



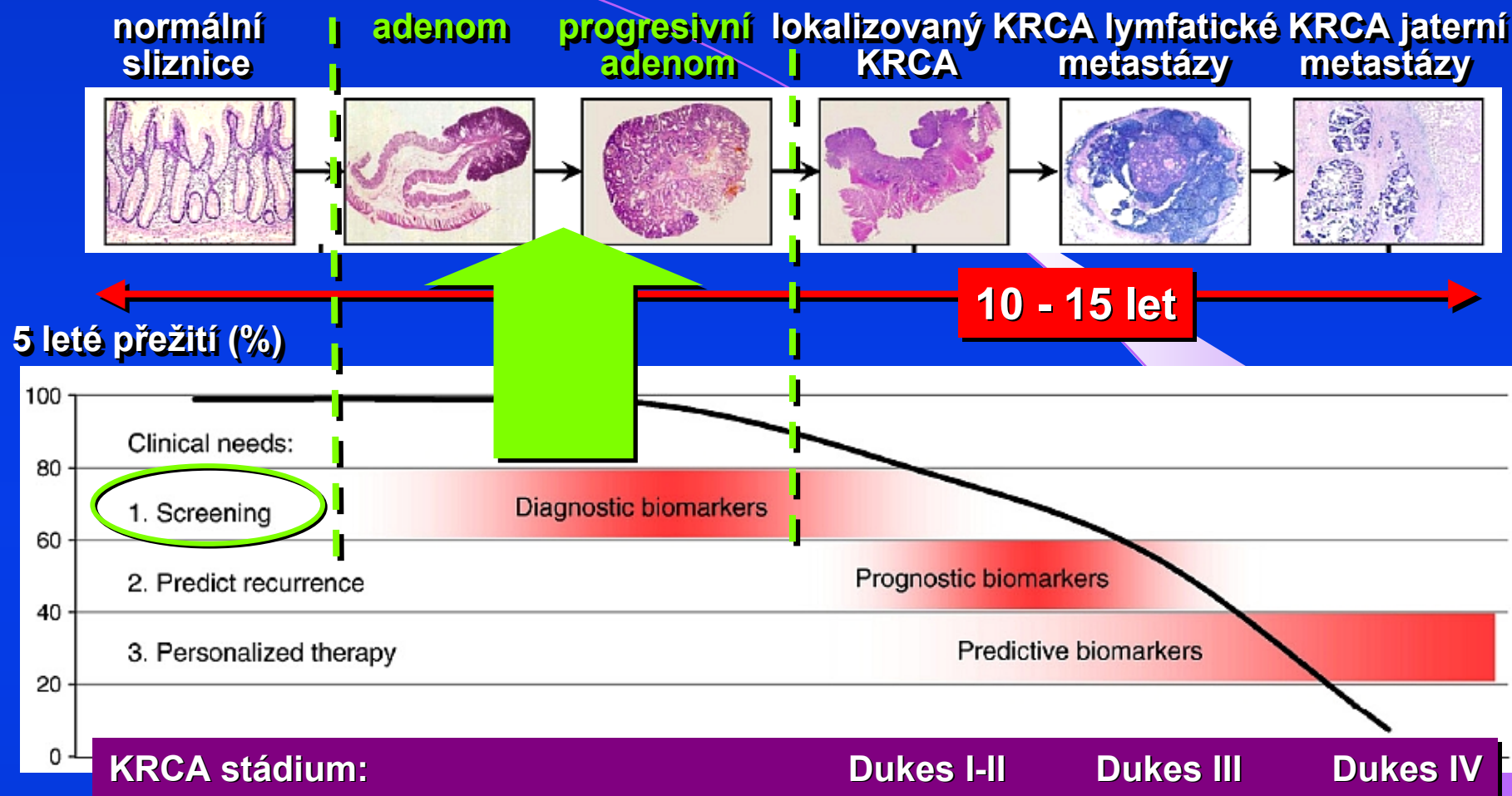
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Imunochemické metody pro screening nádorů tlustého střeva MUDr.Petr Kocna CSc.



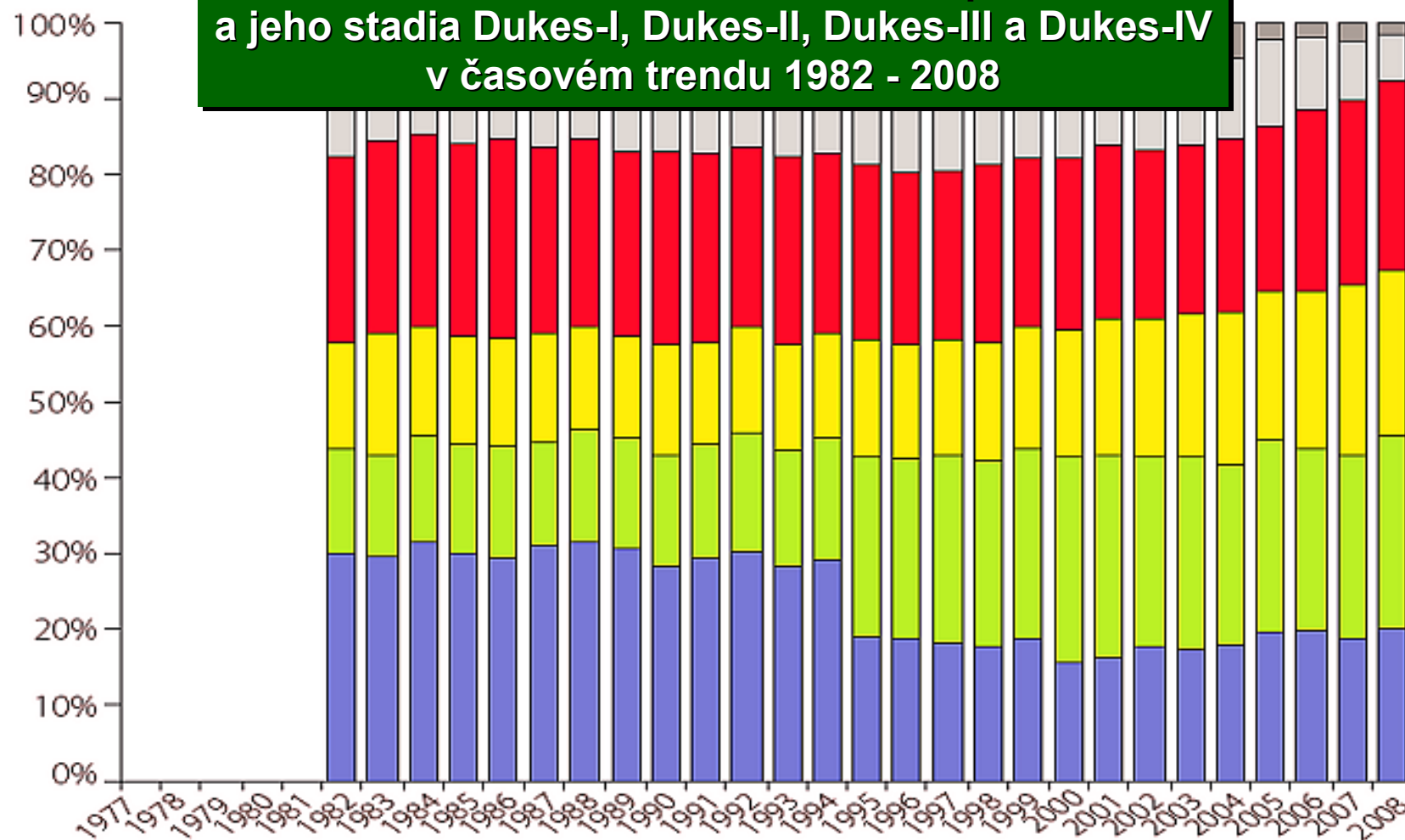
VIII. Konference imunologických laborantů - Pardubice 8.4.2013



Proteomics of colorectal cancer: overview of discovery studies and identification of commonly identified cancer-associated proteins and candidate CRC serum markers.

Jimenez CR, Knol JC, Meijer GA, Fijneman RJ. - J Proteomics. 2010;73:1873-1895

**Kolorektální karcinom v České republice
a jeho stadia Dukes-I, Dukes-II, Dukes-III a Dukes-IV
v časovém trendu 1982 - 2008**



Epidemiology, etiology, screening and diagnosis of colorectal cancer, including the therapeutic procedures in colon and rectum. Suchánek Š., Vepřeková G., Májek O., Dušek L., Zavoral M. - Onkologie 2011; 5(5): 261–265

- Kolorektální karcinom nejčastější nádor trávicího traktu.
- V roce 2008 bylo v ČR **diagnostikováno 8236 s KRCA** a na KRCA **zemřelo 4313** pacientů, více než 50% mortalita je způsobena vysokým podílem pacientů diagnostikovaných v pokročilých stadiích III a IV
- Screening nad 50 let - cílová populace v ČR zahrnuje **3 782 524 osob**
- Screeningový test TOKS byl proveden v roce 2010 pouze u 370 905 osob, tj. jen u **9.8% osob**
- V roce 2009 bylo kolonoskopií indikovanou TOKS+ nalezeno **pouze 618 KRCA** z 8236 diagnostikovaných KRCA, což je **jen 7.5%**

Doporučení ČSKB navrhuje řešení, které umožní

1. zvýšit počty osob s provedeným TOKS

diagnostickým testem - kód 81733

2. zvýšit zachyt časných KRCA 3x spolehlivější metodou TOKS

regionální spoluprací s praktickými lékaři
a nabídkou kvantitativního TOKS

TESTY OKULNÍHO KRVÁCENÍ VE STOLICI - FOBT/TOKS

J Med Screen. 2002;9(3):99-103. Basic variables at different positivity thresholds of a **quantitative immunochemical test** for faecal occult blood. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P, Zappa M.

2005

qi-FOBT - 3.generace

1990

i-FOBT - 2.generace

1975

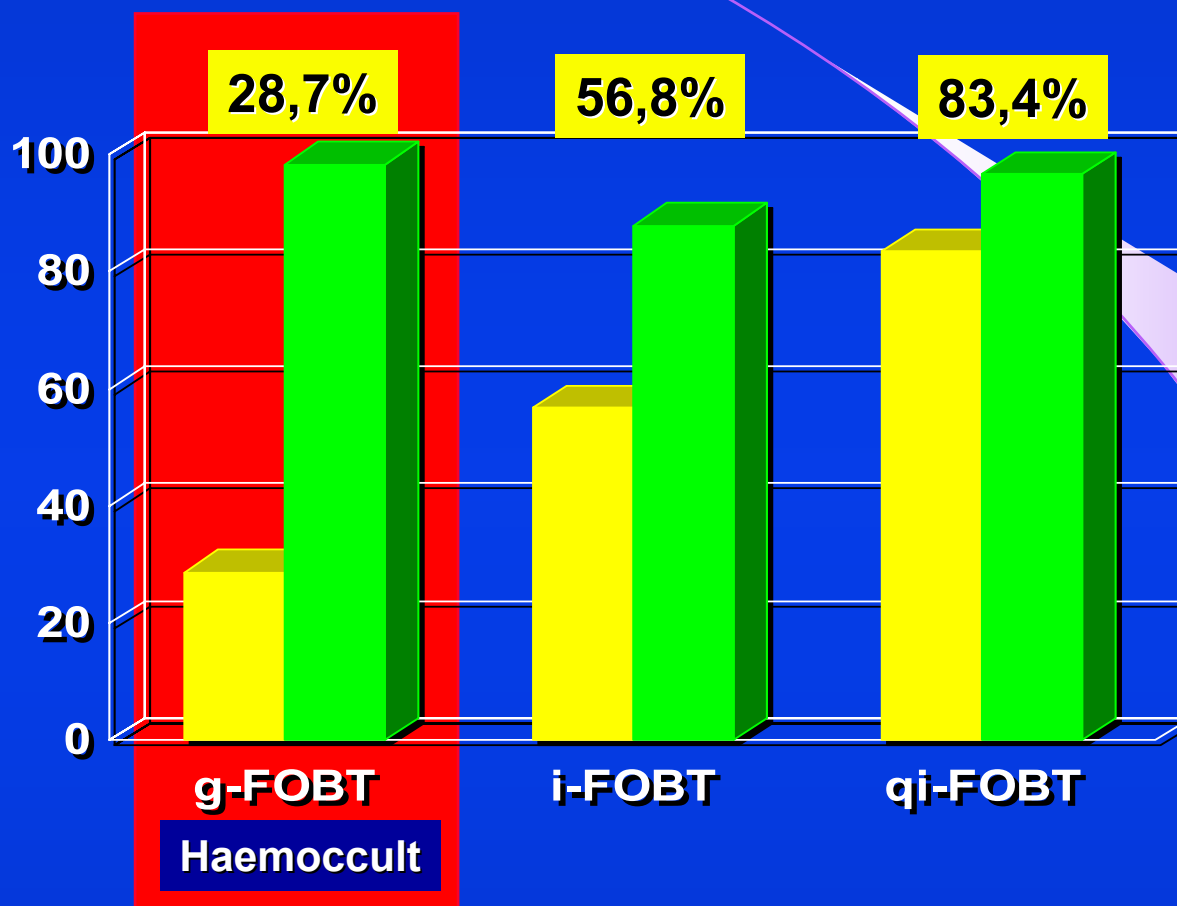
g-FOBT - 1.generace

Schweiz Med Wochenschr. 1976 Feb 28;106(9):297
The **hemoccult test in the screening for colonic carcinoma**
Deyhle P, Nüesch HJ, Kobler E, Jenny S, Säuberli H.

1

Imunochemický test – iFOBT
a jeho pozitivita ve screeningu

g-FOBT – GUAJAKOVÝ TEST, HAEMOCCULT



g-FOBT S CITLIVOSTÍ POD 30% UKONČENY 31.PROSINCE 2012

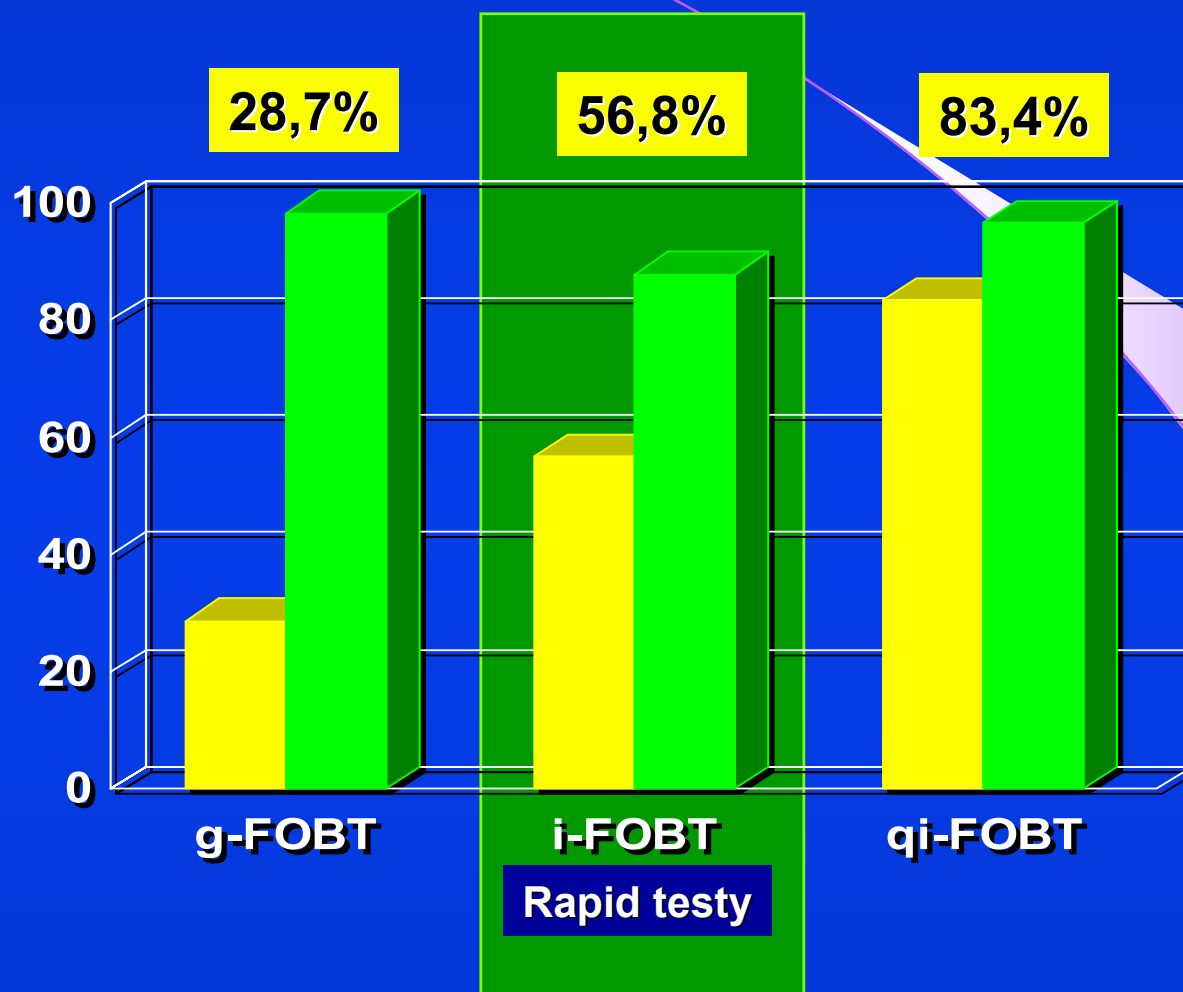
1

Imunochemický test – iFOBT
a jeho pozitivita ve screeningu

2

Imunochemický test – iFOBT
Kvalitativní, rapid testy

i-FOBT KVALITATIVNÍ, RAPID TESTY



i-FOBT MAJÍ CITLIVOST 2x VYŠŠÍ NEŽ HAEMOCCULT

i-FOBT KVALITATIVNÍ, RAPID TESTY



ŠIROKÁ NABÍDKA iFOBT RAPID TESTŮ V ČESKÉ REPUBLICE

i-FOBT KVALITATIVNÍ, RAPID TESTY

- ✓ iFOBT testy mají **velmi rozdílnou kvalitu a senzitivitu**
- ✓ citlivost iFOBT testů je od 100 ng Hb/ml do 2 mg Hb/ml
- ✓ Rapid iFOBT testy mají **velmi rozdílný odběrový systém**
- ✓ Rapid iFOBT testy mají rozdílnou stabilitu pufru- Hb/extraktu
- ✓ EMB v mnoha publikacích zdůrazňuje rozdílnost iFOBT testů

Haug U, Hundt S, Brenner H. - Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):682-690

Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests.

- ✓ Mayo Clinic studie 750 zdravých, kolonoskopicky ověřených osob
- ✓ FIT kvalitativní - **falešná pozitivita je 7.4%**
- ✓ FIT kvantitativní - falešná pozitivita je 3.8%

*Colorectal Cancer Screening Committee, DDW 2012 Workshop
Expert Working Group – Fit for Screening - prof. Stephen Halloran
Director: NHS Bowel Cancer Screening*

FIT test	Odběr vzorku	stabil. 2-8/25-30
ColonView	1 mg/2ml	11 / 5
immo-Care-C	11.5 mg/2.5ml	7 / 5
FOB Test	10 mg/2ml	10
OC-Light	10 mg/2ml	7
EpiTuub® iFOB	5-10 mg/1.1ml	7
Hema-screen™	x / 1.7-1.8ml	14
FOB test	3-10 mg/3ml	7 / 5
Hb FECALE	100-200 mg/2ml	15 / 15
Actim Fecal Blood	10-20 mg/10ml	7 / 7
Easy-Card		14
SureScreen FOB		3
OC-Sensor Micro	10 mg/2ml	28 / 14
qFOB™ ELISA	10 mg/5ml	7 / 7
i-FOB Turbidimetric	19.9 mg/1.6ml	14 / 6
QuikRead® FOB	10 mg/2ml	7 / 3
RIDASCREEN® Hb	100 mg/5ml	1 / -
FOB Gold NG	10 mg/1,7ml	7 / -

CITLIVOST- SENZITIVITA – CUT OFF HODNOTA

FIT test	Odběr vzorku	Konc mg/ml	Poměr	cut-off ng/ml
ColonView	1mg/2ml	0.50	1	40
immo-Care-C	11.5 mg/2.5ml	4.60	9,2	50
FOB Test	10mg/2ml	5.00	10	40
OC-Light	10mg/2ml	5.00	10	50
EpiTuub® iFOB	5-10mg/1.1ml	4,5-9	9-18	50
Hema-screen™	x /1.7-1.8ml	1.00	2	50
FOB test	3-10mg/3ml	1.0-3,3	2-6,6	10
Hb FECALE	100-200mg/2ml	50-100	100-200	40
Actim Fecal Blood	10-20mg/10ml	1.0-2.0	2-4	50
Easy-Card				200
SureScreen FOB				50

ANALYTICKÁ CITLIVOST JE UVEDENA v ng Hb/ml
JEDNOTLIVÉ TESTY SE LIŠÍ AŽ 20x NÁSOBNĚ

ODBĚROVÉ SYSTÉMY PRO FIT

FIT test	Odběr vzorku	Konc mg/ml	Poměr
ColonView	1mg/2ml	0.50	1
immo-Care-C	11.5 mg/2.5ml	4.60	9,2
FOB Test	10mg/2ml	5.00	10
OC-Light	10mg/2ml	5.00	10
EpiTuub® iFOB	5-10mg/1.1ml	4,5-9	9-18
Hema-screen™	x /1.7-1.8ml	1.00	2
FOB test	3-10mg/3ml	1.0-3,3	2-6,6
Hb FECALE	100-200mg/2ml	50-100	100-200
Actim Fecal Blood	10-20mg/10ml	1.0-2.0	2-4
Easy-Card			
SureScreen FOB			

MNOŽSTVÍ STOLICE – mg / OBJEM ROZTOKU – ml
JEDNOTLIVÉ TESTY SE LIŠÍ AŽ 200x NÁSOBNĚ

CUT-OFF HODNOTA ng Hb/ml a μg Hb/g stolice

FIT test	Odběr vzorku	Konc mg/ml	Poměr	cut-off ng/ml	cut-off $\mu\text{g/g}$
ColonView	1mg/2ml	0.50	1	40	80
immo-Care-C	11.5 mg/2.5ml	4.60	9,2	50	11
FOB Test	10mg/2ml	5.00	10	40	8
OC-Light	10mg/2ml	5.00	10	50	10
EpiTuub® iFOB	5-10mg/1.1ml	4,5-9	9-18	50	5.5-11
Hema-screen™	x / 1.7-1.8ml	1.00	2	50	50
FOB test	3-10mg/3ml	1.0-3,3	2-6,6	10	3.3-10
Hb FECALE	100-200mg/2ml	50-100	100-200	40	0.4-0.8
Actim Fecal Blood	10-20mg/10ml	1.0-2.0	2-4	50	25-50
Easy-Card				200	
SureScreen FOB				50	

SOUPRAVY SE SHODNOU CUT-OFF v ng Hb/ml
MAJÍ AŽ 200x NÁSOBNOU CUT-OFF v μg Hb/g STOLICE

1

Imunochemický test – iFOBT
a jeho pozitivita ve screeningu

2

Imunochemický test – iFOBT
Kvalitativní, rapid testy

3

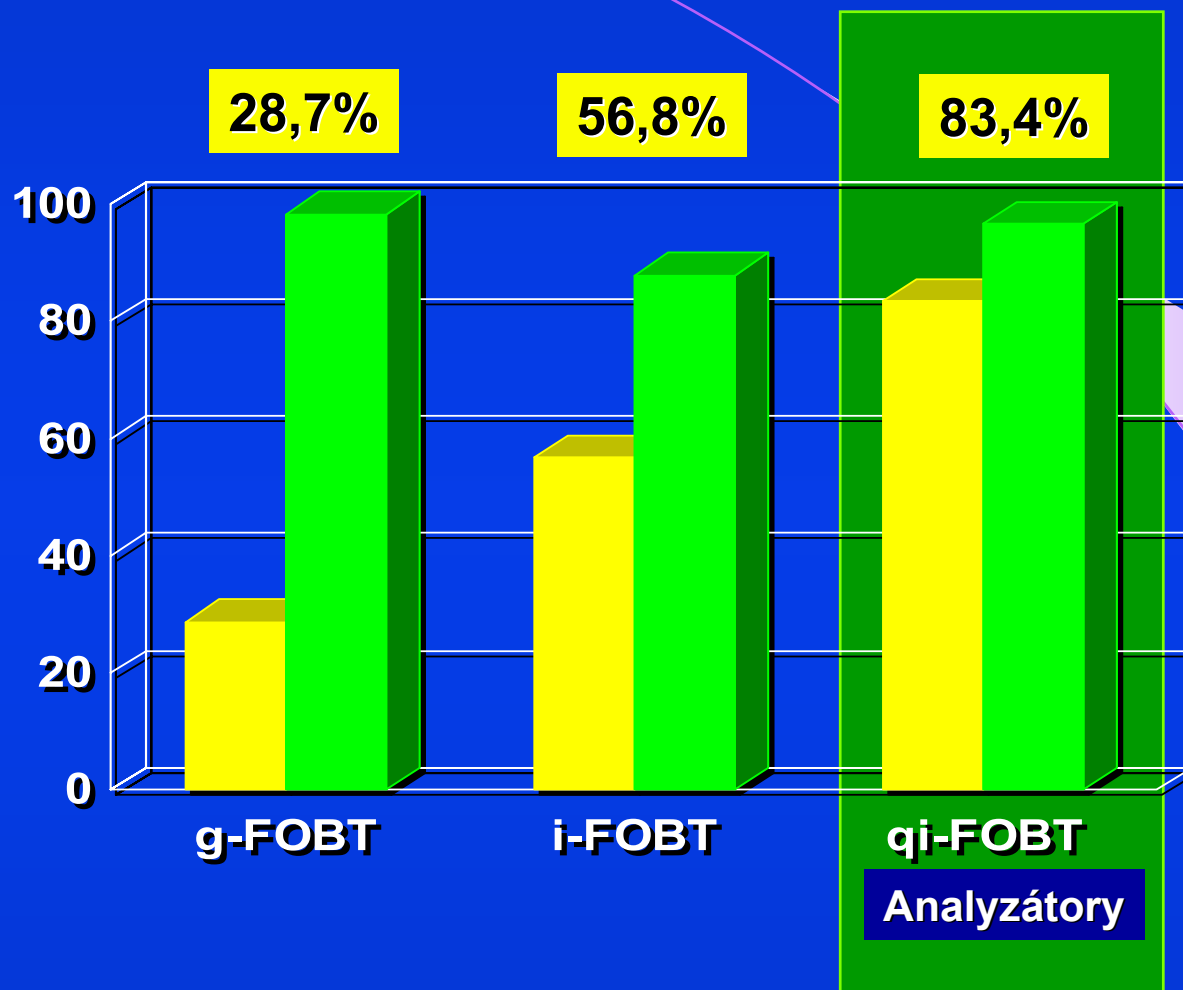
Imunochemický test – qiFOBT
Kvantitativní analýza, POCT

Zasedání Rady pro screening kolorektálního karcinomu ČGS

16. prosince 2010

Rada doporučuje používání kvantitativních FIT

i-FOBT KVALITATIVNÍ, RAPID TESTY



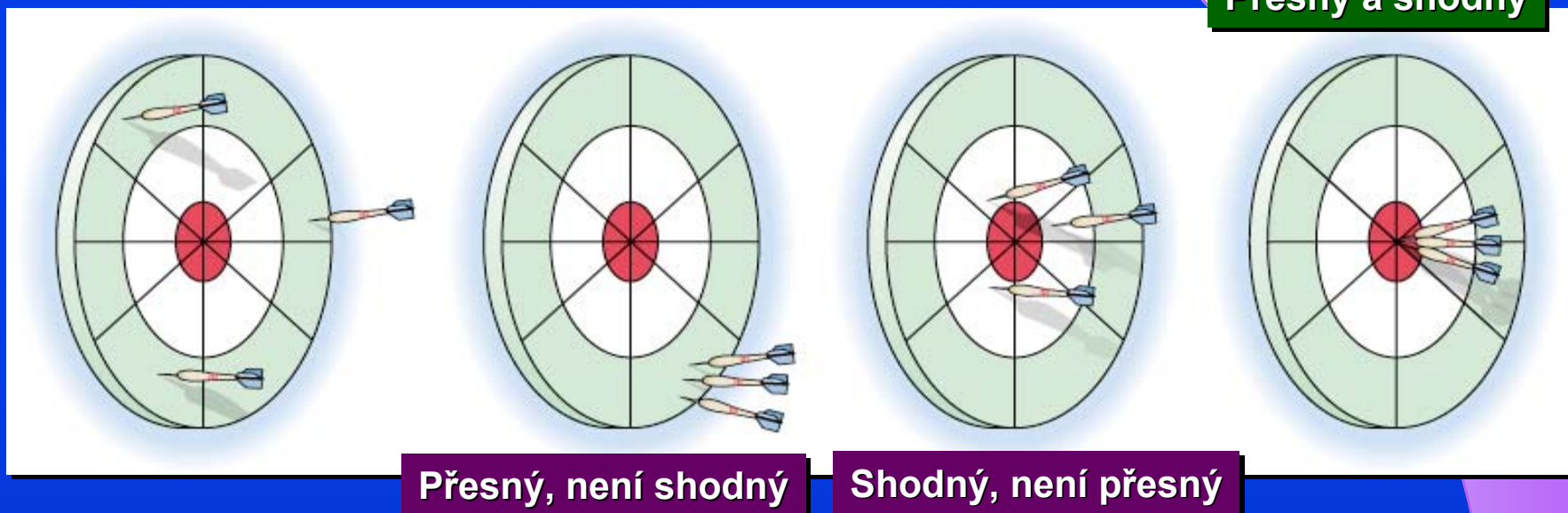
q-FIT MAJÍ CITLIVOST 3x VYŠŠÍ NEŽ HAEMOCCULT

ANALYTICKÁ SPOLEHLIVOST A PŘESNOST

Správnost = přesnost + shodnost
Truenes = accuracy + precision



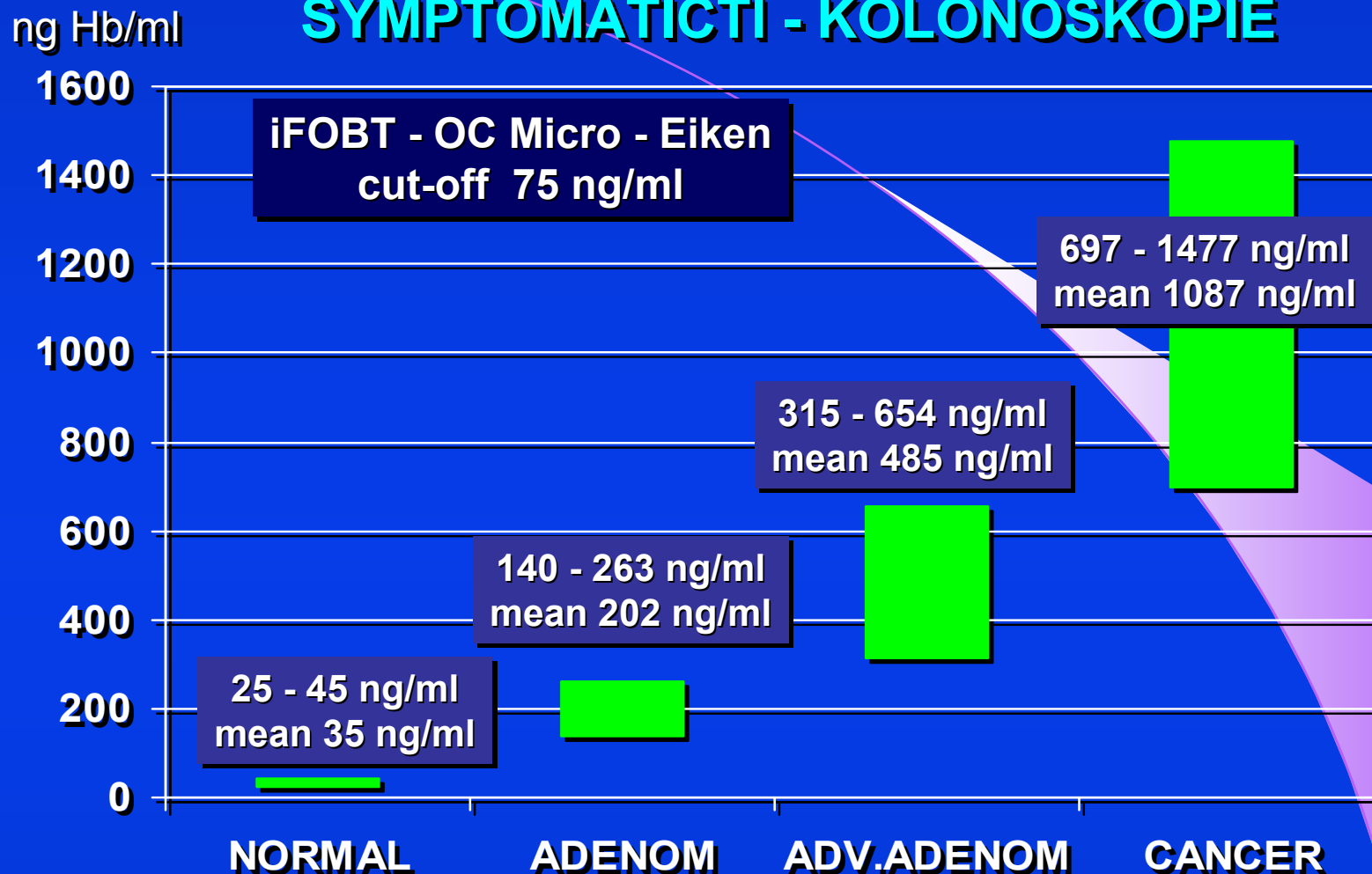
Přesný a shodný



i-FOBT ANALYZÁTORY - SPRÁVNÁ VOLBA

Testované parametry pro i-FOBT analýzu

- ✓ Preamalytika, odběrový systém na vzorek stolice
- ✓ Technické provedení odběrové kazety pro transfer - poštou
- ✓ Stabilita vzorku, doba - teplota uschovávání vzorku
- ✓ Reprodukovatelnost vlastní analýzy Hb
- ✓ Standardizace hodnoty výsledku koncentrace Hb/g stolice
- ✓ Možnost nastavení optimální cut-off hodnoty
- ✓ Externí kontrola kvality - EQAS/SEKK
- ✓ EBM validita, reference - aplikace na screening KRCA

SYMPTOMATIČTÍ - KOLONOSKOPIE

Levi Z., Rozen P., Hazazi R., Vilkin A., Waked A., Maoz E., Birkenfeld S., Leshno M., Niv Y.
Ann Intern Med. 2007;146:244-255

A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Neoplasia

i-FOBT ANALYZÁTOR - POCT, LABORATOŘE ČSKB

POCT- q i-FOBT analýza

- ✓ Screening KRCA je zatím otázkou **primární péče**
- ✓ Preamalytika, odběr vzorku stolice může ověřit lékař
- ✓ **Výsledek testu je ihned** a může být přímo řešen lékařem
- ✓ POCT **analýza je finančně náročnější**

q i-FOBT analýza v laboratořích ČSKB

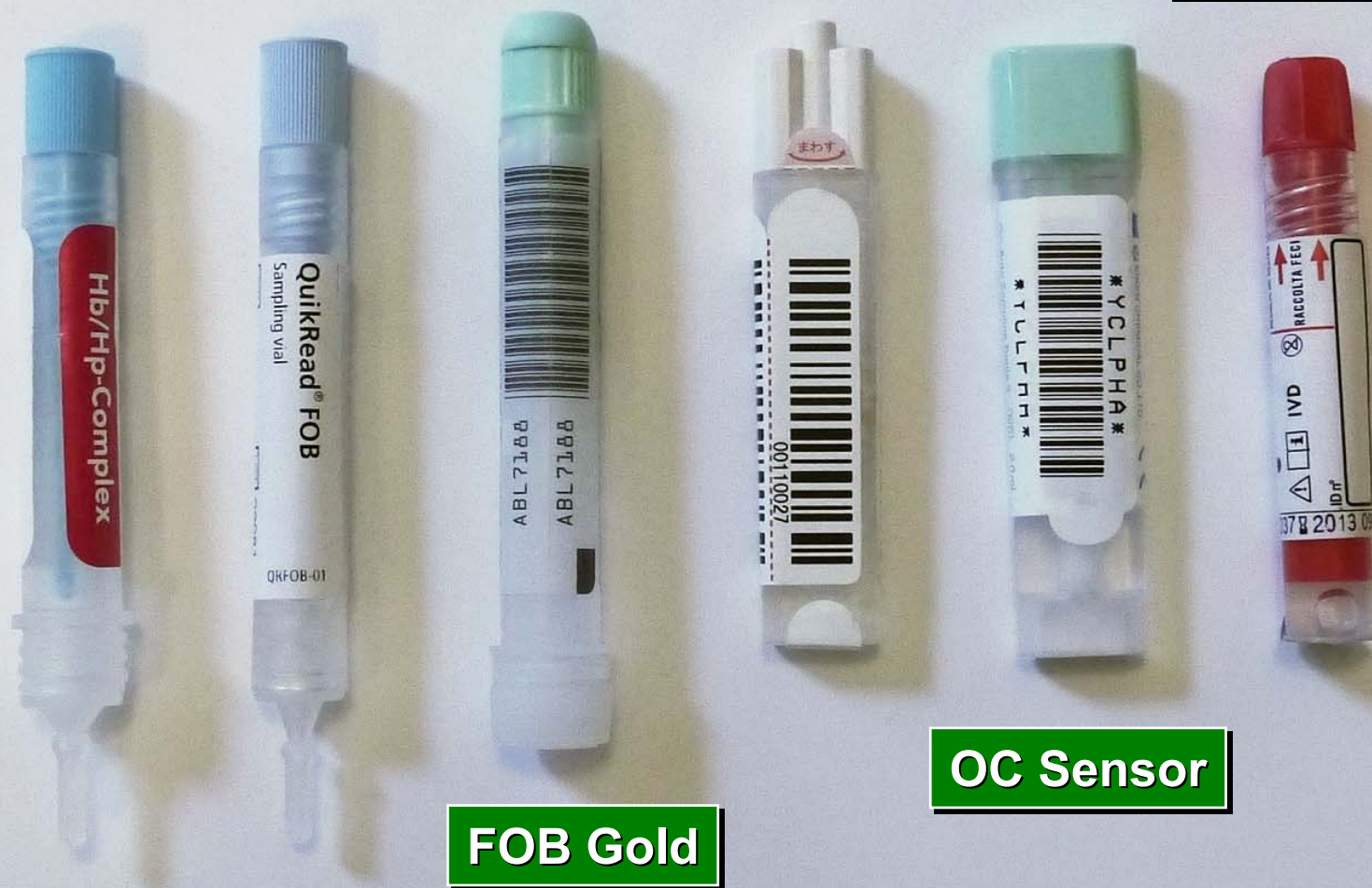
- ✓ Preamalytiku, odběr vzorku stolice nelze řešit
- ✓ Výsledek testu je odesílán lékaři primární péče, časová odezva
- ✓ Analýza na centrálních analyzátorech je **finančně výhodnější**
- ✓ Laboratoře ČSKB jsou **zapojeny do systému EQAS/SEKK**

ODBĚROVÉ SYSTÉMY PRO qiFOBT

QuikRead

HM Jack

iT Linear



FOB Gold

OC Sensor

ODBĚROVÝ SYSTÉM - OC SENSOR μ

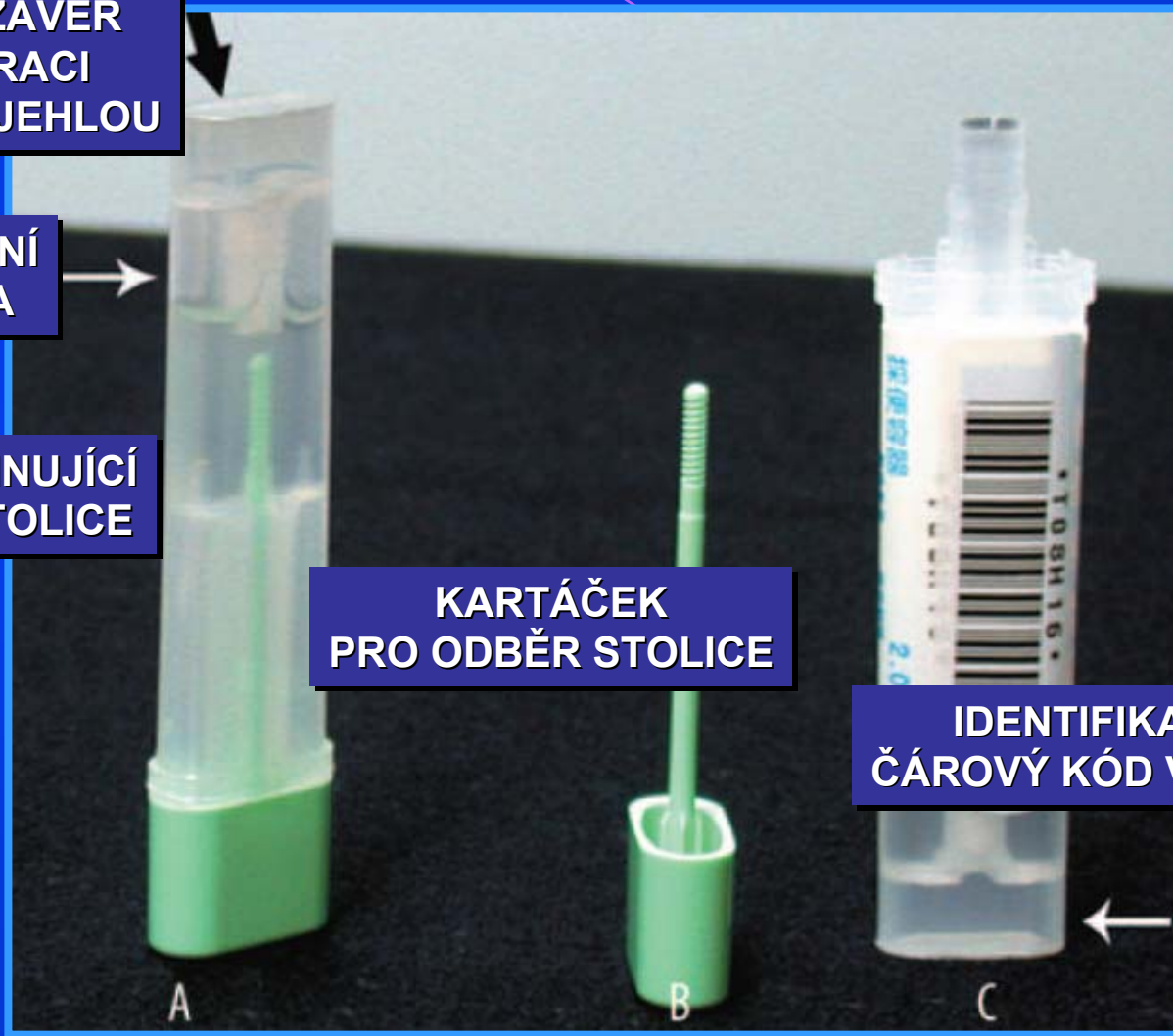
HLINÍKOVÝ UZÁVĚR
PRO PERFORACI
NÁSTŘIKOVOU JEHLOU

FILTRAČNÍ
VLOŽKA

SEPTUM DEFINUJÍCÍ
MNOŽSTVÍ STOLICE

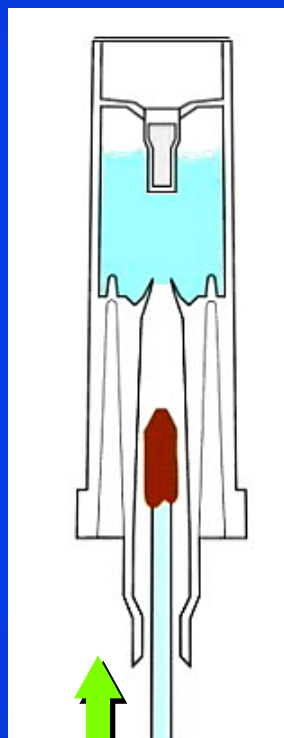
KARTÁČEK
PRO ODBĚR STOLICE

IDENTIFIKAČNÍ
ČÁROVÝ KÓD VZORKU

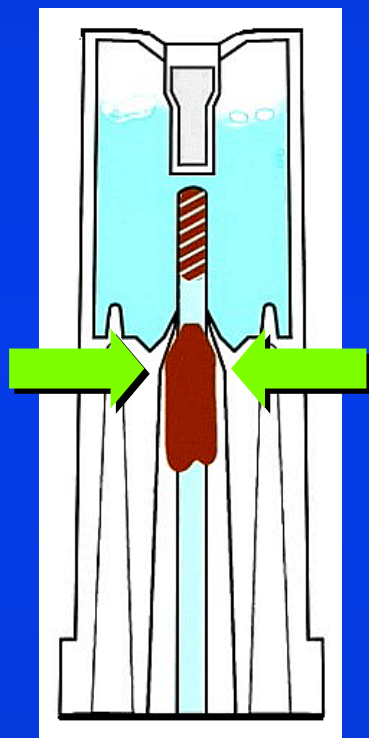


ODBĚROVÝ SYSTÉM - OC SENSOR μ

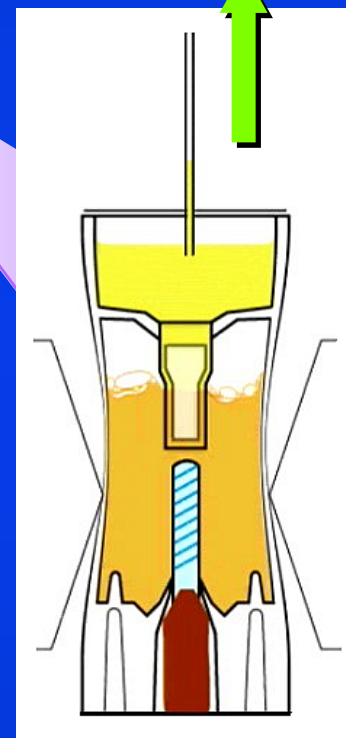
VLOŽENÍ
VZORKU STOLICE



PERFORACE
HLINÍKOVÉ FÓLIE



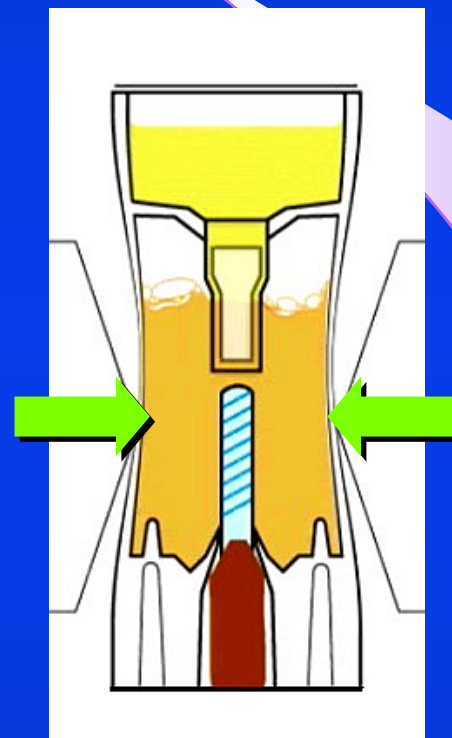
NÁSTŘIK 25 μ l
PRO ANALÝZU



ELIMINACE
NADBYTKU STOLICE
TRANSFER 10 mg



TRANSFER EXTRAKTU
PŘES FILTR DO
VZORKOVACÍ JAMKY





Externí Hodnocení Kvality
External Quality Assessment
Mezilaboratorní Porovnávání Zkoušek

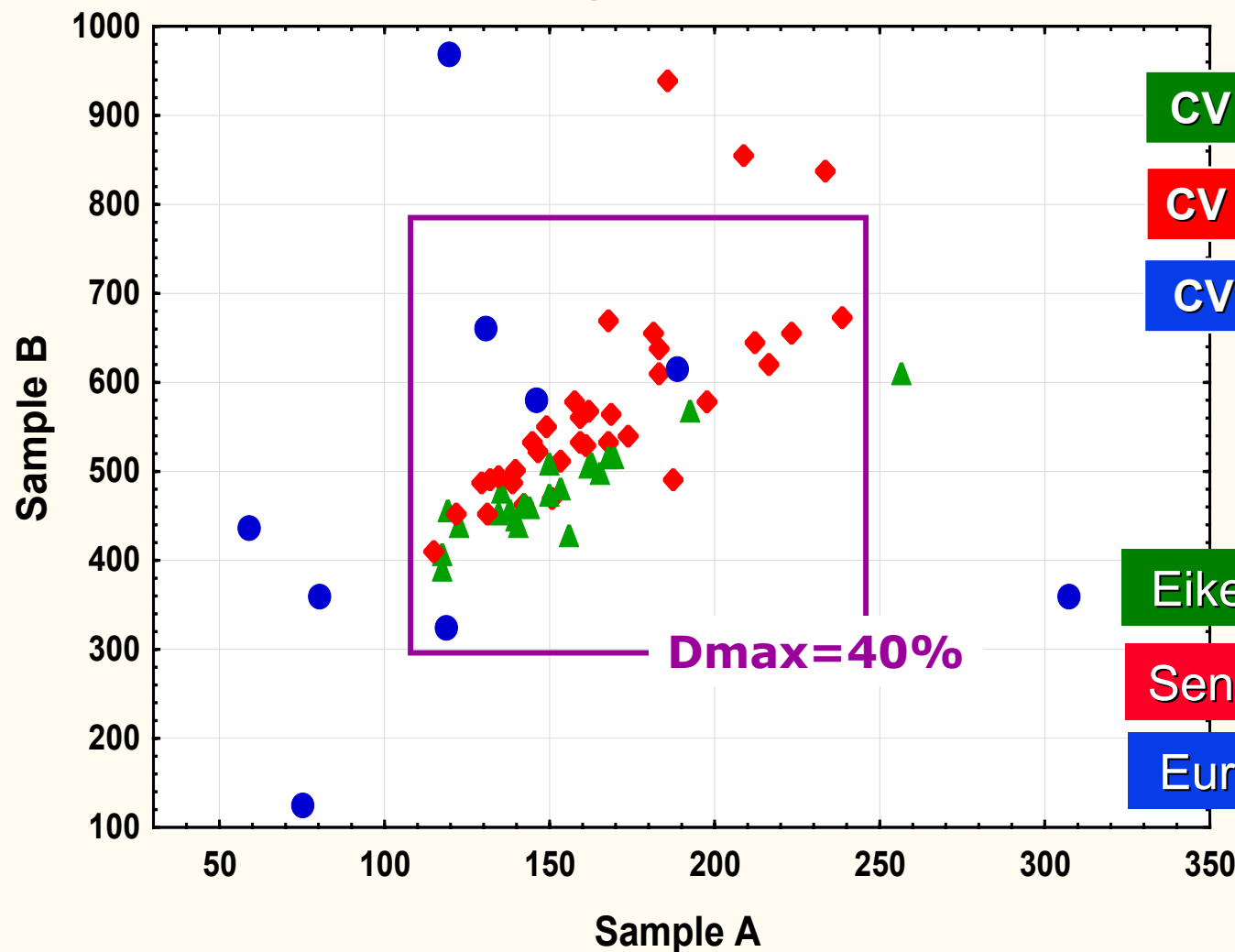
SEKK - člen European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine

<http://www.eqalm.org>

Pilotní studie určená pro ověření funkčnosti EHK (EQA) pro FOB s ověřením analytických a logistických aspektů kontrolních materiálů proběhla v červnu 2011, ve 20 laboratořích v ČR.

Program externího hodnocení kvality (EHK) zahrnuje od ledna 2012 nový program pro Okultní krvácení (FOB) pro kvantitativní stanovení koncentrace hemoglobinu a je nabízen rovněž ve verzi pro POCT analyzátory.

SEKK EHK FOB 2011/2012 – CV (ŘÍJEN 2012)



CV - 8.66 %

CV - 17.75 %

CV - 75.5 %

Eiken OC-Sensor

Sentinel FOBGold

Eurolyser - FOB

1

Imunochemický test – iFOBT
a jeho pozitivita ve screeningu

2

Imunochemický test – iFOBT
Kvalitativní, rapid testy

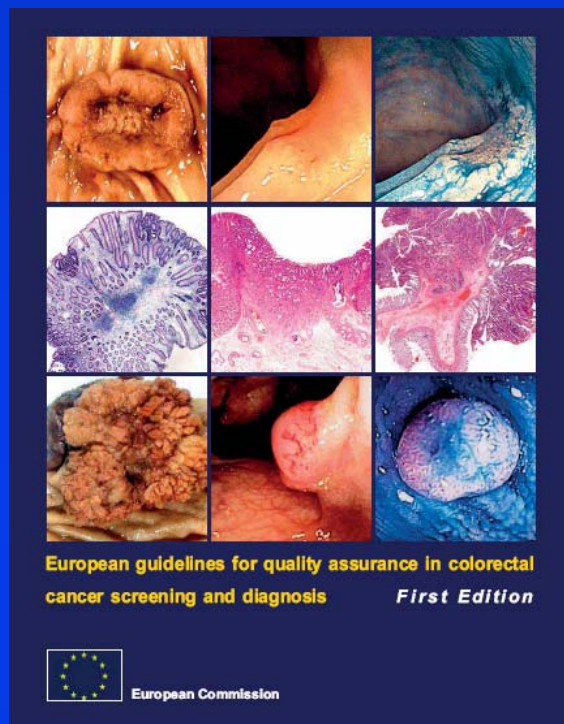
3

Imunochemický test – qiFOBT
Kvantitativní analýza, POCT

4

Imunochemický test – qiFOBT
Optimalizace screeningu v ČR

PROČ ZDŮRAZŇUJEME KVANTITATIVNÍ TEST ?



European guidelines
for quality assurance in colorectal
cancer screening and diagnosis
http://ec.europa.eu/health/index_en.htm
03 February 2011

Kvantitativní imunochemický test - TOKS doporučený návrhem ČSKB
je prováděn na přístrojích,
které jsou zapojeny do systémů externí kontroly kvality.

iFOBT - OC Micro - Eiken
cut-off 100 ng/ml

ASYMPTOMATIČTÍ - SCREENING

20 623 SAMPLES

RANDOMIZATION

g-FOBT

i-FOBT

INVITATION

10 301

10 322

PARTICIPATION

4 836

6 157

POSITIVE FOB TEST

117

339

EXAMINATION

103

280

POLYPS AND CANCER

80

218

ADV.ADENOMAS AND CANCER

57

145

COLORECTAL CANCER

11

24

van Rossum, L.G., van Rijn, A.F., Laheij, R.J., van Oijen, M.G., Fockens, P., van Krieken, H.H., Verbeek, A.L., Jansen, J.B., Dekker, E., Random Comparison Of Guaiac And Immunochemical Fecal Occult Blood Tests For Colorectal Cancer In A Screening Population - Gastroenterology (2008)

POZITIVITA FOBT TESTU

1999: 3,9 % pozitivních TOKS - gFOBT

2010: 6,1 % pozitivních TOKS - gFOBT/iFOBT

11,7 % pozitivních TOKS - qiFOBT

**3x citlivější
test**

Holandská studie z roku 2010:

50ng 16.23% 75 ng 13.96% 100ng 12.26%

*Colonoscopy-controlled intra-individual comparisons to screen relevant neoplasia:
faecal immunochemical test vs. guaiac-based faecal occult blood test.*

Oort FA, Droste T., van der Huist RWM, van Heukelem HA. et others:

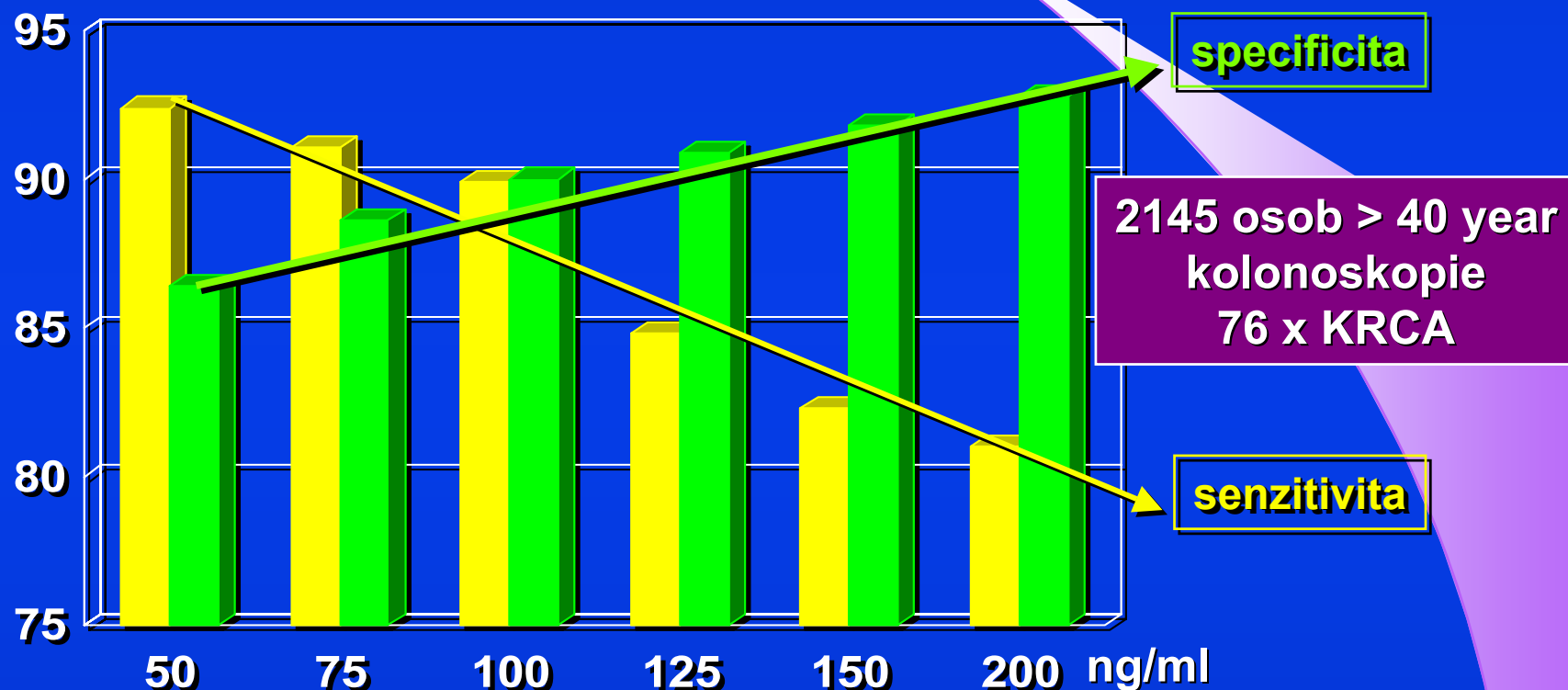
Aliment Pharmacol Ther. 2010 Feb 1; 31(3): 432 - 439

Zkušenosti ÚKBLD VFN a 1.LFUK Praha:

2008: HCT, pozitivita 50/1635 - tj 3.05%

2009: OC-Senzor, pozitivita 184/1490 - tj **12.3%**

Optimalizace cut-off pro qiFOBt, indikace ke kolonoskopii:
Indikovat pokud možno všechny patologie - včetně **15% zdravých osob** ?
NE indikovat žádná zdravé osoby, ale **snížit senzitivitu o 15%** ?



Higher Fecal Immunochemical Test Cutoff Levels
Terhaar sive Droste JS et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20(2)

OPTIMALIZACE CUT-OFF HODNOTY qiFOBT

Výrobce stanovená hodnota (Eiken): **100 ng/ml**

Holandská studie - gastroenterologická: **75 ng/ml**

Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme.
van Rossum LG, van Rijn AF et al. Br J Cancer. 2009;101:1274

Pilotní studie v České republice: **75 ng/ml**

Improvements in colorectal cancer screening programmes – quantitative immunochemical faecal occult blood testing .
Kovářová J.T., Zavoral M., Zima T., Žák A., Kocna P. et al. Biomed Pap 2012, 156:143

Holandská studie - ekonomická: **50 ng/ml**

Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening.
Wilschut JA, Hol L, Dekker E et al. Gastroenterology. 2011;141:1648

EVIDENCE BASED MEDICINE - EBM - qiFOBT

NLM MedLine databáze vyhledání publikací
pomocí klíčových slov:
FIT-FOB-FOBT-occult-výrobce-analyzátor

Eiken, OC-sensor, Diana:	19 publikací
Sentinel, FOB Gold:	7 publikací
Orion, QuikRead:	1 publikace
Alfresa Pharma, NS-Plus :	1 publikací
Eurolyser, SmartPlus:	0 publikací
Boditech, i-Chroma:	0 publikací
Kyowa, HM-Jack:	0 publikací
Kroma, Linear:	0 publikací

SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ V EVROPĚ

Recommendations for a colorectal cancer screening programme in Ireland - **12/2008**

The National Cancer Screening Service Board, Ireland

The Board's recommendation that the immunochemical faecal occult blood test (iFOBt) which operates on an **automated testing platform**.

Immunochemical faecal occult blood tests - Evaluation report - **November 2009**

Centre for Evidence-based Purchasing of the NHS Purchasing and Supply Agency.

The OC-Sensor / DIANA analyser is well designed and is the most suitable system for the **English bowel cancer screening programme**.

A national colorectal cancer screening programme, **November 17, 2009**

The Health Council of the Netherlands

The Committee recommends iFOBT-based screening (**OC-Sensor**, one faecal sample) once every two years for men and women between fifty-five and seventy-five years old.

Faecal occult blood test-based screening programme with high compliance for colonoscopy has a strong clinical impact on colorectal cancer. British Journal of Surgery **2009 May**

Parente F. on behalf of the **Lecco Colorectal Cancer Screening Group**

Immunochemical faecal tests (**HM-Jack, Kiowa**; Japan) were processed by a single central laboratory using an **automated reading technique**; the positivity cut-off was 100 ng/ml.

KVANTITATIVNÍ HODNOTA x KVALITA POZITIV / NEGATIV

Přidaná hodnota nebo základní parametr TOKS ?

- ✓ Přidaná hodnota není pouze ekonomickým pojmem - DPH
- ✓ Přidaná hodnota - Added value - je rozšířením poskytované informace
- ✓ Přidaná hodnota v TOKS testu má navíc i ekonomický dopad
- ✓ Je podstatná operace pokročilého KRCA o 2-3 měsíce dříve ?

pozitivní TOKS

76 ng/ml

1.500 ng/ml

riziko KRCA

1 mm polyp

exulcerovaný KRCA

objednací doba

1 týden

3 měsíce



DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST