© Коллектив авторов, 2014 г. УДК 616.34-006.6-07:547.963.3

Г. М. Бутрович, Е. Д. Мирлина, И. Г. Хабарова, О. А. Вострюхина

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНО-СТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЕКАЛЬНОЙ ДНК

Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

В терапии колоректального рака (КРР) прослеживается четкая зависимость между показателем средней пятилетней выживаемости больных и стадией, на которой было впервые диагностировано заболевание. У тех пациентов, которые начинают получать хирургическое лечение на I стадии заболевания, показатель пятилетней выживаемости — около 90 %, и, напротив, у тех, кто начал лечение на IV стадии, пятилетняя выживаемость составляет примерно 10 % [5, 11]. Тем не менее в настоящее время в онкологические клиники поступают преимущественно пациенты с III — IV стадиями заболевания.

Частота встречаемости КРР и явная зависимость успешного излечения от раннего обнаружения заболевания оправдывает регулярное обследование здоровых индивидуумов, особенно входящих в группу риска. На примере усилий японских медиков, направленных на выявление ранних форм рака желудка, можно проследить, насколько эффективна такая программа, проводимая на государственном уровне. В результате скрининговых программ в Японии ранний рак желудка выявляют у 30 — 60 % больных, в Европе эта стадия выявляется в 4 — 7 % случаев. Именно по этим причинам смертность от рака желудка в Японии почти в 2 раза меньше, чем заболеваемость [29].

Колоноскопия и такие ее варианты, как сигмоидоскопия, КТ-колонография и т. д., хотя и являются самими информативными диагностическими методами в клинической практике на сегодняшний день, не могут широко использоваться в профилактических целях вследствие своего полуинвазивного характера, дискомфорта для пациентов, риска осложнений, а также высокой себестоимости.

ТЕСТ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В ФЕКАЛИЯХ

Среди неинвазивных методов наиболее распространен тест на скрытую кровь в фекалиях GFOBT (guaiac-based fecal occult blood test), использующий свойства гваяковой смолы. Тест основан на выявлении в фекалиях гема, обладающего пероксидазноподобной активностью. Это свойство позволяет ему катализировать реакцию окисления между перекисью водорода и гваяковой смолой, что приводит к появлению синего окрашивания.

Однако GFOBT не специфичен именно к человеческому гему. К увеличению риска ложноположительных результатов может привести употребление продуктов питания (например, красного мяса из-за наличия гема, некоторых свежих фруктов и овощей с учетом активности пероксидазы) и таких лекарств, как нестероидные противовоспалительные препараты. Витамин С может привести к ложноотрицательным результатам из-за своей способности блокировать пероксидазные реакции. GFOBT может обнаруживать гем в фекалиях при кровотечениях, которые могут сопровождать многие заболевания, не связанные с онкологией, что вызывает ложноположительные результаты испытаний. С другой стороны, не все колоректальные опухоли характеризуются кровотечением, т. е. возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты используемого теста [9, 27]. Кроме того, данный метод малоинформативен при выявлении опухолей на ранней стадии [1, 21, 30].

Наиболее распространенными и традиционно используемыми в клинической практике наборами, основанными на принципе GFOBT, являются киты Hemoccult II и более чувствительный Hemoccult II SENSA. Более усовершенствованным вариантом FOBT является FIT (fecal immunochemical test) — тест на скрытую кровь в фекалиях на основе иммунохимического анализа [22, 27].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ КРР

Для перерождения клетки из нормальной в злокачественную она должна, в первую очередь, избавиться от сигналов, контролирующих клеточную пролиферацию и индуцирующих апоптоз. Такие сигналы могут возникать внутри клетки в процессе дифференцировки или исходить из окружающих эпителиальных или стромальных клеток. Чтобы преодолеть нормальный контроль, клетки должны активировать ключевые онкогены и инактивировать ключевые туморсупрессорные гены с помощью мутаций. Минимальная группа мутаций, которая позволяет клетке преодолеть контроль, называется «мутационным профилем» опухоли. Мутации происходят случайным образом, но их селекция не случайна - она зависит от окружения и предыдущих мутаций. Последовательность развития мутационного профиля опухоли составляет «генетический путь» канцерогенеза. Генетические



пути опухолей могут различаться как результат их окружения или их тканевого происхождения. Одним из ярких примеров гено- и фенотипических изменений, сопряженных с развитием неоплазии, является модель KPP, предложенная E. R. Fearon и B. Vogelstein [13]. Согласно этой модели прогрессии КРР, исходным событием является инактивация гена-супрессора рака -APC — с последующим появлением соматических мутаций в генах K-RAS, DCC, TP53 и некоторых других повреждений, в том числе гиперметилирования промоторной области генов МLН1, Р16 и др. Дальнейшие исследования показали, что генетические пути развития КРР также могут различаться, в том числе и по патоморфологии, эпидемиологии и ряду клинических проявлений, от «классической» модели. Например, около 15 % спорадических карцином ассоциированы с нарушениями в работе системы коррекции неспаренных оснований, и среди них около 95 % карцином проявляют пониженную экспрессию генов MSH2 и MLH1 [26]. Такие опухоли, как правило, выявляются в более раннем возрасте, склонны к полинеоплазии, являются низкодифференцироваными, чаще локализованы в проксимальном отделе ободочной кишки и менее агрессивны, что приводит к большей выживаемости пациентов.

Около 30 % больных колоректальным раком имеют мутации в генах *PTEN* и *P13K* [11]; значительную долю случаев спорадического KPP составляют также опухоли с инициирующими мутациями гена *BRAF* [25]. Кроме того, существуют также наследственные формы KPP, такие как семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный рак толстой кишки, которые развиваются по свойственным им генетическим путям.

Из вышеизложенного следует, что возникновению КРР сопутствуют изменения ДНК (на генетическом и эпигенетическом уровнях), РНК и белка в эпителиальных клетках кишечника. Данные молекулы могут служить биомаркерами для диагностирования КРР при анализе их в выделениях человека. На сегодняшний момент ведутся активные исследования в этой области.

ДИАГНОСТИКА КРР: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И СОПОСТАВЛЕНИЕ ИХ С ТЕСТАМИ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ

Эпителий кишечника постоянно возобновляется. Отшелушенные эпителиальные клетки поступают в кишечный тракт, при прохождении через который в большинстве своем полностью или частично разрушаются под действием ферментов, а ДНК этих клеток деградирует [16]. Несколько 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 со здоровыми лицами, что связано с повышенным отделением клеток опухоли по сравнению с нормальным эпителием при прохождении каловых масс [18].

Поиск мутаций в фекальной ДНК является современным и удобным для пациентов методом диагностики злокачественных опухолей толстой кишки. В последние десятилетия был установлен набор генов (APC, TP53, K-RAS, DCC, BRAF, IFNA и др.) и микросателлитов (BAT-26, D9S162 и D9S171), связанных с процессом канцерогенеза, повреждения которых позволили сделать диагностические и прогностические заключения о колоректальном раке [2, 4, 19, 20]. Исследователи разных стран на широком материале доказали адекватность повреждений фекальной ДНК и ДНК из опухолевых предраковых (аденом) и раковых (карцином) клеток. Первые попытки такого молекулярно-генетического анализа могли лишь успешно дополнять классические инвазивные процедуры диагностики опухолей толстой кишки, так как относились к высоким технологиям со всеми вытекающими отсюда требованиями к оборудованию, квалификации персонала и даже инфраструктуре обеспечения научных исследований. Тем не менее сейчас успешно развиваются новые, более технологичные, генетические методы анализа фекальной ДНК.

Метод протяженных фрагментов ДНК: значительное количество ДНК отшелушенных опухолевых клеток может сохранять свою стабильность в связи с нарушением механизма апоптоза или из-за устойчивости подобных клеток к различным деградирующим ферментам.

К. А. Воуптоп в своей работе показал, что фрагменты ДНК, выделенные из стула больных с колоректальными опухолями, имели большую молекулярную массу, нежели фрагменты, полученные из стула здоровых индивидуумов [6]. Следовательно, анализ целостности фрагментов ДНК, выделенной из образцов стула, предоставляет большие возможности для скрининга КРР.

В числе подобных исследований следует упомянуть метод амплификации протяженных фрагментов фекальной ДНК с использованием флуоресцентномеченых праймеров [7]. В данной работе амплифицировали фрагмент гена TP53 (5—8 экзоны) и 4 фрагмента гена APC, чувствительность и специфичность такого теста составили соответственно 79 и 89%. Комбинация данного метода с FIT, осуществленная этими же авторами [8], увеличивает чувствительность анализа и его прогностическую значимость для пациента.

H. Zou et al. [32] разработали метод количественной оценки кривой плавления нити Δ HK — DMC

(digital melt curve), способный выявлять мутации в образцах кала при малых количествах мутированной ДНК по отношению к общей массе (0,1%). Анализировали мутации в генах *KRAS*, *APC*, *BRAF*, *TP53*. Мутации в фекальной ДНК были обнаружены у 90% образцов стула.

В работе, которую проводили F. Diehl et al. [10], анализировали мутации в генах *APC TP53, KRAS, PIK3CA, CTNNB1*. Применялся метод BEAMing (beads, emulsions, amplification and magnetics), состоящий из следующих шагов: преамплификация; эмульсионная ПЦР; гибридизация; проточная цитометрия. 92% анализируемых образцов ДНК из стула содержали мутации, которые присутствовали в ДНК опухолевых тканей тех же пациентов.

Аномальное метилирование Ср G участков эпигенетическое изменение, которое наблюдается на одном из ранних этапов прогрессии опухоли от аденомы к карциноме. Аномальное метилирование промоторных участков гена приводит к изменению его экспрессии и может быть использовано как биомаркер для ранней диагностики рака. В работе Z. Хіао [33] изучали аномальное метилирование генов SFRP2 и VIM в образцах кала. Анализ осуществляли методом MS-HRM (methylation-sensitive high-resolution melting), в котором определяется температура плавления ДНК, зависящая от уровня метилирования. В случае колоректального рака при комбинированном анализе двух маркеров (SFRP2 и VIM) диагностическая чувствительность MS-HRM (93,4 %) была значительно выше, чем полученная при помощи метода FIT (56,6 %). Специфичность составила соответственно 91,2 и 89,5 %.

Т. Nagasaka et al. [23] анализировали метилирование в генах *RASSF2* и *SFRP2*. Была разработана новая стратегия эксперимента, которая использует пошаговую модификацию ДНК с бисульфатом натрия и флуоресцентную ПЦР для определения уровня метилирования в фекальной ДНК. Аномальное метилирование одного или обоих маркеров в фекальной ДНК было выявлено у 75,0 % пациентов с колоректальным раком и у 44,4 % пациентов с распространенными колоректальными аденомами, но также у 10,6 % пациентов без опухолевых заболеваний.

Одним из серьезных комплексных диагностических исследований является работа Т. F. Imperiale et al. [14], которые сравнивали неинвазивный мультимишенный тест ДНК из стула с FIT. Анализ ДНК включал в себя количественное выявление мутаций гена KRAS, нарушений метилирования NDRG4, BMP3 и β -актина. Анализ образцов проводился в трех лабораториях — Exact Sciences (Madison, WI), Mayo Medical Laboratory (Rochester, MN) и Molecular Pathology Laboratory Network (Knoxville, TN). При тестировании ДНК чувстви-

тельность обнаружения КРР составила 92,3% (при специфичности 89,8%), а при использовании метода FIT -73,8% (P=0,002). Чувствительность при обнаружении предраковых поражений составила 42,4% для тестирования ДНК и 23,8% для метода FIT (P<0,001).

К числу предложенных на данный момент методик относится набор PreGenPlus от Exact Sciences [3] (анализ 23-х мутаций в 3-х генах, маркера микросателлитной нестабильности и анализ целостности ДНК), чувствительность для обнаружения КРР составила 59 — 69 % при специфичности около 98 %.

S. Itzkowitz et al. предложили набор на основе двух маркеров (поиск мутаций в гене VIM и анализ целостности ДНК по двум участкам) [15]. Чувствительность данного метода в среднем составила 83 %, а специфичность — 82 %.

В работе М. Kalimutho [17] проводили сравнение эффективности теста FIT (чувствительность — 51%) и теста на целостность фрагментов гена *APC*, которую определяли методом количественной денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии (чувствительность 86% при специфичности 81%). Комбинация обоих методов позволила повысить чувствительность и специфичность до 89 и 95% соответственно (p<0,001).

Для большинства таких тестов чувствительность при использовании одного маркера колеблется в пределах 50-75~% со специфичностью около 95-100~% [4, 28]. Использование нескольких маркеров повышает чувствительность и специфичность теста, но увеличивает его стоимость и время выполнения.

ColoSure (Laboratory Corporation of America) в настоящее время является единственным коммерчески и клинически доступным тестом по анализу фекальной ДНК на рынке для скрининга КРР в США. ColoSure — это тест одного маркера, который определяет метилирование гена VIM. Собственные данные Labcorp в сочетании с исследованиями других ученых показывают, что ColoSure имеет чувствительность 72-77% и специфичность 83-94% [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют сделать заключение о появлении новых высокоэффективных диагностических тестов для выявления КРР, основанных на анализе ДНК в фекалиях. Чувствительность большинства из них (DMC — 87 %, BEAMing — 92 %, MS-HRM — 93,4 % и др.) превышает чувствительность диагностики при помощи анализа на скрытую кровь (GFOBT, FIT и их аналоги), особенно на ранних стадиях заболевания. Это обусловлено тем, что генетические изменения являются инициирующими в процессе канцерогенеза, а клинические проявления в виде скрытого кровотечения



появляются преимущественно на стадии прогрессия КРР.

При этом следует отметить, что высокая чувствительность достигалась при использовании большого числа анализируемых маркеров — от 2-4 до 23, что, соответственно, увеличивало продолжительность и стоимость анализа.

Специфичность диагностического анализа с использованием аномального метилирования участков ДНК оказывалась несколько ниже, чем при поиске мутаций в генах, однако все же в целом выше, чем при анализе на скрытую кровь.

Метод протяженных фрагментов, основанный только на анализе целостности фекальной ДНК, обладая менее высокой чувствительностью, но почти 100 %-й специфичностью, выгодно отличается от вышеописанных комплексных быстротой, дешевизной и технологичностью.

Коммерчески приемлемый тест одного маркера ColoSure широко распространен, однако уступает в чувствительности ряду других диагностических тестов для выявления KPP.

Следует также отметить, что комбинирование традиционных (на скрытую кровь) и генетических методов повышает чувствительность и специфичность диагностики KPP.

Для выбора коммерчески и клинически пригодного теста для выявления KPP необходимо проведение популяционного скрининга.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ahlquist D. A., Klee G. G., McGill D. B., Ellesfon R. D. Colorectal cancer detection in the practice setting. Impact of fecal blood testing // Arch Intern Med. 1990. Vol. 150 (5). P. 1041-1045.
- 2. Ahlquist D. A., Zou H., Domanico M. et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas // Gastroenterology. 2012. Vol. 142 (2). P. 248-256.
- 3. Berger B. M., Schroy P. C. 3rd., Rosenberg J. L. et al. Colorectal cancer screening using stool DNA analysis in clinical practice: early clinical experience with respect to patient acceptance and colonoscopic follow-up of abnormal tests // Clin. Colorectal. Cancer. 2006. Vol. 5(5). P. 338—343.
- 4. Bosch L. J. W., Carvalho B., Fijneman R. J. et al. Molecular Tests for Colorectal Cancer Screening // Clinical Colorectal Cancer. $-2011.-Vol.\ 10\ (1).-P.\ 8-23.$
- 5. Bosman F. T. Prognostic value of pathological characteristics of colorectal cancer // Eur. J. Cancer. 1995. Vol. 31A (7–8). P. 1216- 1221.
- 6. Boynton K. A., Summerhayes I. C., Ahlquist D. A., Shuber A. P. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer // Clin. Chem. -2003. Vol. 49. P. 1058-1065.
- 7. Calistri D., Rengucci C., Molinari C. et al. Quantitative fluorescence determination of long-fragment DNA in stool as a marker for the early detection of colorectal cancer // Cell. Oncol. -2009. Vol. 31(1). P. 11-17.
- 8. Calistri D., Rengucci C., Casadei Gardini A. et al. Fecal DNA for noninvasive diagnosis of colorectal cancer in immunochemical fecal occult blood test-positive individuals //

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2010. Vol. 19(10) P. 2647-2654.
- 9. Davies R. J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // Nat. Rev. Cancer. -2005. Vol. 5. P. 199-209.
- 10. Diehl F., Schmidt K., Durkee K. H. et al. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients // Gastroenterology. -2008. Vol. 135(2). P. 489-498.
- 11. Duffy M. J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients // J. Cancer Treatment Reviews. -2011.-P.151-159.
- 12. Etzioni R., Urban N., Ramsey S. et al. The case for early detection // Nat. Rev. Cancer. 2003. Vol. 3. P. 243 252.
- 13. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. 1990. Vol. 61(5). P. 759 767.
- 14. Imperiale T. F., Ransohoff D. F., Itzkowitz S. H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370(14). P. 1287—1297.
- 15. Itzkowitz S., Brand R., Jandorf L. et al. A simplified, non-invasive stool DNA test for colorectal cancer detection // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103(11). P. 2862 2870.
- 16. *Iyengar V., Albaugh G. P., Lohani A., Nair P. P.* Human stools as a source of viable colonic epithelial cells // FASEB J. 1991. Vol. 5(13). P. 2856—2859.
- 17. Kalimutho M., Del Vecchio Blanco G., Cretella M. et al. A simplified, non-invasive fecal-based DNA integrity assay and iFOBT for colorectal cancer detection // Int. J. Colorectal. Dis. $-2011.-Vol.\ 26(5).-P.\ 583-592.$
- 18. Klaassen C. H., Jeunink M. A., Prinsen C. F. et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer // Clin. Chem. -2003. Vol. 49(7). P. 1185-1187.
- 19. Koshiji M., Yonekura Y., Saito T., Yoshioka K. Microsatellite analysis of fecal DNA for colorectal cancer detection // J. Surg. Oncol. -2002. Vol. 80(1). P. 34-40.
- 20. Koshiji M., Yonekura Y., Saito T. et al. Genetic alterations in normal epithelium of colorectal cancer patients may be a useful indicator for subsequent metachronous tumor development // Ann. Surg. Oncol. -2002. Vol. 99(6). P. 580-586.
- 21. Lieberman D. A., Weiss D. G. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345(8). P. 555 560.
- 22. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies // Curr. Opin. Gastroenterol. 2009. Vol. 25(5). P. 422 427.
- 23. Nagasaka T., Tanaka N., Cullings H. M. et al. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101(18). P. 1244 1258.
- 24. Ned R. M., Melillo S., Marrone M. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: The colosure test // PLoS Curr. 2011. Vol. 3.
- 25. Rad R., Cadinanos J., Rad L. et al. A genetic progression model of Braf(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for the rapeutic intervention. // Cancer Cell. -2013. Vol. 24. P. 15-29.
- 26. Thibodea S. N., French A. J., Cunningam J. M. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1 // Cancer Res. 1998. Vol. 58(8). P. 1713—1718.
- 27. Van Dam L., Kuipers E. J., van Leerdam M. E. Performance improvements of stool-based screening tests // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24(4). P. 479—492.

- 28. Yehya A. H., Yusoff N. M., Khalid I. A. et al. Pilot study of the sensitivity and specificity of the DNA integrity assay for stool-based detection of colorectal cancer in Malaysian patients // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13(5). P. 1869—1872.
- 29. Yonemura Y. Contemporary approaches Toward Cure of gastric cancer. Meeda Shoten Co Ztd, 1996. P. 197.
- 30. Young G. P., Bosch L. J. Fecal tests: From blood to molecular markers // Curr. Colorectal. Cancer Rep. -2011. Vol. 7(1). P. 62-70.
- 31. Zou H., Harrington J. J., Klatt K. K., Ahlquist D. A. A sensitive method to quantify human long DNA in stool: relevance to colorectal cancer screening // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15(6). P. 1115—1119.
- 32. Zou H., Taylor W. R., Harrington J. J. et al. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay // Gastroenterology. -2009. Vol. 136 (2). P. 459 470.
- 33. *Xiao Z., Li B., Wang G. et al.* Validation of methylationsensitive high-resolution melting (MS-HRM) for the detection of stool DNA methylation in colorectal neoplasms // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 43. P. 154—163.

РЕЗЮМЕ

Г. М. Бутрович, Е. Д. Мирлина, И. Г. Хабарова, О. А. Вострюхина

Неинвазивная диагностика колоректального рака: молекулярно-генетический анализ фекальной ДНК

Колоректальный рак (КРР) остается одной из основных причин смертности среди онкологических заболеваний в мире. Ранняя диагностика имеет фундаментальное значение для снижения заболеваемости и смертности от КРР. В настоящее время исследователи заняты поисками надежных и эффективных неинвазивных скрининговых тестов, использующих легкодоступные биологические образцы, такие как фекалии. Подобные методики имеют также большой потенциал для сбора и доставки

образцов. В обзоре обсуждаются несколько новых вариантов анализа фекальных образцов пациентов с использованием генетических методов и дано их сравнение с традиционно используемыми тестами на скрытую кровь в фекалиях. Критериями для предпочтения того или другого способа являются чувствительность, специфичность метода, его технологичность, стоимость анализа и возможность раннего выявления КРР. Эти факторы определяют возможности масштабного скрининга КРР. Достижения в области технологии обещают повышение эффективности анализа фекальной ДНК и ввод новых клинических приложений.

Ключевые слова: ранняя диагностика колоректального рака, молекулярно-генетические методы, анализ фекальной ДНК, тест на скрытую кровь.

SUMMARY

G. M. Butrovich, E. D. Mirlina, I. G. Habarova, O. A. Vostrukhina

Noninvasive diagnostics for colorectal cancer: molecular genetic fecal DNA analysis

Colorectal cancer (CRC) is still one of the leading causes of cancer-related death all over the world. An early diagnosis is fundamental thing for reducing the CRC-related morbidity and mortality. Nowadays researchers are studying more reliable and effective non-invasive screening tests, using easily available biological samples, such as feces. Such methods have high potential to collect and deliver samples. The comparison of some new variants genomic fecal DNA analysis and traditional fecal occult blood tests are discussed in this review. Sensitivity, specificity of the methods, processability, efficacy and ability of early CRC screening are the criteria for the preference of the using of one of these methods. These factors give the opportunity to carry out the large-scale CRC screening. This technological advance promises to increase the efficiency of the fecal DNA analysis and put the using of new clinical applications.

Key words: early diagnostics of colorectal cancer, molecular genetic methods, fecal DNA analysis, fecal occult blood testing.