перспективных для идентификации потенциальных кандидатов для раннего скрининга рака. Регуляция экспрессии генов за счет измененного ме-

тилирования хорошо известна при различных видах злокачественных опухолей в целом и при раке толстой кишки в частности [4, 13]. Описано увеличение количества метилированной ДНК в крови больных злокачественными опухолями, однако в клинической практике эти методы до настоящего времени не нашли применения [9, 17]. Причиной этого является то, что специфичность и чувствительность данной методики нуждается в дальнейшей оптимизации. Одним из путей улучшения описанной методики может быть идентификация маркеров с максимальными различиями в

Рекомендации по скринингу рака толстой кишки

Риск возникновения рака толстой кишки (РТК)	Категория	Рекомендации	Возраст начала обследования (лет)	Период наблюдения
Среднестатистический – 5% (65-75% больных с РТК)	Люди в возрасте >50 лет	исследование кала на скрытую кровь сигмоидоскопия/ тотальная фиброколоноскопия (ФКС)	50	Ежегодно исследование кала на скрытую кровь Сигмоидоскопия каждые 5 лет ФКС каждые 10 лет или ирригоскопия + сигмоидоскопия каждые 5-10 лет
Умеренный – 10-30% (20-30% больных с РТК)	Один из родственников 1-й степени родства с РТК или с полипом + возраст >60 лет	Исследование кала на скрытую кровь Сигмоидоскопия/ тотальная фиброколоноскопия	40-50	ФКС каждые 5 лет
	1) Один из родственников 1-й степени родства с РТК или с полипом + возраст <60лет 2) Два родственника любого возраста 1-й степени родства с РТК	Фиброколоноскопия	40 или возраст на 10 лет меньше первого случая РТК в семье	Каждые 5 лет при нормальном результате
	Предшествующий неопластический полип (> 1 см) и множественный полипоз	Фиброколоноскопия	Через 3 года после полипэктомии	Каждые 3 года при множественных полипах Каждые 5 лет при нормальном результате
	Один полип (<1 см)	Фиброколоноскопия	Через 5 лет после полипэктомии	Каждые 3 года при повторных полипах Каждые 5 лет при нормальном результате
	Радикальная резекция кишки по поводу рака толстой кишки в анамнезе	Фиброколоноскопия	После резекции -тотальная ФКС	Через 1 и 3 года после резекции, в последующем Каждые 5 лет при нормальном результате
	Неспецифические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)	Фиброколоноскопия с биопсией участков дисплазии	Спустя 8 лет после начала панколита Спустя 12-15 лет после начала левостороннего колита	Каждые 1-2 года
Высокий - 50% (5-8% больных с РТК)	САП: дети, брат, сестра	Сигмоидоскопия - генетические тесты	10-12	Ежегодно + ФЭГДС каждые 1-2 года
	Наследственный неполипозный РТК (в соответствии с Амстердамскими критериями)	ФКС Генетические тесты Консультация гинеколога	20-21	Каждые 2 года до 40 лет и ежегодно после 40 лет

метилировании между здоровыми людьми и онкологическими больными. Так, в одной из работ после исследования более 600 маркеров были идентифицированы 56 кандидатных маркеров. После оптимизации группы с помощью микрочипов и ПЦР в реальном времени группа была уменьшена до 6 генов. Дальнейшее определение концентрации маркеров в плазме привело к выявлению 3 маркеров: TMEFF-2, NGFR и SEPT9. Метилирование TMEFF2 определялось в плазме 65% больных колоректальным раком и не определялось у 69% в контрольной группе. Соответственно, для NGFR была показана частота 51% и 84%, а для SEPT9 – 69% и 86% [15]. Таким образом, данный подход к ранней диагностике и скринингу колоректального рака представляется крайне перспективным, однако методологичес-

кая и технологическая составляющие нуждаются в дальнейшем изучении. Другой сложностью применения молекулярных маркеров, и в том числе метилирования ДНК, является отсутствие крупных исследований по определению эффективности тех или иных методов в клинической практике.

Тенденция к увеличению частоты возникновения **колоректального рака** и смертности от него, недостаточно удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения определяют необходимость развития программ скрининга, направленных на профилактику и раннее выявление рака толстой кишки. Ниже приведена сводная таблица с рекомендациями по скринингу людей с повышенным риском возникновения РТК (таблица) [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Проороков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // Практическая онкология – 2002. – Т. 3. – № 2. – С.1-5.
2. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 1-7.
3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. Vienna, 18–19 November, 1999.
4. Baylin S.B., Esteller M., Rountree M.R., Bachman K.E., Schuebel K., Herman J.G. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol.10. – P.687-692.
5. Bertario L. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study // Eur. J.Cancer. – 1999. – Vol.35. – P.973-977.
6. Eddy D.M. Screening for colorectal cancer // Ann. Intern. Med. – 1990. – Vol.113. – P.373-384.
7. Faivre J., Tazi M.A. Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study // Br.J.Cancer. – 1999. – Vol.79. – P.680-683.
8. Helm J.F., Sandler R.S. Colorectal cancer screening / Med. Clin. North. Am. – 1999. – Vol.83. – P.1403-1422.
9. Herrera L.J., Raja S., Gooding W.E. et al. Quantitative analysis of circulating plasma DNA as a tumor marker in thoracic malignancies // Clin. Chem. – 2005. – Vol.51. – P.113-118.
10. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., Turnbull B.A. & Ross M.E. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.351(26). – P.2704-2714.
11. Itzkowitz S.H., Jandorf L., Brand R. et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol.5(1). – P.111-117.
12. Jean Faivre Screening for colorectal cancer: who, when, how? 3 International conference, June 7–9, 2001, Dublin, Ireland. – P.13.
13. Jones P.A., Laird P.W. Cancer epigenetics comes of age // Nat. Genet. – 1999. – Vol.21. – P.163-167.
14. Levin T.R. Colorectal screening: new opportunities / Surg Oncol. Clin. N. Am. – 1999. – Vol.8. – P.673-691.
15. Lofton-Day C., Model F., Devos T. et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening // Clin Chem. – 2008, Feb. – Vol.54(2). – P.414-423.
16. Read T.E., Kodner I.J. Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection // Am. Fam. Physician. - 1999. – Vol.59. – P.3083-3093.
17. Sabbioni S., Miotto E., Veronese A. et al. Multigene methylation analysis of gastrointestinal tumors: TPEF emerges as a frequent tumor-specific aberrantly methylated marker that can be detected in peripheral blood. – Mol Diagn, 2003. – Vol.7. – P.201-207.
18. Seung Myung Dong, Giovanni Traverso et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets // Journal of National Cancer Institute. – Vol.93. – № 11, June 6. – 2001.
19. Sonnenberg A., Delco F., Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol.94. – P. 2268-2274.
20. Souques M., Zummer K. The Hemocult II test: results of 16 years screening tests at the Tumor Prevention Service of the City of Paris. Presse. Med. – 2000, May 20. – Vol.29(18). – P.983-986.
21. Todor V., Chirila D., Tompa S. Familial colorectal cancer The Lynch syndrome / Chirurgia (Bucur). – 1998. – Vol.93. – P.427-432.

22. *Yamamoto M, Nakama H.* Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods // *Hepatogastroenterology.* – 2000, Mar-Apr. – Vol.47(32). – P.396-399.

23. *Zhang B, Fattah A, Nakama N.* Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening // *Hepatogastroenterology.* – 2000, Mar-Apr. – Vol.47(32). – P.141-148.