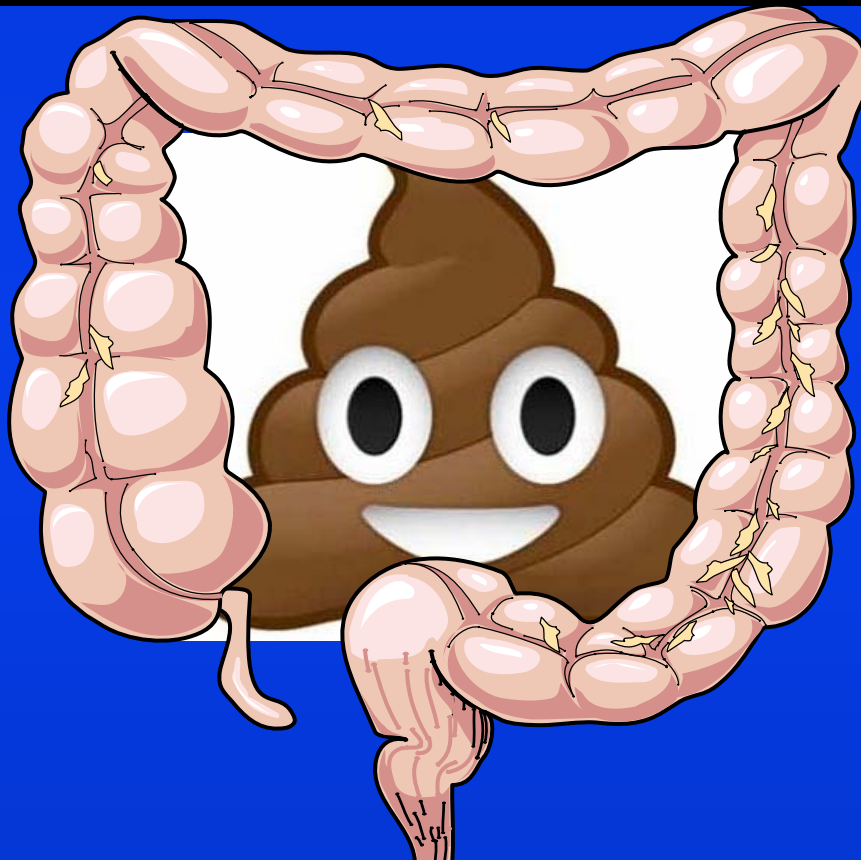




# Screening kolorektálního karcinomu a TOKS

## Kde jsme, kam směřujeme my, a kam směřuje svět

MUDr.Petr Kocna CSc.





## SCREENING KRCA V ČESKÉ REPUBLICE - KDE DNES JSME

2000

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu  
Guajaková detekce okultního krvácení - TOKS (Haemoccult)





## SCREENING KRCA V ČESKÉ REPUBLICE - KDE DNES JSME

2000

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu  
Guajaková detekce okultního krvácení - TOKS (Haemocult)

2010

**Detekce okultního krvácení - TOKS  
metodou guajakovou g-FOBT nebo imunochemickou i-FOBT  
Věstník MZ ČR 2009/1**

## SCREENING KRCA V ČESKÉ REPUBLICE - KDE DNES JSME

2000

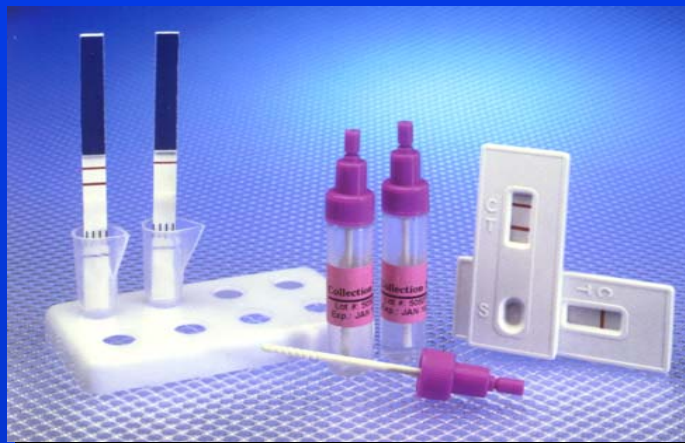
Národní program screeningu kolorektálního karcinomu  
Guajaková detekce okultního krvácení - TOKS (Haemocult)

2010

Detekce okultního krvácení - TOKS  
metodou guajakovou g-FOBT nebo imunochemickou i-FOBT  
Věstník MZ ČR 2009/1

2014

Detekce okultního krvácení - TOKS  
Pouze imunochemickou metodou i-FOBT



## SCREENING KRCA V ČESKÉ REPUBLICE - KDE DNES JSME

2000

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu  
Guajaková metoda (Haemocult)

2010

metodou guajakovou  
Kvantitativní imunochemickou i-FOBT

2014

FIT  
Kvantitativní imunochemickou i-FOBT

2020

Detekce okultního krvácení - TOKS  
Pouze kvantitativní imunochemickou metodou - FIT  
na analyzátoch laboratorních nebo POCT





## SCREENING KRCA - SOUČASNOST a PERSPEKTIVY

**Test okulního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky**



## SCREENING KRCA - SOUČASNOST a PERSPEKTIVY

Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky

Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kriteriem 15  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice



## SCREENING KRCA - SOUČASNOST a PERSPEKTIVY

Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky

Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kritériem 15  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice

Screening KRCA je indikován pro osoby nad 50 let,  
horní věkový limit stanoven není





## SCREENING KRCA - SOUČASNOST a PERSPEKTIVY

Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky

Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kritériem 15  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice

Screening KRCA je indikován pro osoby nad 50 let,  
horní věkový limit stanoven není

Screening kolorektálního karcinomu v ČR  
je indikován pro asymptomatickou populaci



## SCREENING KRCA - ZAHRANIČNÍ TRENDY

**Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky**

**Vyhodnocování TOKS (FIT) testů zůstává stále na principu  
TOKS pozitivní - indikace ke kolonoskopii  
TOKS negativní - kolonoskopie indikována není**

**Tento dichotomický postup měl význam před 20 lety,  
kdy jsme pracovali s guajakovým Haemoccultem**

**Kvantitativní analýza Hb ve stolici nabízí zcela nové  
možnosti, které bohužel zatím nevyžíváme**



## INDIVIDUALIZOVANÉ POSUZOVÁNÍ HODNOT FIT TESTU

- Dichotomizovaná strategie **ztrácí v následném klinickém rozhodování** nesčetné možnosti, které přesná analýza koncentrace Hb ve stolici nabízí.
- Individualizovaný (personalizovaný) přístup k hodnocení FIT analýzy **lze provést v jakémkoli programu**, bez ohledu na předem vybraný mezní a screeningový interval.
- Interval screeningu FIT a rozhodnutí odkazovat na kolonoskopii by mělo záviset na skutečné koncentraci Hb ve stolici a **změně koncentrace Hb v čase**, nikoliv na předem, arbitrárně stanoveném cut-off.

*Personalised screening for colorectal cancer, ready for take-off.  
Kuipers EJ, Grobbee EJ. Gut. 2020 Mar;69(3):403-404*



## RIZIKO VZNIKU KRCA - FIT POD 10 $\mu$ g Hb/g

- Po 8 letech sledování měli účastníci s **výchozími koncentracemi 8-10  $\mu$ g fHb/g vyšší kumulativní výskyt** pokročilé neoplázie (33%) než účastníci s 0  $\mu$ g fHb/g (5%)  $p < .001$ .
- U osob s koncentracemi **8-10  $\mu$ g fHb/g ( $p < .001$ ) se zvýšilo rizikové skóre** z hodnoty 1,2 - pro osoby s koncentrací 0-2  $\mu$ g fHb/g - až na 8,2.
- Účastníci se dvěma po sobě následujícími koncentracemi fHb 8  $\mu$ g Hb/g měli **14-násobné zvýšení rizika** pokročilé neoplázie ve srovnání s účastníky se dvěma po sobě jdoucími koncentracemi fHb 0  $\mu$ 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.*

## KUMULATIVNÍ HODNOTA DVOU NÁSLEDUJÍCÍCH FIT TESTŮ



*Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds. Senore C, Zappa M, Campari C. et al.. Gut. 2020 Mar;69(3):523-530*



## SCREENING KRCA - ZAHRANIČNÍ TRENDY

**Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky**

**Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kriteriem 15  $\mu$ g Hb/g stolice**

**Stanovení kritéria (cut-off) např. na 15  $\mu$ g Hb/g stolice lze  
použít v populačním screeningu pouze v případě, že FIT je  
prováděn pouze jednou, předem definovanou metodou.**

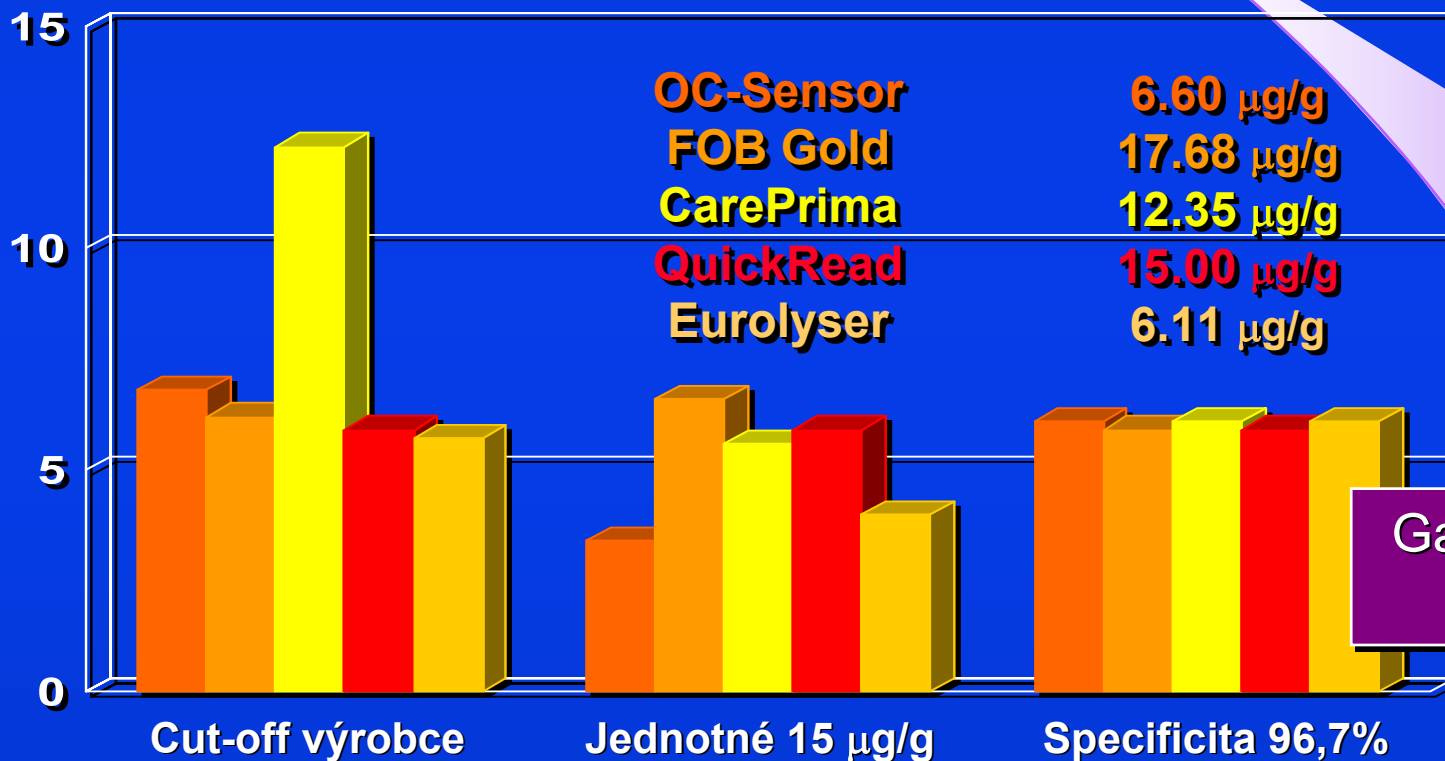
**V České republice lze pro screening použít libovolnou  
kvantitativní metodu detekce Hb ve stolici  
se zcela rozdílnými imunoanalytickými parametry.**



## 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



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



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



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





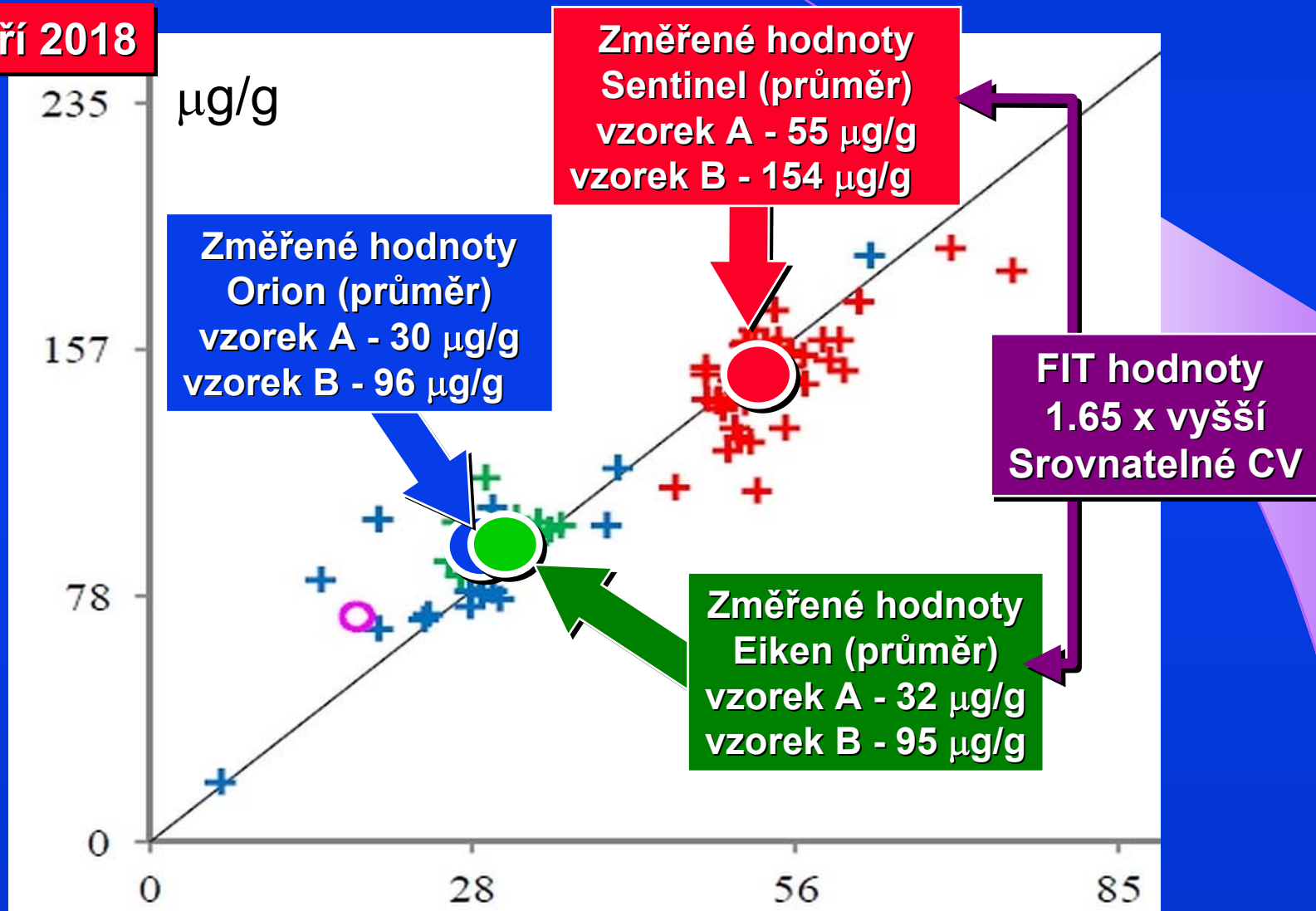
2.8 milionů FIT v roce 2018  
12 různých výrobců FIT - no fixed cut-off  
požadavek: 25% sensitivita pro pokročilé  
neoplasie a > 90% specificita



POCT analyzátory	počet osob	cut-off	pozitivita
Care DF - ImmoCare-C	2 316	4 µg/g	1.9 %
Orion Diagnostica	7 278	15 µg/g	13.8 %
CerTest BIOTEC	1 015	8 µg/g	21.1 %
Eurolyser Diagnostica	177	4 µg/g	13.3 %

## SEKK EHK FOB – EXTERNÍ KONTROLA KVALITY

září 2018





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 nejučinnějšího 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



## SCREENING KRCA - ZAHRANIČNÍ TRENDY

Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky

Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kritériem 15  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice

Screening KRCA je indikován pro osoby nad 50 let,  
horní věkový limit stanoven není

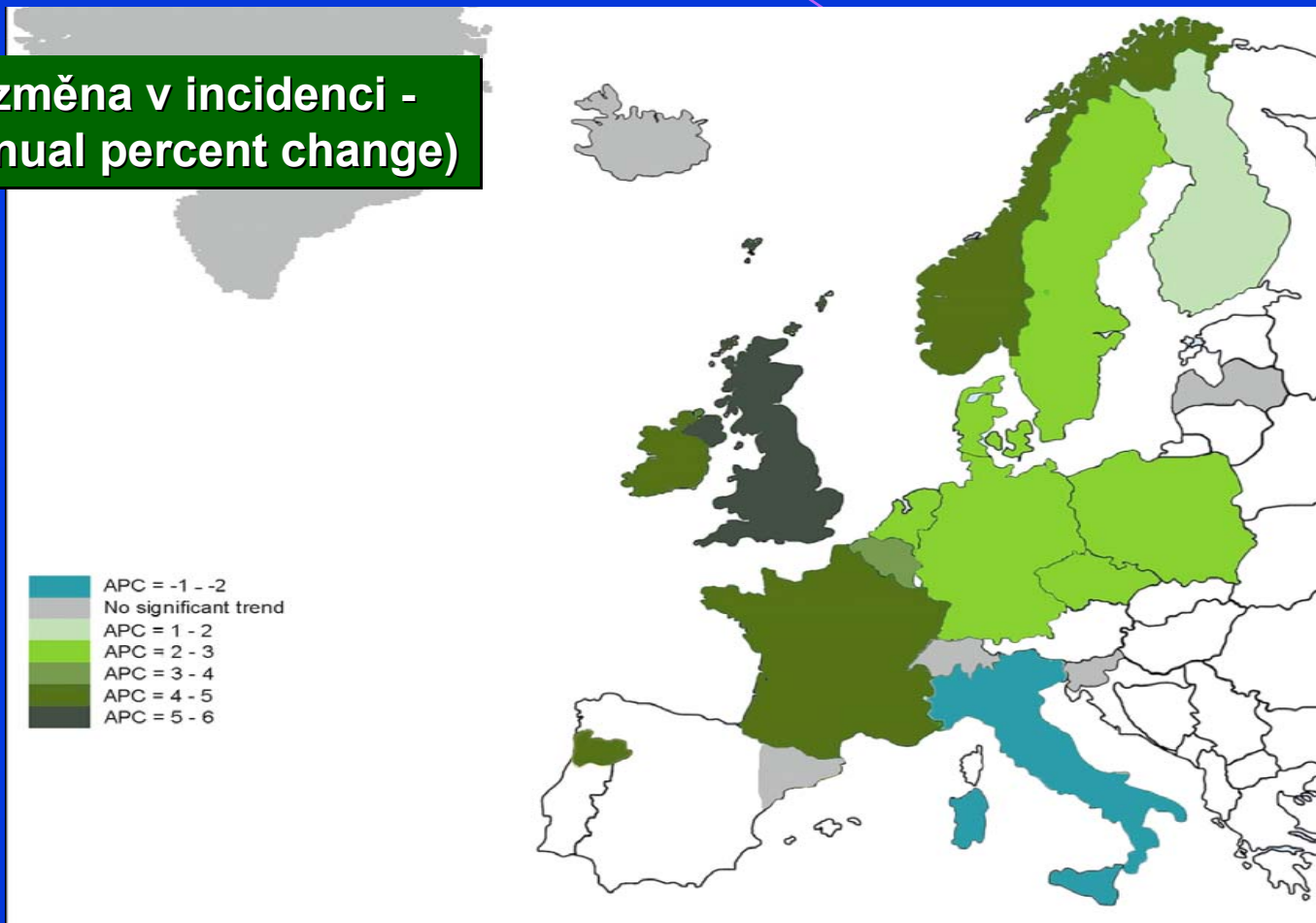


## SCREENING KRCA - INCIDENCE VE VĚKU POD 50 LET

- Míra incidence rakoviny tlustého střeva a konečníku (KRCA) u mladých dospělých (ve věku <50 let) v několika zemích roste, a to navzdory klesající míře u starších dospělých.
- Míra výskytu CRC se jedinečně zvyšuje u mladých dospělých v devíti zemích s vysokými příjmy (Německo, USA, Austrálie, Kanada, Nový Zéland, Velká Británie, Dánsko, Slovinsko a Švédsko) napříč Severní Amerikou, Evropou a Oceánií, kde jsou míry u starších dospělých stabilní nebo klesající.

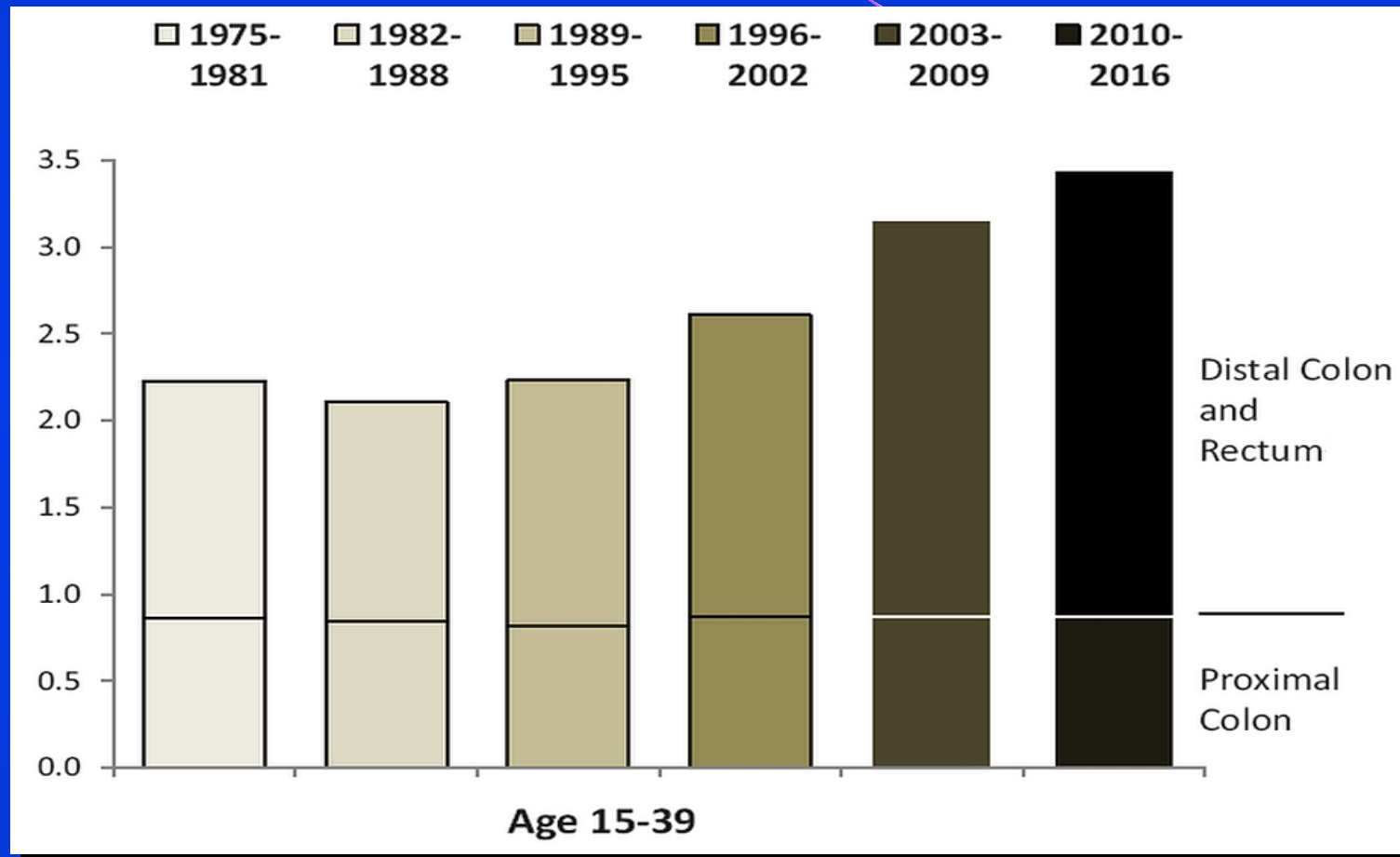
## PERSPEKTIVY SCREENINGU KRCA

Roční změna v incidenci -  
APC (Annual percent change)



**Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M. et al. Gut. 2019 Oct;68(10):1820-1826.**

## SCREENING KRCA - INCIDENCE VE VĚKU POD 50 LET



**Colorectal cancer in adolescents and young adults: Defining a growing threat.**  
*Levine O., Zbuk K. Pediatric Blood & Cancer 2019; 66(11)*



## SCREENING KRCA - INCIDENCE VE VĚKU POD 50 LET

věková skupina	do 20 let	20-29	30-39	40-49
počet polypů	57	272	959	4037

*The location of premalignant colorectal polyps under age 50: a further rationale for screening sigmoidoscopy. Segev L, Kalady MF, Plesec T. et al.: Int J Colorectal Dis. 2020 Mar;35(3):529-535*

Bez ohledu na způsob screeningu CRC je screening ve věku 40 let nákladově efektivní se zvýšením QALY ve srovnání se současným zahájením screeningu v 50 let a je třeba zvážit obecné doporučení zahájit screening ve věku 40 let u osob s průměrným rizikem.

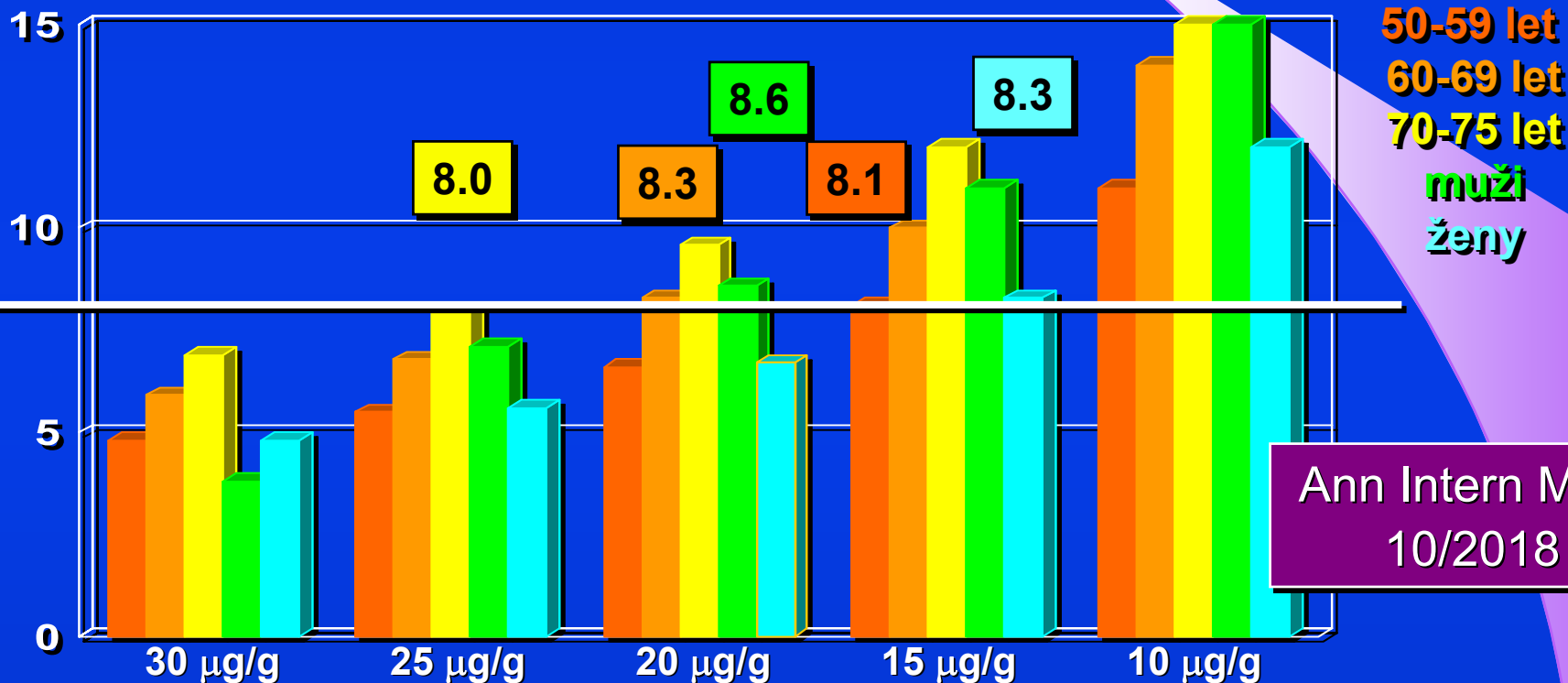
*Cost-utility of colorectal cancer screening at 40 years old for average-risk patients. Azad NS, Leeds IL, Wanjau W. et al. Prev Med. 2020 Jan 27;133*





## 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*



## SCREENING KRCA - ZAHRANIČNÍ TRENDY

Test okultního krvácení - TOKS  
je vyhodnocován zatím pouze dichotomicky

Pozitivita FIT (TOKS) testu okultního krvácení  
je stanovena kriteriem 15  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice

Screening KRCA je indikován pro osoby nad 50 let,  
horní věkový limit stanoven není

Screening kolorektálního karcinomu v ČR  
je indikován pro asymptomatickou populaci



## RIZIKA VZNIKU KRCA - SYMPTOMATICKÁ POPULACE

- Meta-analýza 92 publikací s finální selekcí na 17 studií
- Cut-off 20  $\mu\text{g}$  Hb/g stolice, poskytující optimální citlivost a specificitu je použita ve většině studií
- Symptomatická populace (n=6755)  
senzitivita 0.90 a specificita 0.87
- Screeningová populace (n=24197)  
sensitivita 0.69 a specificita 0.94

***Systematic review and meta-analysis : diagnostic accuracy of faecal immunochemical testing for haemoglobin (FIT) in detecting colorectal cancer for both symptomatic and screening population. Stonestreet J, Chandrapalan S, Woolley D. et al. Acta Gastroenterol Belg. 2019 Apr-Jun;82(2):291-299.***



## RIZIKA VZNIKU KRCA - SYMPTOMATICKÁ POPULACE

V nízkorizikové symptomatické skupině pacientů byl podíl vzorků považovaných za pozitivní pomocí FIT výrazně nižší než gFOB se stejnou mírou detekce kolorektálního adenokarcinomu. Jeden ze tří pacientů s pozitivním FIT měl významné kolorektální onemocnění. To podporuje doporučení National Institute of Health and Care Excellence, že FIT lze spolehlivě použít jako test třídění v primární péči bez přetížení endoskopických zdrojů.

***Experience of adopting faecal immunochemical testing to meet the NICE colorectal cancer referral criteria for low-risk symptomatic primary care patients in Oxfordshire, UK. Nicholson BD, James T, East JE. et al. Frontline Gastroenterol. 2019 Oct;10(4):347-355.***



## RIZIKA VZNIKU KRCA - SYMPTOMATICKÁ POPULACE

Studie - země	Počet	Věk	Typ analýzy	Kriteria
van de Veerdonk W. 2018 - Belgie	57 421	56 - 74	Multifaktor. analýza	Věk, pohlaví, FIT
Cooper JA. 2017 - Anglie	1 810	60 - 75	Neuronová síť	Věk, pohlaví, anamnéza screeningu, FIT
Jung YS. 2018 - Korea	12 270	nad 40	Bodové skóre	Věk, pohlaví, kouření, BMI, NSAID, anamnéza KRCA, hypertenze
Park CH. 2018 - Korea	34 658	nad 30	Multifaktor. analýza	Věk, pohlaví, kouření, BMI, hypertenze, diabetes
Li W. 2018 - Čína	550 007	60 - 74	Multifaktor. analýza	Věk, pohlaví, anamnéza, stres, onemocnění žlučníku, kvalitativní FIT

*Towards risk-stratified colorectal cancer screening. Adding risk factors to the fecal immunochemical test: Evidence, evolution and expectations.*

*van de Veerdonk W, Hoeck S, Peeters M, Van Hal G. Prev Med. 2019 Sep;1*

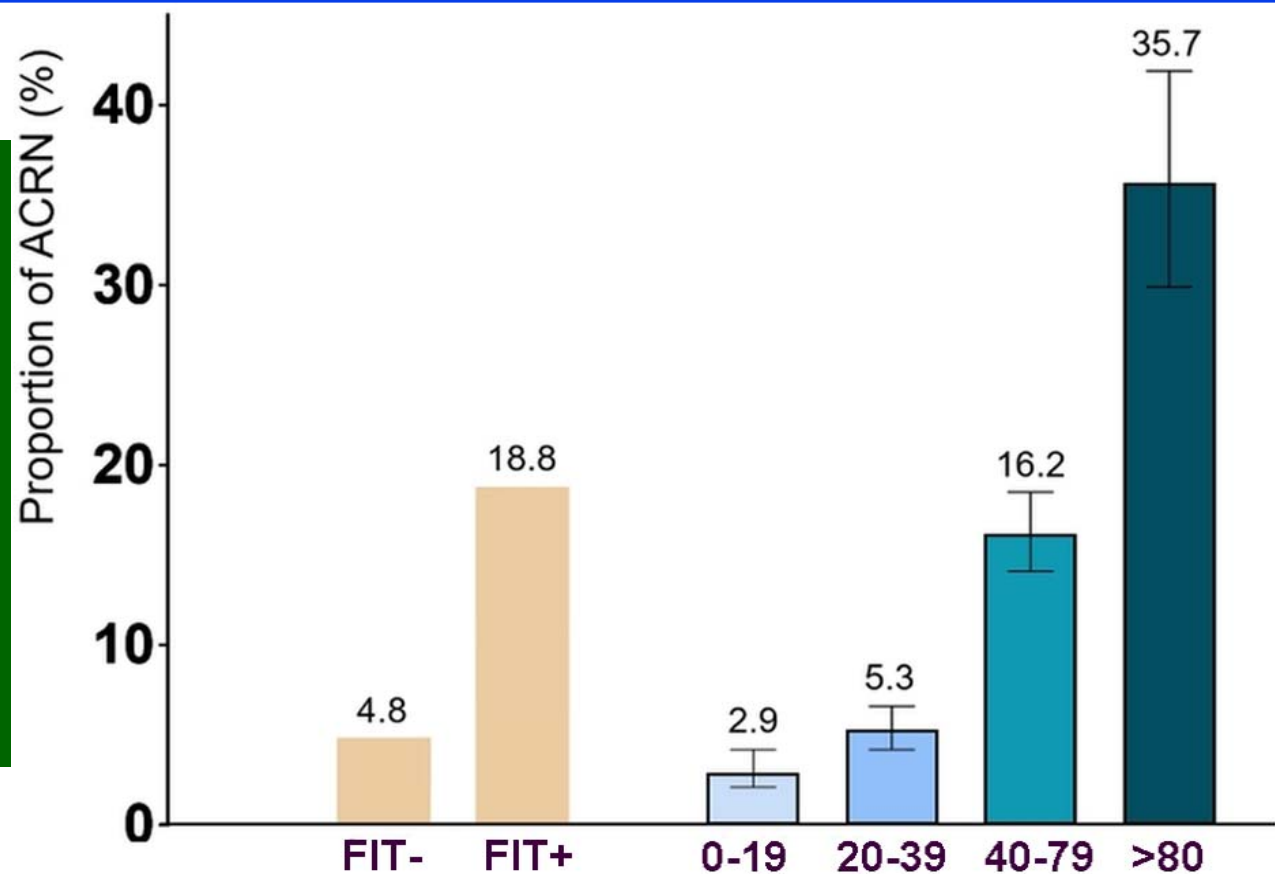
*Epub: 10.1016/j.ypmed.2019.06.004*



## PERSONALIZOVANÝ SCREENING - ZÁCHYT ADENOMŮ a KRCA

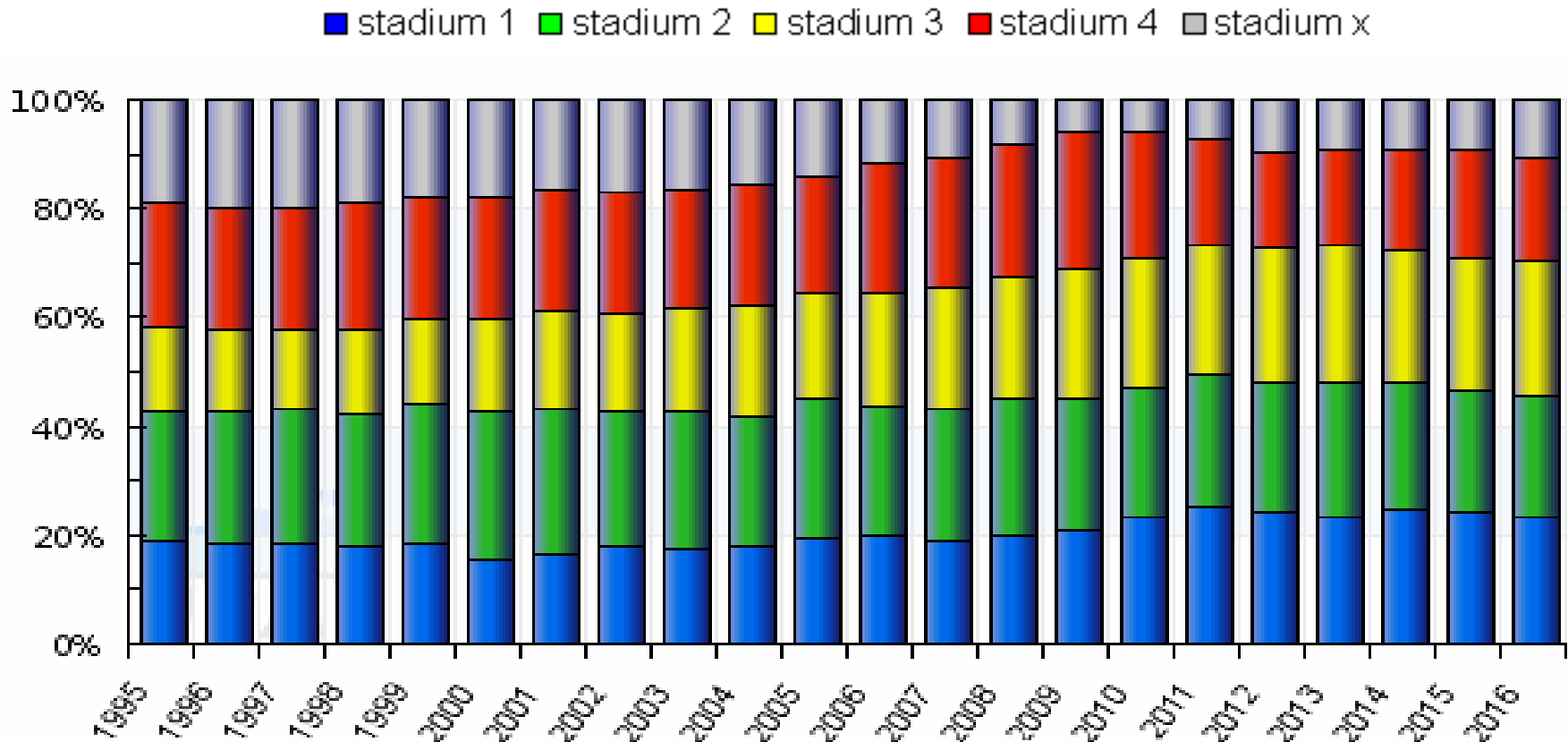
Procento nalezených pokročilých kolorektálních neoplasií

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*

## Kolorektální karcinom v České republice a jeho stadia Dukes-I, Dukes-II, Dukes-III a Dukes-IV v časovém trendu 2000 - 2016





## PERSPEKTIVY SCREENINGU KRCA

Kvantitativní analýza Hb ve stolici nabízí mnohem více než posuzování TOKS+ / TOKS-

Kriterium positivity 15  $\mu\text{g/g}$  stolice je nutno modifikovat pro jednotlivé analyzátory

Věkový limit screeningu od 50 let je třeba snížit

Personalizaci screeningu je třeba postupně realizovat ve spolupráci s praktickými lékaři





**DĚKUJI VÁM**

**ZA POZORNOST**