

*Д.А. Андреев, А.Ю. Кашурников, А.А. Завьялов*

## **Скрининг на колоректальный рак: пороговые концентрации гемоглобина в фекальном иммунохимическом тесте (обзор зарубежных рекомендаций)**

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

**Введение.** По данным ВОЗ за 2020 г. в Российской Федерации колоректальный рак занимает первое место (оба пола, за исключением немеланомных опухолей кожи) в списке наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований. Остаются крайне актуальными задачи совершенствования организации скрининга на новообразования толстой кишки. Установление пороговых значений для концентрации гемоглобина в скрининговом ФИТ играет важную роль в обоснованном отборе пациентов для направления в референсные центры, где выполняется колоноскопия.

**Материалы и методы.** Проводился поиск источников информации в PubMed, Google. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось материалам, опубликованным за последние 3 года.

**Результаты.** В обзоре суммированы контрольные значения для концентрации гемоглобина при выполнении ФИТ, включенные в клинико-лабораторные рекомендации таких регионов, как: Европа, Канада, США, Новая Зеландия. На практике используется широкий набор вариантов пороговых концентраций гемоглобина для интерпретации положительных результатов количественного ФИТ с обоснованием направления «позитивных» пациентов в референсные центры для дальнейшего обследования, включающего колоноскопию.

**Выводы.** В настоящее время нет единой технологии интерпретации ФИТ на основании показателя отсечения интервала положительных результатов, являющейся оптимальной для всех возможных практических ситуаций в системе здравоохранения. Улучшение диагностических методов, основанных на ФИТ, может привести к повышению эффективности ранней диагностики КРР и снижению ассоциированных рисков, связанных с применением колоноскопии.

**Ключевые слова:** фекальный иммунохимический тест (ФИТ), скрытая кровь, скрининг, рак толстой кишки, колоректальный рак, гемоглобин, колоноскопия

### **Введение**

Колоректальный рак (КРР) является третьим по частоте встречаемости и вторым в структуре причин онкологической смертности в мире [1]. По оценкам ВОЗ в 2020 г. в Российской Федерации стандартизованные по возрасту (мировой стандарт) показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака составили 27,8 на 100 тыс. и 13,9 на 100 тыс. соответственно [2].

Принимая во внимание тот факт, что аденомы толстой кишки являются предопухолевым заболеванием, их своевременное обнаружение и эффективное удаление значительно снижают риск развития колоректального рака [3]. Ранняя диагностика КРР и своевременно проведенная терапия приводят к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения [1]. Следует считать, что скрининг на предопухолевые образования толстой кишки и КРР представляет собой пример результативного, экономически выгодного подхода, позволяющего снизить тяжелое ассоциированное бремя рака в социуме [1, 3]. Во многих странах внедрены программы скрининга на КРР, основанные на определении скрытых следов крови в фекалиях и колоноскопии.

Распространен гваяковый и иммунохимический варианты определения скрытой крови в образцах при выполнении скрининга. В исследованиях показано, что иммунохимический тест обладает такими преимуществами по сравнению с гваяковым тестом, как: высокая специфичность и частота выявления скрытой крови, специфичность в отношении гемоглобина человека (не требуется соблюдение диеты при назначении теста), хорошая комплаентность пациентов, лучшая затратная эффективность [4]. В рандомизированных исследованиях установлено, что частота позитивных результатов при применении

ФИТ составляет 5,5%, что более чем в два раза выше, чем при применении гваякового теста — 2,4% [5].

Кроме того, ощутимым практическим преимуществом количественного иммунохимического теста является возможность получения цифровых результатов оценки концентраций скрытого гемоглобина, что позволяет разработать систему отбора пациентов в программы наблюдения в зависимости от контрольных показателей гемоглобина, отвечающих ресурсам региональной системы здравоохранения по обеспечению объемов проведения скрининговой колоноскопии, а также от других характеристик пациентов, определяющих риск развития КРР [6, 7]. Ведется поиск комплексных критериев отбора пациентов для проведения колоноскопии, что может снизить число необоснованных инвазивных исследований, при которых пациент подвергается риску развития ятрогенных осложнений, а также снизить затратность скрининга. В литературе подробно представлены вопросы изучения пороговых концентраций гемоглобина в ФИТ, требующие обобщения и систематизации.

Таким образом, остаются крайне актуальными задачи совершенствования организации скрининга на новообразования толстой кишки путем анализа согласительных рекомендаций, используемых за рубежом, включающих описание эффективных подходов к установлению наилучших пороговых значений для концентрации гемоглобина в количественном ФИТ с целью проведения обоснованного отбора пациентов в диагностические программы в референсных центрах.

### Материалы и методы

Изучались международные рекомендации по применению ФИТ в программах скрининга на КРР. Проводился поиск источников информации в PubMed, Google. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось материалам, опубликованным за последние 2–3 года.

### Результаты

Для реализации программ скрининга осуществляется стратификация целевых популяций пациентов в зависимости от составного показателя риска заболеть КРР. Национальными и международными онкологическими обществами разработаны рекомендации по скринингу на КРР в группах высокого риска, «золотым стандартом» которого является выполнение тотальной

колоноскопии. В других группах, в случае позитивных результатов ФИТ, показано проведение колоноскопии. Важно правильно отобрать пациентов для последующих инвазивных исследований, провести раннюю диагностику и одновременно избежать назначения необоснованных инвазивных инструментальных медицинских процедур с возможным риском развития серьезных осложнений.

Согласно международным рекомендациям ESMO 2020 г. скрининг на рак толстой кишки в популяции пациентов среднего риска проводится в соответствии с европейскими и американскими согласительными документами по обеспечению качества [8].

В Европейских рекомендациях 2012 г. по обеспечению качества скрининга КРР предлагается выбирать пороговую концентрацию гемоглобина в зависимости от таких локальных условий проведения теста, как: особенности аналитических инструментов конкретного производителя и характеристики лабораторного оборудования, специфика сбора и количество материала, рабочие алгоритмы и т. д. Рекомендуется проведение пилотного исследования с целью подтверждения правильности выбора конкретного ФИТ, порогового значения для ФИТ, алгоритма проведения ФИТ (количество взятых образцов и т. д.), способов транспортировки и хранения теста. Перечисленные характеристики должны обеспечивать такую частоту позитивных результатов теста, которая отвечает региональным клиническим, логистическим и экономическим требованиям [9]. В рекомендациях обсуждаются способы оптимизации пороговой концентрации для ФИТ в реальной клинической практике [9].

NCCN (version 2. 2020) рекомендует ежегодно проводить ФИТ в целевой популяции пациентов (см. рекомендации NCCN [10]). Организация рекомендует для пациентов группы среднего риска начинать скрининг в возрасте 50 лет. Опции скрининга включают: колоноскопию каждые 10 лет; ежегодное обследование путем высокочувствительного гваякового теста или ФИТ или проведение 1 раз в 3 года ФИТ-ДНК-теста; гибкая сигмоидоскопия каждые 5–10 лет; или КТ-колонография каждые 5 лет [10].

При этом NCCN отмечает, что чувствительность ФИТ при выявлении КРР составляет 76–95%, при выявлении прогрессирующей аденомы — 27–47%, специфичность — 89–96%. Гваяковый тест с усиленной чувствительностью, по выводам NCCN, уступает ФИТ: чувствительность — 62–79% в отношении КРР, 7% — при обнаружении аденомы, специфичность — 87–96% [10]. По данным литературы характеристики ФИТ широко варьируют в зависимости от принципа проведения исследования, заложенного в

его основу. Например, чувствительность пространственных в США тестов «ОС FIT-СНЕК» при обнаружении КРР в исследованиях составила 73,8% (пороговое значение, 20 мкг/г; 95% ДИ, 62,3–83,3), а «ОС-Light» — 78,6% (пороговое значение, 10 мкг/г; 95% ДИ, 61,0–90,5) [11]. В текущих рекомендациях NCCN по скринингу на КРР не устанавливаются гармонизированные стандартные требования к проведению ФИТ и контрольные количественные значения (граница разделения) концентраций гемоглобина в образцах, позволяющие считать результат теста положительным [10].

В рекомендациях 2016–2017 гг. рабочей группы Федерации обществ США по колоректальному раку предлагается отдавать предпочтение количественному ФИТ при выборе между двумя вариантами ФИТ и определять оптимальные пороговые значения на практике в зависимости от таких факторов как: рабочие характеристики теста, затратная эффективность, производитель ФИТ, доступные для скрининговой программы объемы колоноскопических исследований в медицинских организациях региона и т. д. [12].

В рекомендациях канадской рабочей группы по профилактической медицине 2016 г. указывается на отсутствие различий в предиктивной ценности между результатами ФИТ и гФОВТ в отношении КРР и аденом в условиях применения стандартных концентраций гемоглобина, озвученных производителем ФИТ. Рабочая группа предлагает проводить разработку локальных рекомендаций по пороговым концентрациям на местах в лабораториях [13].

В рекомендательных документах Новой Зеландии 2019 г. бесплатная активная программа скрининга на КРР прежде всего нацелена на обнаружение новообразований у пациентов в возрастной группе от 60 до 74 лет путем предоставления ФИТ каждые два года [14]. Другие группы пациентов могут участвовать в скрининге после консультации с врачом и принятия индивидуализированного плана обследования. Предлагается также акцентировать внимание и распространить бесплатный скрининг на малые этнические группы с включением пациентов в возрасте от 50 до 59 лет. Рекомендациями предусмотрено применение количественного ФИТ с целью дальнейшего совершенствования аналитической технологии и выбора приемлемых пороговых значений концентрации гемоглобина для скрининга без чрезмерной дополнительной нагрузки на кабинеты колоноскопии [14].

NICE Великобритании предлагает активно применять количественные тесты в диагностических процедурах в первичном звене в соответствии с документами, опубликованными в сети интернет [15, 16]. Компаниям-производи-

телям предписано проводить консультации по рабочим характеристикам тестов и обеспечить стандартизацию получаемых результатов [16]. В пунктах 2.5–2.10 рекомендаций NICE [16] сообщается о критериях отбора пациентов для их направления (диагностической маршрутизации) в референсные центры на основании, в том числе, результатов ФИТ.

В целом NICE рекомендует интерпретировать положительные результаты ФИТ на основании порогового значения гемоглобина 10 мкг/г [16].

Недавно проведенный сравнительный анализ рекомендаций NICE с рекомендациями других стран показал, что лишь в нескольких странах рекомендуется проведение ФИТ у пациентов с симптомами в первичном звене здравоохранения для стратификации в группу нуждающихся в колоноскопии. Это, вероятно, обусловлено слабым уровнем убедительности доказательств для такого подхода, а также внедрением во многих странах алгоритма, при котором пациенты с симптомами направляются непосредственно в референсный центр второго уровня без предварительной стратификации. Необходимы дополнительные исследования роли ФИТ в первичном звене при стратификации пациентов с симптомами [1].

Программа скрининга населения на рак толстой кишки в Нидерландах включает обследование целевой популяции мужчин и женщин в возрасте от 55 до 75 лет включительно каждые 2 года. Ежегодно приглашение по почте получают 2,2 миллиона человек [17]. Около 70% приглашенных соглашаются принять участие в скрининге. В почтовом отправлении содержатся инструменты для самостоятельного забора образцов на дому для ФИТ и информационные материалы. Видео-инструкция по сбору, хранению и отправке лабораторного материала размещена в интернете [18]. Участники скрининга пересылают образцы по почте. Пороговые значения ФИТ в Программе скрининга установлены Комиссией по обследованию населения (таблица). Опираясь на анализ результатов скрининга и соотношения польза/риск, Комиссия не рекомендует изменять установленное пороговое значение для ФИТ в настоящее время в Нидерландах. Изменение порогового значения для ФИТ в целях проведения клинических исследований в рамках скрининга населения возможно только путем получения специального разрешения при условии соблюдения критериев, утвержденных в Законе об обследовании населения [19].

В случае неблагоприятного результата ФИТ (около 5% обследованных путем ФИТ [17]) пациента приглашают в ближайший (удобно расположенный) медицинский центр для дальнейшего обследования (колоноскопии). Рак

обнаруживается приблизительно у 5% в группе обследованных с помощью колоноскопии. Клинически значимые полипы обнаруживаются у 35% обследованных [17]. Организация скрининга полностью автоматизирована от компьютерного генерирования почтовых сообщений до пополнения медицинских баз данных для анализа и совершенствования всех аспектов качества онкологической практики [17].

В таблице суммированы контрольные значения ФИТ в рекомендациях рассмотренных стран. Другие ранние рекомендации по скринингу на КРР, разработанные в различных регионах мира, изучаются в научной литературе. Например, обзор Bénard и соавт., (2018 г.) [20] обобщает опубликованные материалы по организации скрининга на КРР за период с 2007 по 2017 гг. в мире и может быть полезным для получения дополнительных сведений

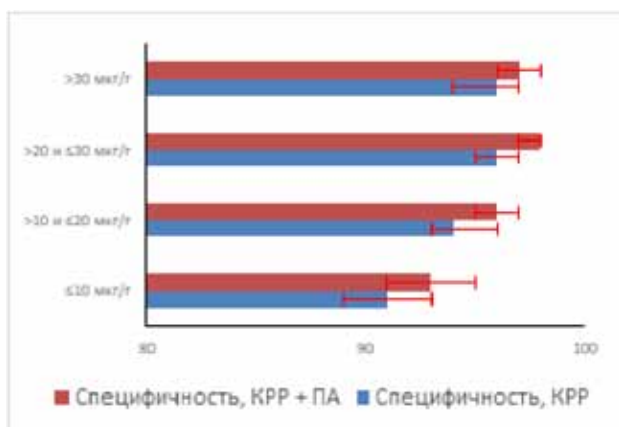
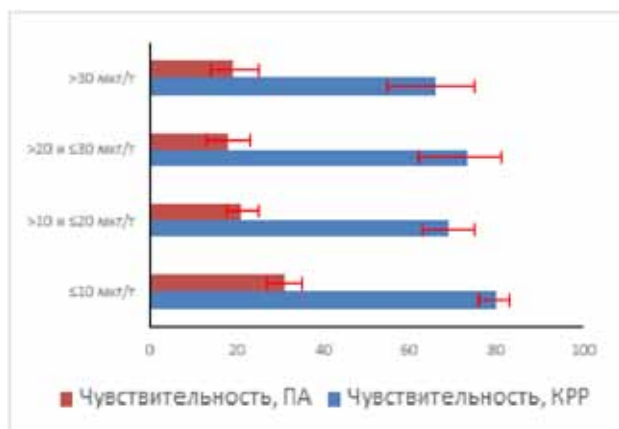
Гибкие пороговые значения ФИТ предусмотрены в рекомендациях ряда стран. Параллельно, за рубежом внедряется новый вариант комбини-

рованного теста, основанного на ФИТ и анализе маркерной ДНК в образцах. В настоящее время не сделаны окончательные выводы о преимуществах комбинированного теста по сравнению с простым ФИТ с набором различных пороговых значений концентрации гемоглобина, хотя путем моделирования показано, что в популяции обследованных из 1000 человек применение ФИТ 1 раз в год приводит к развитию осложнений, связанных с колоноскопией (перфорации, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота и рвота, кишечная непроходимость, дегидратация, боль в животе, инфаркт миокарда, стенокардия, аритмии, застойная сердечная недостаточность, остановка дыхания, обморок, гипотензия или шок) в 0,010–0,011% случаев, а при применении ФИТ-ДНК 1 раз в 3 года — в 0,009–0,010% случаях [21]. Между тем, контрольные пороговые значения ФИТ продолжают оставаться темой для широкого ряда клинических исследований, проводимых с целью поиска оптимальных условий проведения и интерпретации теста [21].

**Текущие пороговые значения концентраций гемоглобина для ФИТ в некоторых зарубежных рекомендациях по скринингу на КРР**

Рекомендации	Страна, год опубликования	Рекомендуемое пороговое значение ФИТ	Комментарии	Источник
Европейские рекомендации 2012 г. по обеспечению качества скрининга и диагностики КРР	Европейские страны, 2012	Рекомендовано подбирать в зависимости от локальных условий, характеристик производителя теста, числа образцов, применяемых алгоритмов скрининга	В рекомендациях предлагается проводить пилотные исследования с целью обоснования частных пороговых значений гемоглобина в зависимости от условий скрининга в регионе	[9]
Рекомендации рабочей группы Федерации обществ США по колоректальному раку	США, 2016–2017 гг.	Рекомендованы низкие пороговые значения (например, $\leq 20$ мкг Hb/g) — низкий уровень убедительности рекомендаций, низкий уровень доказательной базы (предпочтения Рабочей группы)	Следует определять оптимальное пороговое значение для ФИТ в зависимости от эксплуатационных характеристик теста, затратной эффективности, наличия ресурсов, включая доступность колоноскопии при проведении скрининга	[12]
Рекомендации по скринингу на колоректальный рак в первичном звене здравоохранения Канадской рабочей группы по профилактической медицине	Канада, 2016	Каждая лаборатория оптимизирует пороговые значения концентрации гемоглобина в зависимости от одобренной программы скрининга в провинции	Обсуждается возможность разработки программ скрининга с высокими пороговыми концентрациями с целью уменьшения числа ложноположительных результатов при одновременном улучшении качества скрининга	[13]
Рекомендательные положения по организации скрининга на КРР Онкологического общества Новой Зеландии	Новая Зеландия, июль 2019	40 мкг Hb/g сухого образца (или 200 нг/мл буферного раствора)	В рамках национальной программы скрининга целевых популяций. Одновременно рекомендован подбор порогового значения для обеспечения надежной специфичности	[14]
«Количественные ФИТ при принятии решения в первичном звене о направлении пациента в референсные центры для обследования на КРР». Рекомендации по диагностике Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE). В рекомендации NICE включены конкретные производители и пороговые значения для ФИТ, рекомендуемые компанией-производителем	NICE, Великобритания, 2017, 2020	10 мкг Hb/g фекалий (предполагается, что этот порог обеспечивает достаточную чувствительность, позволяющую исключить КРР в первичном звене)	Общие рекомендации NICE при составлении отчетов во время обследования в первичном звене	[16]
Консенсус в рамках Программы скрининга населения на рак толстой кишки [advies «Afkaparwaarde bevolkingsonderzoek darmkanker»]	Комиссия по обследованию населения, Нидерланды, 2019	275 нг Hb /мл р-ра, содержащего образец и буфер, соответствующее концентрации 47 мкг Hb/мл фекалий	На настоящий момент не рекомендовано изменять установленное пороговое значение для ФИТ в текущей практике в Нидерландах	[19]

В недавнем исследовании Selby и соавт., 2019 г. сообщается, что чувствительность ФИТ с пороговыми концентрациями  $\leq 10$  мкг/г значительно выше по сравнению с концентрациями в интервале  $>10$  и  $\leq 20$  мкг/г при скрининге на КРР и аденомы, хотя отсутствовали статистически значимые различия в точности ФИТ в зависимости от пола или возраста (рисунок) [22]. В этом исследовании рекомендуется применять порог  $\leq 10$  мкг/г при наличии достаточных ресурсов в системе здравоохранения для проведения возросшего количества колоноскопий. Вместе с тем, в другом исследовании Georgiou Delisle и соавт. (2020 г.), продемонстрировано, что отрицательный результат ФИТ с очень низким порогом определения следов крови (2 мкг/г) позволяет, наоборот, исключить необходимость проведения излишних колоноскопий в группе симптомных пациентов высокого риска (по национальным критериям, Великобритания) с подозрением на КРР. В этой ситуации диагностическая ценность (в частности, чувствительность) ФИТ была равнозначна колоноскопии [23]ГНб.



Составные (обобщенные) показатели чувствительности и специфичности ФИТ в отношении колоректального рака (КРР) и распространенных («поздних») аденом (ПА), стратифицированные по пороговым значениям концентрации гемоглобина в рамках когорт пациентов, включенных в программу наблюдения с применением колоноскопии; отражены чувствительность и специфичность в процентах (%) и 95% доверительный интервал (источник: построено по цифровым данным, опубликованным в работе К. Selby и соавт. 2019, [22])

## Обсуждение

Многие программы скрининга на КРР предусматривают применение ФИТ с установкой порога для интерпретации положительного результата теста. В настоящем обзоре продемонстрировано, что на практике используется широкий набор вариантов пороговых концентраций гемоглобина для интерпретации положительных результатов количественного ФИТ и ряд «гибких» подходов к выполнению ФИТ с обоснованием направления «позитивных» пациентов в референсные центры для дальнейшего обследования, включающего выполнение колоноскопии.

Количественный ФИТ позволяет автоматизировать анализ образцов, увеличить объемы тестирования пациентов, что безусловно повышает активную выявляемость КРР и снижает затратность скрининга. Тем не менее, в зарубежной научной литературе не описана одна единая технология проведения и интерпретации ФИТ (пороговые концентрации гемоглобина, однородная целевая популяция, частота обследования и сбора образцов, компания-производитель, аналитические процедуры и др.), являющаяся оптимальной для всех возможных практических ситуаций, складывающихся в системе здравоохранения. При этом, показано, что снижение порогового интервала (до  $0 \leq 10$  мкг/г фекалий) в популяции среднего риска повышает чувствительность метода и число кандидатов на колоноскопию. Наоборот, снижение концентрации «отсечения» для ФИТ, до значений, стремящихся к нулю в группе пациентов высокого риска, может исключить потребность в колоноскопии. Важно достичь оптимального баланса между пользой и рисками в скрининге.

Неоправданное назначение колоноскопии (или инвазивных диагностических методов) большой группе скринируемых при возрастании случаев положительных результатов ФИТ, обусловленных снижением порогового значения концентрации гемоглобина, может привести к росту числа ятрогенных осложнений, чрезмерному расходованию ресурсов. Наоборот, повышение порога концентрации и получение отрицательных результатов может вызвать спонтанный рост числа случаев КРР, диагностируемых на поздних стадиях.

К сожалению, в программах скрининга пациенты определяются как ФИТ-положительные или отрицательные без учета индивидуальных уровней ФИТ, хотя проводится изучение корреляции персонализированных цифровых количественных показателей ФИТ с риском возникновения неоплазм в отдаленном периоде. Требуется совершенствование диагностических

методик на основе ФИТ в соответствии с общими требованиями к целям и задачам онкологического скрининга.

До сих пор обсуждаются вопросы влияния применения ФИТ на смертность, ассоциированную с КРР. В связи с этим высокочувствительный тест на скрытую кровь (ФОВТ), продемонстрировавший эффективность в отношении снижения смертности, считают альтернативой ФИТ [10], хотя лишь временной. Количественные оценки на основе ФИТ открывают новые уникальные горизонты в индивидуализации пациент-ориентированных подходов, снижении КРР ассоциированной заболеваемости и смертности, в совершенствовании механизмов контроля качества онкологической практики.

#### ЛИТЕРАТУРА

- van Melle M, Yep Manzano SIS, Wilson H et al. Faecal immunochemical test to triage patients with abdominal symptoms for suspected colorectal cancer in primary care: review of international use and guidelines // *Fam Pract.* 2020 Oct;37(5):606–15.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11]. <https://doi.org/gco.iarc.fr/>
- Heisser T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation // *PLoS Med.* 2020 Jul;17(7):e1003194.
- Brenner H, Werner S. Selecting a Cut-off for Colorectal Cancer Screening With a Faecal Immunochemical Test // *Clin Transl Gastroenterol.* 2017 Aug;8(8):e111.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population // *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):82–90.
- Bretagne J-F, Piette C, Cosson M et al. Switching from guaiac to immunochemical faecal occult blood test increases participation and diagnostic yield of colorectal cancer screening // *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2019 Oct;51(10):1461–9.
- Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know // *Gut.* 2015 Aug;64(8):1327–37.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 31 // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* England. 2020:1291–305.
- Halloran SP, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing // *Endoscopy.* 2012 Sep;44 Suppl 3:SE65–87.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colorectal Cancer Screening. Version 2.2020 — June 8, 2020. [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. <https://doi.org/www.NCCN.org>
- Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jun. (Evidence Syntheses, No. 135.). In 2016. <https://doi.org/www.ncbi.nlm.nih>
- Robertson DJ, Lee JK, Boland CR. et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1217–1237.e3.
- Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care // *C Can Med Assoc J=J l'Association medicale Can.* 2016 Mar;188(5):340–8.
- Cancer Society of New Zealand (2019). Bowel (colorectal) screening position statement. Wellington: NZCS [Internet]. [cited 2021 Mar 3]. <https://doi.org/cancernz.org.nz/assets/Positions-Statements/Cancer-Society-Position-Statement-Template-FA-amend1.pdf>
- NICE. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12] [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 4]. <https://doi.org/www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer#lower-gastrointestinal-tract-cancers>
- NICE. Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 4]. <https://doi.org/www.nice.org.uk/guidance/dg30>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Hoe gaat het bevolkingsonderzoek darmkanker? Publicatie datum: 11-01-2021. [Internet]. Nederland; [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rovid.nl/rivm/aco/2021/rivm-aco-20210111-idc4ltbxl-web-hd.mp4>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Gebruiksaanwijzing ontlastingstest bevolkingsonderzoek darmkanker. Wijzigingsdatum 04-03-2020. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rovid.nl/rivm/aco/2018/rivm-aco-20180809-idde82why-web-hd.mp4>
- Gezondheidsraad. Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/13. [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.gezondheidsraad.nl>
- Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations // *World J Gastroenterol.* 2018 Jan;24(1):124–38.
- Abeloff's clinical oncology, sixth edition. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. Editors, 2020; Copyright © 2020 by Elsevier.
- Selby K, Levine EH, Doan C, Gies A, Brenner H, Quesenberry C, Lee JK, Corley DA. Effect of Sex, Age, and Positivity Threshold on Fecal Immunochemical Test Accuracy: A Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology.* 2019 Dec;157(6):1494–505.
- Georgiou Delisle T, D'Souza N, Chen M. et al. Can FIT rule out colorectal cancer in symptomatic patients? Diagnostic test accuracy results from 9,822 patients in the NICE FIT study // *J Clin Oncol* [Internet].

2020;38(15\_suppl):4093. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4093](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4093)

24. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Bevolkingsonderzoek darmkanker: professionals. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker/professionals>

Поступила в редакцию 19.04.2021 г.

*D.A. Andreev, A.Yu. Kashurnikov, A.A. Zavyalov*

### **Colorectal cancer screening: foreign guidelines on fecal immunochemical test cut-off (review)**

The State Budgetary Institution of Moscow «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department»

**Introduction.** According to WHO data for 2020, colorectal cancer occupies first (highest) position (excluding non-melanoma skin cancer) in the top ranking list of the most frequent cancers in the Russian Federation. Colorectal cancer screening plays a pivotal role in early diagnosis and treatment. The best positive threshold values for hemoglobin concentration in a quantitative fecal immunochemical test (FIT) are postulated in

a fraction of foreign recommendations. We reviewed the FIT cut-off values in those clinical guidelines.

**Materials and methods.** The relevant publications were retrieved from PubMed and Google. The search horizon covered the last decade. Searches used the terms: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», as well as other semantic and thematic forms. The recommendations appeared in last decade were reviewed.

**Results.** This review summarizes the cut-off values for hemoglobin concentration in FIT, included in the clinical and laboratory guidelines developed in such regions as: Europe, Canada, USA, New Zealand. Many CRC screening programs use the FIT with a threshold setting for interpreting a positive test result. In practice, a wide range of options for threshold hemoglobin concentrations is used to interpret positive results of quantitative FIT. The FIT cut-off value is critically important to select the size of population for further examination depending on capacity of colonoscopy units.

**Discussion and conclusions.** The foreign guidelines don't establish single unified approach for FIT results interpretation, which would be an optimal fit for all imaginable practical situations in healthcare system. Improvement of screening techniques based on FIT would lead to the further steps on the way towards more effective and safe CRC diagnosis.

**Keywords:** fecal immunochemical test (FIT), fecal occult blood test, screening, colon cancer, colorectal cancer, hemoglobin, colonoscopy, review