




1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



**Personalizace screeningu kolorektálního karcinomu
s inteligentním vyhodnocováním FIT testů
MUDr.Petr Kocna CSc.**

Adventní seminář - Zámek Liblice - 28.listopadu 2019



PERSPEKTIVA SCREENINGU KRCA

Screening rakoviny tlustého střeva a konečníku může zachránit životy, je ale třeba cíleného, osobního - personalizovaného screeningu. Aktuální studie zkoumají individuální posouzení rizik na základě rodinné historie, životního stylu, environmentálních a genetických faktorů. Kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici - hodnoty FIT a jejich změny v čase jsou jedním z faktorů pro identifikaci pacientů s vysokým rizikem vzniku KRCA.

**Význam a cíle
personalizovaného
screeningu**

**Snížené zatížení screeningu
Snížené využívání omezených zdrojů
Snížené náklady
Snížený výskyt a úmrtnost KRCA**

Personalized screening for colorectal cancer.

Kuipers EJ, Spaander MC. Nature Rev.Gastro.Hepato. 2018; 15: 391 - 392



CRC WEO EWG MEETING - VÍDEŇ 19.ŘÍJNA 2018



Budoucnost kvantitativního FIT Vícerozměrné vyhodnocení rizika KRCA založené na FIT

- ✓ FIT nahradilo gFOBT
- ✓ Hrajeme sice novým míčkem,
ale stále stejně starou, obehnanou, hru
- ✓ Novým míčkem musíme hrát zcela novou hru
(přednáška Stephen Hallorana 19.10.2018)



***Intelligent Use of the Fecal Immunochemical Test in Population-Based Screening.
Halloran SP. Ann Intern Med. 2018; 169(7): 496-497***

***Risk stratification for colorectal neoplasia detection in the Flemish colorectal
cancer screening programme. van de Veerdonk W, Van Hal G, Peeters M. et al.
Cancer Epidemiol. 2018; 56: 90-96***

FIT NAHRADILO g-FOBT - TO JE NOVÝ MÍČEK DO HRY

g-FOBT - 1.generace



FIT - 3.generace



- ✓ Kvantitativní FIT dosahuje citlivosti 90% pro detekci KRCA a je proto nejméně **3x citlivější** než guajakový test
- ✓ Imunochemický test je **specifický** na lidský hemoglobin, nevyžaduje dietní omezení, provádí se 1 odběr stolice
- ✓ Kvantitativní FIT je vyhodnocován **automatickým analyzátozem** a je vyjadřován přesně stanovenými a ověřenými koncentracemi Hb na 1 gram stolice

FIT NAHRADILO g-FOBT - TO JE NOVÝ MÍČEK DO HRY



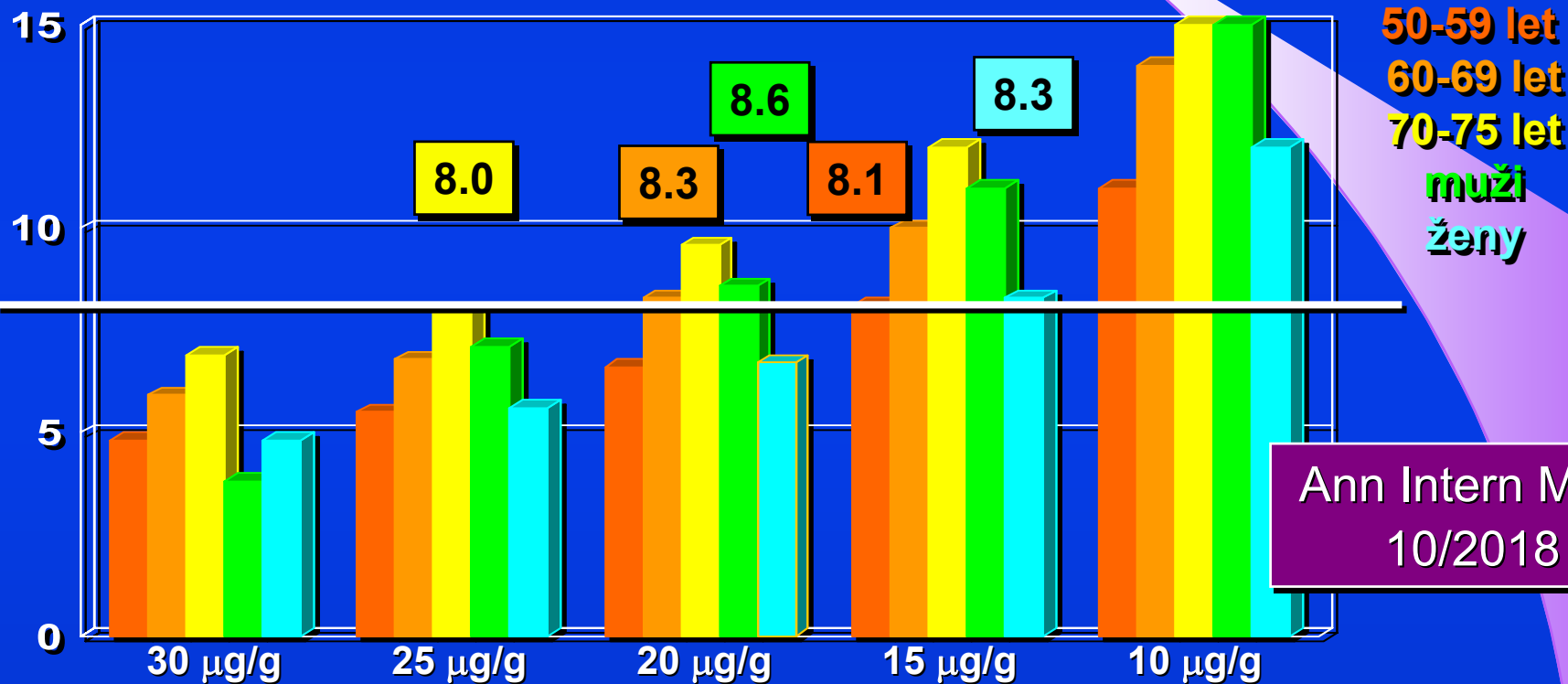
STAROU, OBEHRANOU HROU JE POUHÁ NÁHRADA
TOKS- / TOKS+ ZA FIT- / FIT+

NA ČEM JE NYNÍ ZALOŽENA ZCELA NOVÁ HRA ?



VARIABILITA FIT PODLE VĚKU A POHLAVÍ

Kaiser Permanente, 640 859 osob, cut-off pro pozitivitu 8%
muži 20 $\mu\text{g/g}$, ženy 15 $\mu\text{g/g}$, 50-59 let 15 $\mu\text{g/g}$, 60-69 let 20 $\mu\text{g/g}$, 70-75 let 25 $\mu\text{g/g}$



Ann Intern Med.
10/2018

Influence of Varying Quantitative Fecal Immunochemical Test Positivity Thresholds on Colorectal Cancer Detection. Selby K, Jensen CD, Lee JK, et al. Ann Intern Med. 2018 Oct 2;169(7):439-447



INTEGRACE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

**Doporučení ACS 2018 - Screening KRCA již od 45 let.
Colorectal cancer screening for average-risk adults:
2018 guideline update from the American Cancer Society.
CA Cancer J Clin 2018;68:250-281.**

Věk je důležitý, ale rovněž několik dalších faktorů, jako je pohlaví, příbuznost prvního stupně s CRC, vysoký index tělesné hmotnosti (BMI), metabolický syndrom, kouření cigaret, strava, užívání určitých léků (aspirin, nesteroidních protizánětlivých léků, hormonální substituční terapie) a adherence. **Nedostatkem je neschopnost integrovat tyto faktory do personalizovaného screeningu.**

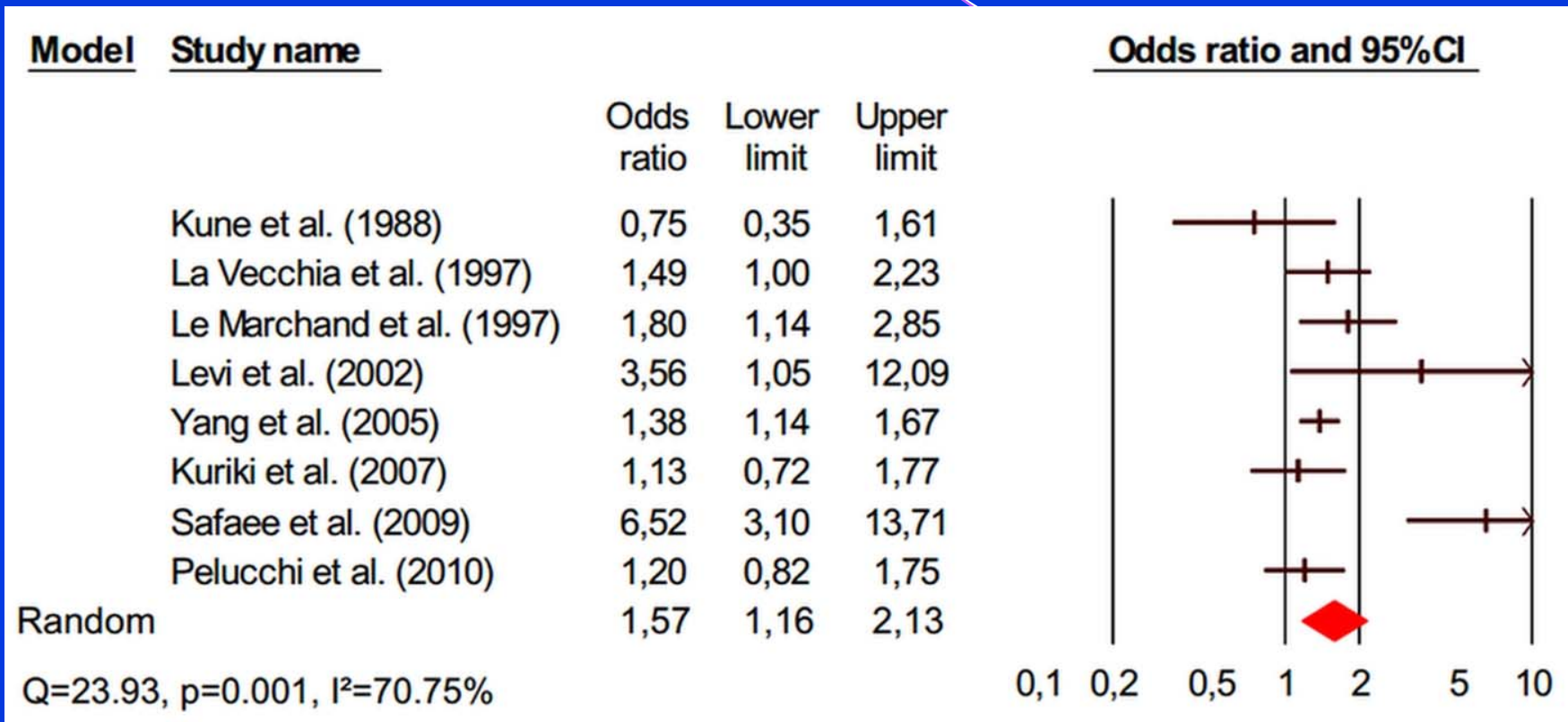
Clin Gastroenterol Hepatol. 10/2018

*Lowering the Starting Age for Colorectal Cancer Screening to 45 Years:
Who Will Come...and Should They?*

Imperiale TF, Kahi CJ, Rex DK.: Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 (10):1541-1544



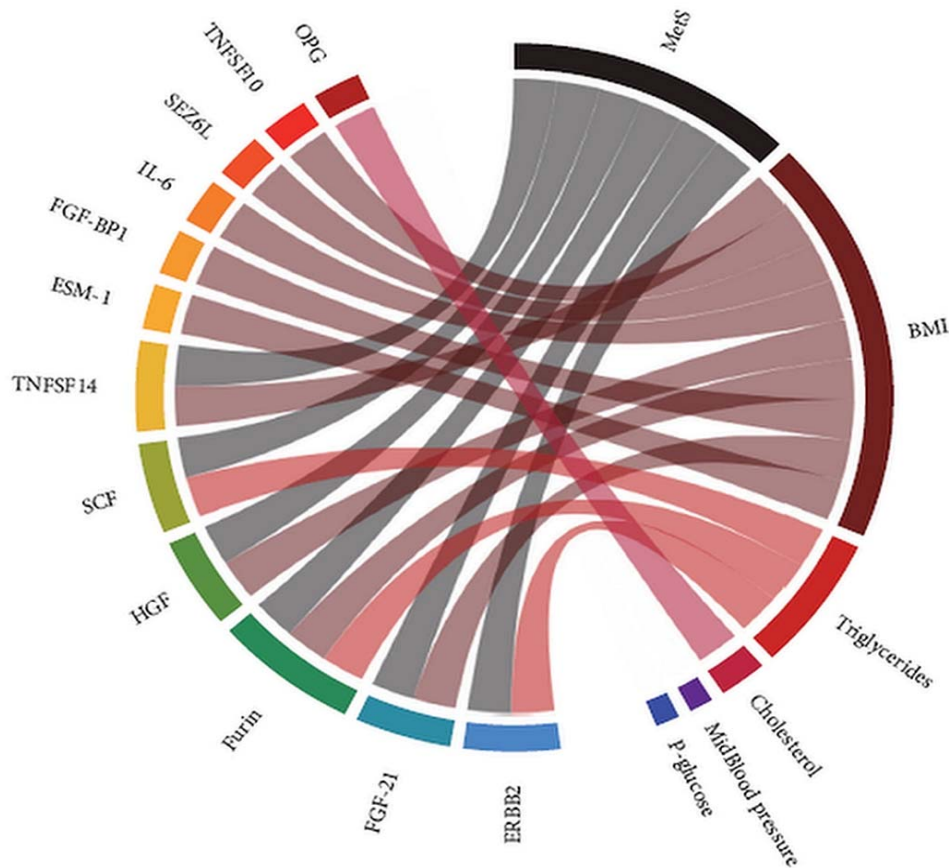
VYSOKÉ RIZIKO KRCA U NEMOCNÝCH S DIABETEM 2. TYPU



Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex-specific differences. Krämer HU, Schöttker B, Raum E, Brenner H. Eur J Cancer. 2012; 48(9): 1269-1282

RIZIKO KRCA U NEMOCNÝCH S METABOLICKÝM SYNDROMEM

**Vztah proteinů k
metabolickému syndromu
(MetS), BMI a riziku CRC**
Analyzováno bylo
178 proteinových markerů,
6 je úzce asociováno s MetS
FGF-21 je asociovaný s BMI,
vykazuje zvýšené riziko CRC
(OR 1.71, 95% CI 1.19-2.47).



The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation of Large Panels of Plasma Protein Markers Using Repeated, Prediagnostic Samples. Harlid S, Myte R, Van Guelpen B. Mediators Inflamm. 2017; 4803156, (Epub)



RIZIKO KRCA U NEMOCNÝCH S METABOLICKÝM SYNDROMEM

Characteristika	Riziko - OR	95% CI
Metabolický syndrom	2.25	1.44–3.50
Obesita, ↑BMI / obvod pasu	1.78	1.14–2.78
↑ Glukóza	1.64	1.04–2.57
↓ HDL	3.28	2.07– 5.20
↑ Triglyceridy	1.56	1.03–2.37
↑ Krevní tak	2.31	1.47–3.62

A case-control study of the association between metabolic syndrome and colorectal cancer: a comparison of International Diabetes Federation, National Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III, and WHO definitions.

Ulaganathan V, Kandiah M, Mohd Shariff Z. J Gastrointest Oncol. 2018; 9(4): 650-663



FIT PRO SYMPTOMATICKÉ OSOBY - RIZIKO KRCA

Rizikový faktor	Hodnota	Body
Věk	< 40	0
	41 - 50	1
	51 - 60	2
	61 - 70	3
	> 70	4
Pohlaví	Žena	0
	Muž	2
FIT $\mu\text{g Hb/g}$	< 10	0
	≥ 10	5

Skóre pro výpočet rizika vzniku KRCA zahrnující věk, pohlaví a hodnotu FIT. Maximum počtu bodů je 11, KRCA riziko > 5

Timely Diagnosis
of Colorectal Cancer
2018

Faecal Immunochemical Tests (FIT) for Haemoglobin for Timely Assessment of Patients with Symptoms of Colorectal Disease

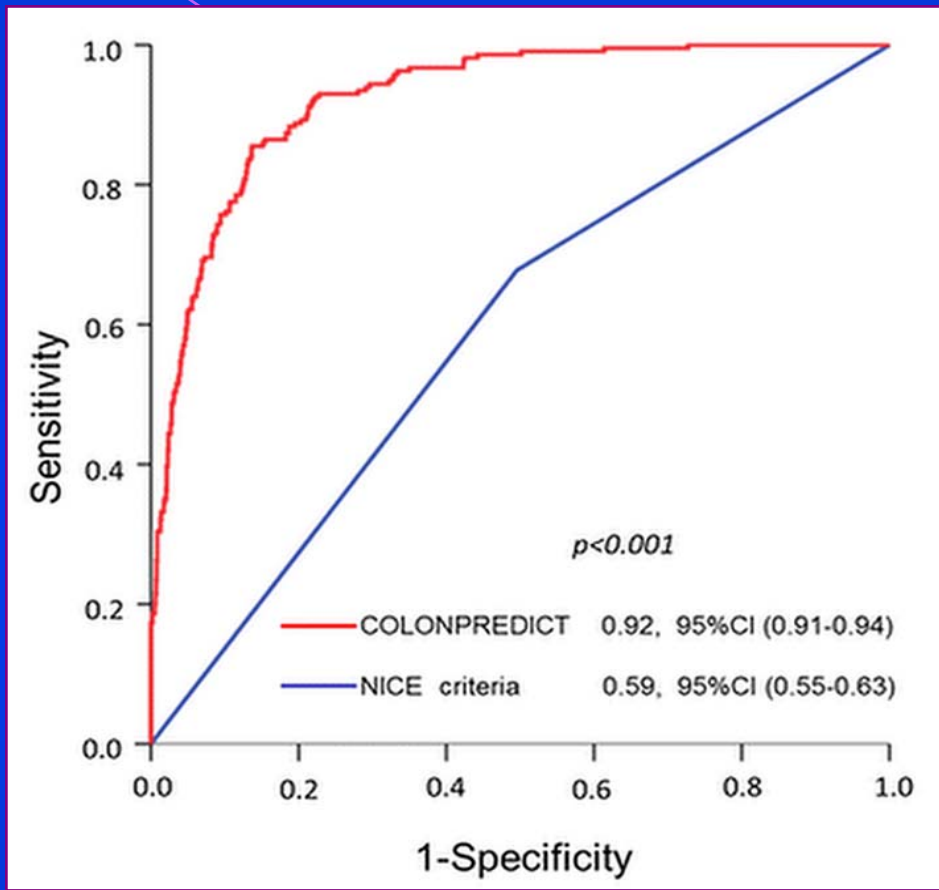
Steele RJC, Fraser CGJ. Timely Diagnosis of Colorectal Cancer. 2018: 39-66

VÍCEROZMĚRNÝ MODEL PREDIKCE - COLONPREDICT

11 proměných predikčního modelu

Proměná	OR
Věk	1.04
Pohlaví mužské	2.2
Hb ve stolici $\geq 20 \mu\text{g/g}$	17.0
Hb v krvi $< 10 \text{ g/dl}$	4.8
CEA $\geq 3 \text{ ng/ml}$	4.5
Předchozí kolonoskopie	0.1
Krvácení z rektá	2.2
Změna střevní pasáže	1.7

nízké riziko	skóre	< 3.5
střední riziko	skóre	$3.5 - 5.6$
vysoké riziko	skóre	≥ 5.6



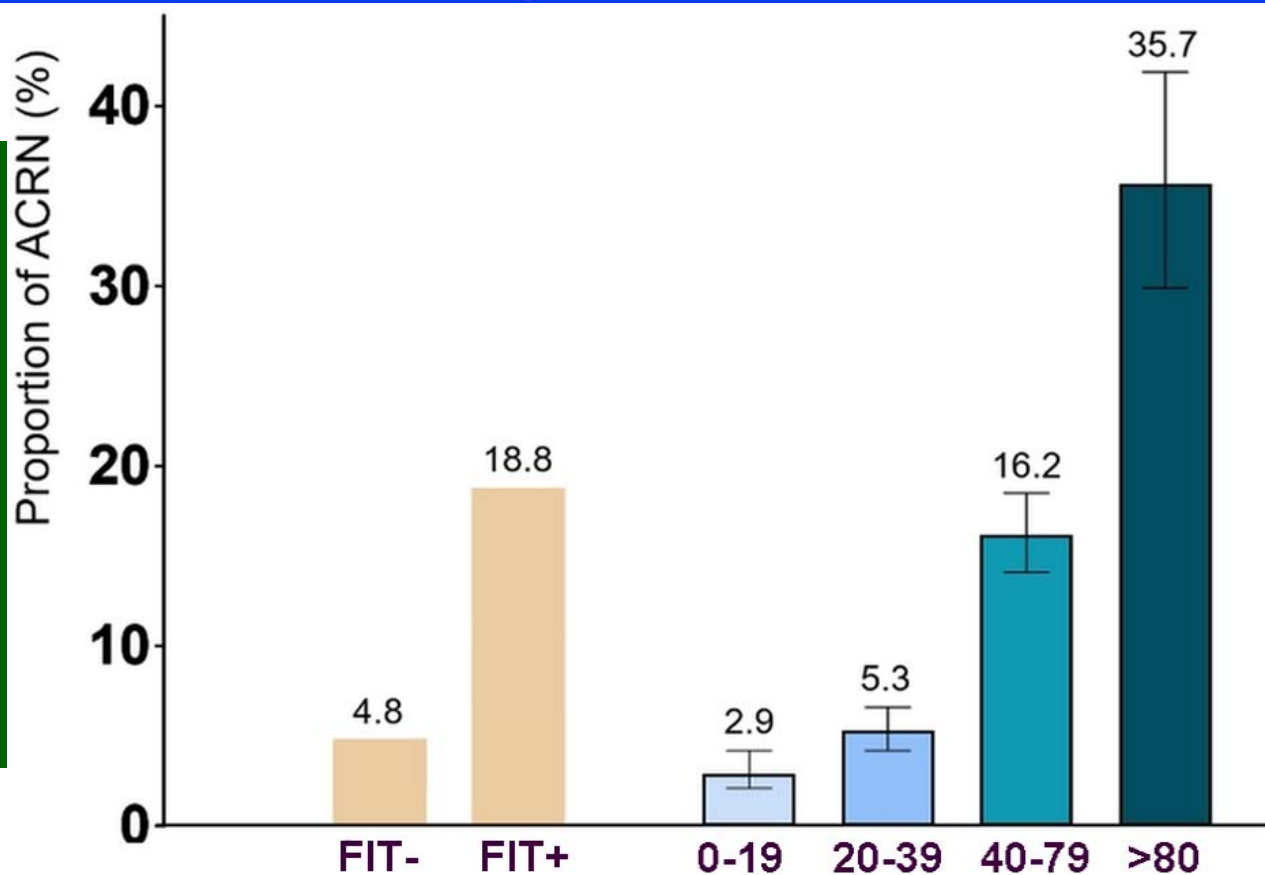
Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients
Cubiella J, Vega P, Salve M. et al. *BMC Medicine* 2016, 14:128



PERSONALIZOVANÝ SCREENING - ZÁCHYT ADENOMŮ a KRCA

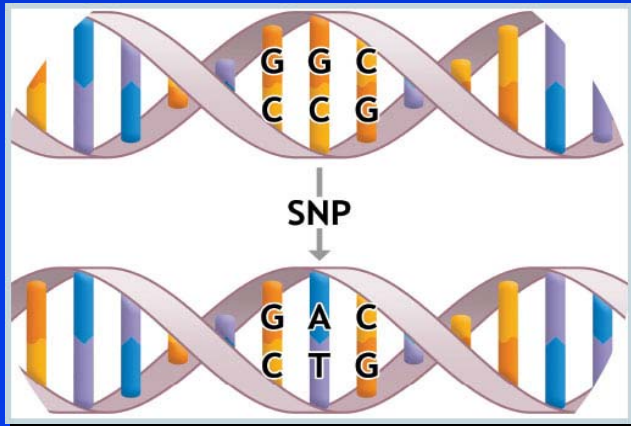
Procento nalezených pokročilých kolorektálních neoplasií

1. metodou FIT cut-off 20 $\mu\text{g/g}$ stolice
2. kriteriem rizika zahrnující FIT, věk, pohlaví, obezitu, kouření, diabetes



Usefulness of risk stratification models for colorectal cancer based on fecal hemoglobin concentration and clinical risk factors. Park CH, Jung YS, Kim NH, et al. Gastrointest Endosc. 2019 Jun; 89(6): 1204 - 1211

PREDIKCE RIZIKA KRCA NA SNP POLYMORFISMU



Jednonukleotidový polymorfismus, častěji označován jako SNP, je variace v jediném nukleotidu, která se vyskytuje v určité pozici v genomu, přičemž každá taková variace je přítomna v populaci alespoň v jisté patrné míře.

	KRCA riziko	Věk	Interval
Velmi nízký	0.47	60	Tříletý
Nízký	0.72	54	
Střední	0.93 - 1.41	50	Dvouletý
Vysoký	1.45 - 1.70	46	
Velmi vysoký	2.31 - 3.40	40	Roční

Quantifying the utility of single nucleotide polymorphisms to guide colorectal cancer screening. Jenkins MA, Makalic E, Dowty JG et al. Future Oncol. 2016; 12(4):503-513

VÍCEROZMĚRNÝ MODEL PREDIKCE RIZIKA KRCA

Aplikace neuronových sítí pro výpočet rizika vzniku pokročilých neoplasií kolorekta

Výsledek FIT

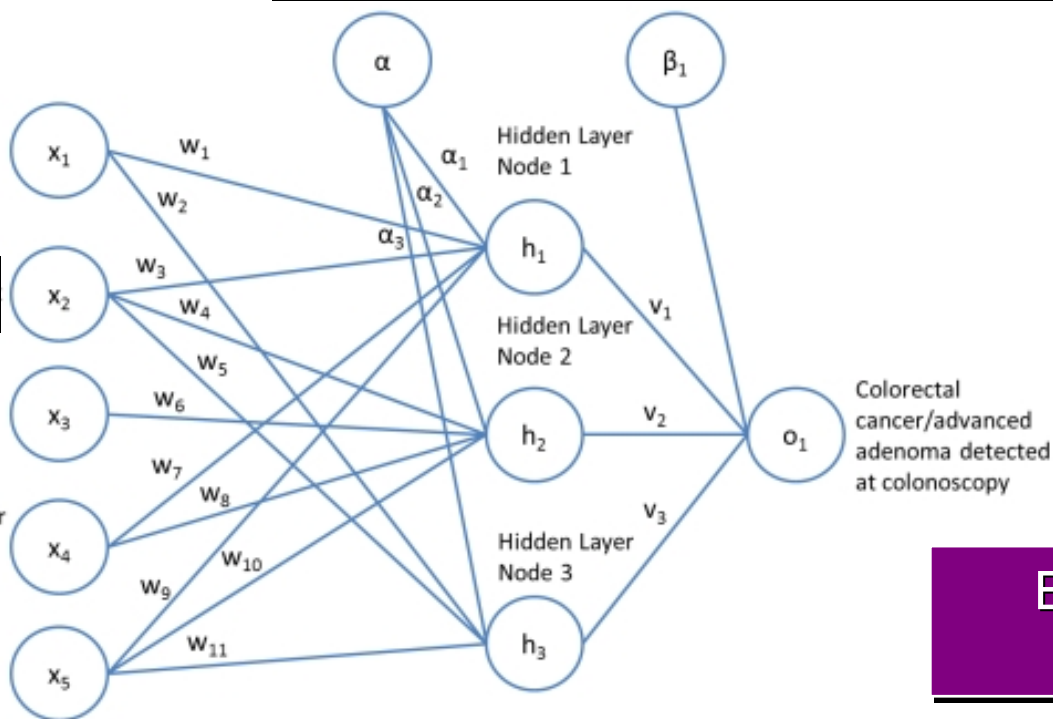
Věk

Pohlaví

Anamnéza

Previous non responder compared with a first

compared with a first time screen



Br J Cancer
01/2018

Hsieh MH, Sun LM, Lin CL. et al.: Development of a Prediction Model for Colorectal Cancer among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using a Deep Neural Network. *J. Clin. Med.* 2018, 7(9), 277

3% RIZIKO VZNIKU KRCA DO 15 LET

Analýza rizika
KRCA do 15 let

Populační screening

Personalizovaný populační screening

- První doporučení, které říká, že screening rakoviny tlustého střeva není pro každého
- Screening by měl být založen na individuálním riziku
- Screening se nedoporučuje, pokud je kumulativní riziko pod 3%.
- Směrnice poprvé doporučuje, aby screening na kolorektální karcinom nebyl běžně doporučován pro všechny dospělé ve věku 50 až 79 let, ale měl by být omezen na jednotlivce se zvýšenou mírou rizika.

*First Guideline to Say Colon Cancer Screening Is Not for All.
Mulcahy N. - Medscape, 2019, October 02.*



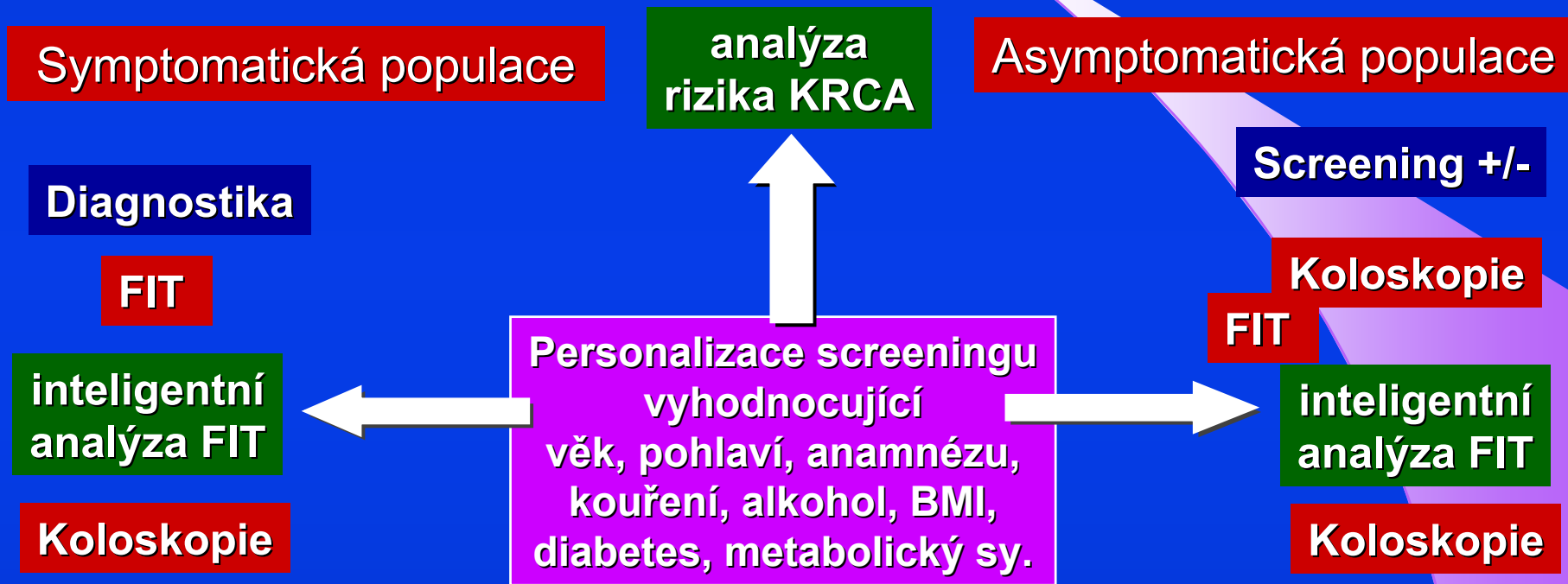
3% RIZIKO VZNIKU KRCA DO 15 LET

- Jak odhadnout 15leté riziko rakoviny tlustého střeva u jednotlivce $> 3\%$
- Autoři zpracovali kalkulačku QCancer pro odhad rizika kolorektálního karcinomu.
- Kalkulačka zahrnuje věk, pohlaví, etnický původ, kouření, konzumaci alkoholu, rodinnou anamnézu rakoviny gastrointestinálního traktu, osobní anamnézu jiných rakovin, cukrovku, ulcerativní kolitidu, polypy tlustého střeva a index tělesné hmotnosti.
- Pro minimalizaci pravděpodobnosti nesprávného výkladu a pro usnadnění sdíleného rozhodování může být ideálním nastavením pro použití kalkulačky konzultace s poskytovatelem zdravotní péče.

Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline. Practice Rapid Recommendations. Helsingen LM, Vandvik PO, Jodal HC. BMJ 2019;367:I5515

PERSONALIZOVANÝ SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Personalizovaný populační screening



Personalized screening for colorectal cancer.

Kuipers EJ, Spaander MC. Nature Rev.Gastro.Hepato. 2018; 15: 391 - 392



RIZIKO VZNIKU KRCA - FIT POD 10 μ g Hb/g

- Po 8 letech sledování měli účastníci s **výchozími koncentracemi 8-10 μ g fHb/g vyšší kumulativní výskyt** pokročilé neoplázie (33%) než účastníci s 0 μ g fHb/g (5%) $p < .001$.
- U osob s koncentracemi **8-10 μ g fHb/g ($p < .001$) se zvýšilo rizikové skóre** z hodnoty 1,2 - pro osoby s koncentrací 0-2 μ g fHb/g - až na 8,2.
- Účastníci se dvěma po sobě následujícími koncentracemi fHb 8 μ g Hb/g měli **14-násobné zvýšení rizika** pokročilé neoplázie ve srovnání s účastníky se dvěma po sobě jdoucími koncentracemi fHb 0 μ g Hb/g ($p < 0,001$)
- Výchozí a následné koncentrace fHb jsou nezávislými prediktory pro rozvoj pokročilé neoplázie. Tyto informace mohou být použity při navrhování **personalizovaných strategií** pro KRCA screening.

Association Between Concentrations of Hemoglobin Determined by Fecal Immunochemical Tests and Long-term Development of Advanced Colorectal Neoplasia. Grobbee EJ, Schreuders EH, Hansen BE et al.: Gastroenterology. 2017 Jul 28.



FIT PRO SYMPTOMATICKÉ OSOBY



NHS

- NHS rozsáhlá studie na 271 stranách se 147 tabulkami
- Posouzení efektivity FIT testů (Eiken, Japonsko), HM-JACKarc (Kyowa Medex, Japonsko), FOB Gold (Sentinel, Itálie), komplex Ridascreen Hb/Ht (R-Biopharm, Německo) **pro primární péči o osoby s nízkorizikovými příznaky.**
- Fekální imunochemické testy jsou pravděpodobně klinicky efektivní a nákladově efektivní strategií pro třídění osob, kteří se **v primární péči prezentují s příznaky dolní části zažívacího ústrojí** a s nízkým rizikem kolorektálních nádorů.

Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Westwood M, Corro Ramos I, Lang S. et al. Health Technol Assess. 2017; 21(33):1-234



PERSONALIZACE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

1. KROK
PERSONALIZACE
SCREENINGU

CUT-OFF 15 μ g/g DEKLAROVÁNA ADMINISTRATIVNĚ

CUT-OFF VARIABILNÍ PODLE POHLAVÍ A VĚKU

2. KROK
PERSONALIZACE
SCREENINGU

VĚK 50 LET JE DEKLAROVÁN ADMINISTRATIVNĚ

VĚK BUDE PODLE RIZIKA VZNIKU KRCA

3. KROK
PERSONALIZACE
SCREENINGU

SCREENING JEN ASYMPTOMATICKÉ POPULACE

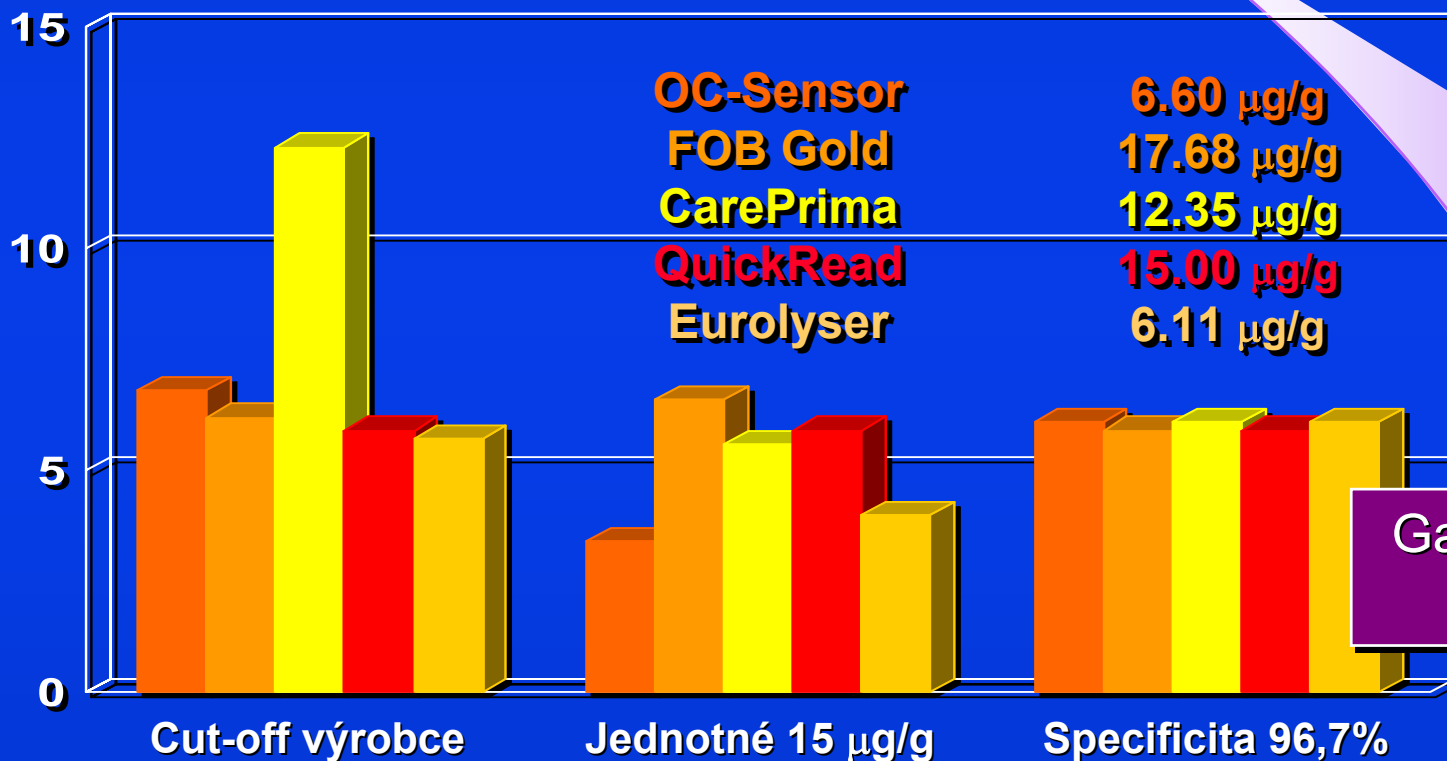
PERSONALIZOVANÝ, POPULAČNÍ SCREENING



ANALYTICKÁ VARIABILITA FIT TESTŮ

FIT pozitivita pro různé analyzátoři.

Cut-off dané výrobcem - A, jednotné 15 $\mu\text{g/g}$ - B, vypočtené pro specificku 96.7% - C



Gastroenterology
01/2018

Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2018;154:93 -104



Screening s cut-off 15 $\mu\text{g/g}$
podle studie **OC-Sensor - Eiken**

Předpokládaná pozitivita - 6.3 %

Screening realizován s testem
FOB Gold - Sentinel

Pozitivita FIT - 12.2 %

Modifikace cut-off na 47 $\mu\text{g/g}$
pro pozitivitu 6.3 %

Nejúčinnější screening
FIT, ročně, 45-80 let, 10 $\mu\text{g/g}$



Aktuálně realizovaný screening
FIT, 1x za 2 roky, 55-75 let, 47 $\mu\text{g/g}$

Nárok na kolonoskopie < Třetina nejúčinnějšího screeningu

Iris Lansdorp-Vogelaar - Optimal FIT Screening for Men and Women in Case of Limited Colonoscopy Capacity: A Cost-Effectiveness Analysis
WEO CRC Screening Committee - FIT for Screening, Barcelona, October 2019





2.8 milionů FIT v roce 2018
12 různých výrobců - no fixed cut-off
požadavek: 25% sensitivita pro pokročilé
neoplasie a > 90% specificita



Metoda detekce FIT	počet osob	cut-off	pozitivita
OC-Sensor - MastGroup	1 347 061	10 μ g/g	10.2%
Immundiagnostik AG	613 311	10 μ g/g	7.5%
FOB Gold - Sysmex	532 133	17 μ g/g	7.9%
R-Biopharm AG	259 452	6-12 μ g/g	17.1%
ScheBo Biotech AG	50 678	25 μ g/g	8.2%
NS Plus - Care diagnostics	31 763	6 μ g/g	5.1%

SEKK EHK FOB – EXTERNÍ KONTROLA KVALITY

září 2018

235 $\mu\text{g/g}$

157

78

0

Změřené hodnoty
Orion (průměr)
vzorek A - 30 $\mu\text{g/g}$
vzorek B - 96 $\mu\text{g/g}$

CV - 26 %

Srovnatelné
FIT hodnoty
CV - 4.4x vyšší

Změřené hodnoty
Sentinel (průměr)
vzorek A - 55 $\mu\text{g/g}$
vzorek B - 154 $\mu\text{g/g}$

CV - 12 %

Změřené hodnoty
Eiken (průměr)
vzorek A - 32 $\mu\text{g/g}$
vzorek B - 95 $\mu\text{g/g}$

CV - 5.9 %

FIT hodnoty
1.65 x vyšší
Srovnatelné CV

Eiken OC-Sensor

Orion QuikRead

Sentinel FOB Gold



SCREENING KRCA OD LEDNA 2020

Komise pro screening KRCA na MZ ČR
zpracovala aktualizovaný Věstník

Testem na okultní krvácení pro screening KRCA
bude od ledna 2020
pouze kvantitativní analýza Hb ve stolici

Stanovená na automatickém analyzátoru v laboratoři
nebo na POCT analyzátoru u praktického lékaře

Podmínkou bude ověření externí kontrolou kvality



DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST