

## KLINICKÝ A EPIDEMIOLOGICKÝ VÝZNAM ANALÝZY LABORATORNÍCH DAT S DATOVÝM ZDROJEM I-COP

Kocna Petr, Májek Ondřej, Blaha Milan

### Anotace

Kolorektální karcinom (KRCA) v České republice představuje s hodnotou incidence 80 onemocnění na 100 tisíc obyvatel jednu z nejvyšších frekvencí v Evropě. Predikce incidence KRCA (MKN-10: C18-C20) pro rok 2014 uvádí 8743 nových případů KRCA a predikce prevalence pro rok 2014 uvádí 59 401 nemocných s KRCA. Screening kolorektálního karcinomu se od ledna 2014 stává populačním screeningem, který je organizován Radou pro screening KRCA České gastroenterologické společnosti ČLS JEP a Komisí pro screening nádorů kolorekta MZ ČR, ve spolupráci se zdravotními pojišťovnami. Dvoustupňový screening KRCA pro osoby nad 50 let věku zahrnuje základní screeningové vyšetření okultního krvácení ve stolici imunochemickým TOKS testem. Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze stanovujeme TOKS test na automatickém analyzátoru OC-Sensor, japonského výrobce Eiken. V období 2008 - 2013 jsme vyšetřili 14 495 vzorků kvantitativní metodou OC-Sensor. Cílem tohoto sdělení je klinický a epidemiologický význam analýzy laboratorních dat z informačního systému laboratoře VFN - OpenLIMS Stapro s datovým zdrojem I-COP a vyhodnocení aspektu kvantitativní analýzy hemoglobinu ve stolici při screeningu KRCA.

### Klíčová slova

*Kolorektální karcinom, screening, kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici, laboratorní informační systém, Národní onkologický registr ČR*

### 1. Úvod

Incidence karcinomu tlustého střeva a konečníku v populaci v České republice do roku 2000 setrvale rostla. Poté se ustálila na hodnotě okolo 80 onemocnění na 100 tisíc obyvatel, v evropském srovnání se jedná o jednu z nejvyšších hodnot (Dušek 2005). Pravidelně jsou publikovány i predikce budoucí zátěže populace KRCA (Dušek 2014).

Stadium KRCA	Incidence 2010	Predikce 2014	90% interval spolehlivosti
Stadium I	1911	2091	1918; 2267
Stadium II	1948	1934	1796; 2070
Stadium III	1945	2261	2106; 2415
Stadium IV	1889	2130	1956; 2305

Stadium KRCA	Incidence 2010	Predikce 2014	90% interval spolehlivosti
Stadium neznámo *)	311	256	165; 349
Stadium neznámo **)	132	71	46; 98
Celkem	8136	8743	7987; 9504

Tabulka 1 — Predikce incidence karcinomu tlustého střeva a konečníku v roce 2014, pro jednotlivá stádia onemocnění s uvedením reálné incidence v roce 2010. (zdroj: <http://www.kolorektum.cz>).

\*) z objektivních důvodů, např. nálezy při pitvě nebo velmi časná úmrtí pacienta

\*\*) bez udání důvodu

Stadium KRCA	Predikce 2014	90% interval spolehlivosti
Stadium I	19245	18927; 19563
Stadium II	17186	16895; 17477
Stadium III	12955	12697; 13213
Stadium IV	7602	7407; 7800
Stadium neznámo	2413	2300; 2526
Celkem	59401	58223; 60579

Tabulka 2 — Predikce prevalence karcinomu tlustého střeva a konečníku v roce 2014, pro jednotlivá stádia onemocnění (zdroj: <http://www.kolorektum.cz>).

Zátěž české populace bude nadále růst, na čemž se podílí nejen stárnutí populace; zvyšování prevalence je paradoxně způsobeno i zlepšujícím se přežíváním českých pacientů (Pavlík 2013).

Kolorektální karcinom (KRCA) vzniká malignizací adenomu sekvencí genetických mutací v průběhu průměrně deseti let a převaha nádorové tkáně je alespoň v počáteční fázi onemocnění lokalizována intraluminálně. Menší část kolorektálních karcinomů vzniká při přítomnosti rizikových faktorů, jako jsou nespecifické střevní záněty, familiární adenomová polypóza, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom a další hereditární syndromy. Již v asymptomatické fázi onemocnění karcinom intermitentně krvácí.

Screeningové programy zahrnují především laboratorní metody detekce okultního krvácení - FOBT (Fecal Occult Blood Test) - TOKS (Test okultního krvácení ve stolici), detekci genetických markerů a ze zobrazovacích metod

se ve screeningu uplatňují sigmoidoskopie a kolonoskopie, význam pro detekci KRCA může mít i virtuální počítačová kolografie s použitím výpočetní tomografie (CT) či magnetické rezonance (MR) a irigografie.

V populačním screeningu má význam nejen účinnost a bezpečnost příslušné metody doložená na validních studiích, ale také cena a způsob provedení, který musí být pro většinu populace dobře přijatelný. Doporučení EU pro screening a diagnostiku KRCA zahrnují samozřejmě i další podmínky zajištění kvality, včetně systému externí kontroly kvality - EQAS.

## **2. Screening kolorektálního karcinomu v České republice**

Screeningem kolorektálního karcinomu se rozumí organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku u bezpříznakových osob. V České republice je program dvoustupňový, založen na provádění TOKS, které jsou v případě positivity indikací ke kolonoskopickému vyšetření. Screening KRCA má v České republice dlouhou tradici. V letech 1979–1984 byly provedeny pilotní studie s guajakovým testem na okultní krvácení ve stolici (gTOKS) na jejichž základě byl vytvořen národní program screeningu KRCA (Frič 1986). Národní program screeningu sporadického KRCA byl zahájen 1. 7. 2000 a Česká republika se stala v celosvětovém měřítku druhou zemí, v níž byl takový program přijat. Směrnice pro screening, diagnostiku a terapii kolorektálního karcinomu byly publikovány v září 1999 a prezentovány na Českém a slovenském gastroenterologickém kongresu v Brně (Ladmanová 1999). Tato dosud platná doporučení uvádějí pro test na okultní krvácení výhradně guajakový test, TOKS 1. generace - gTOKS.

Screeningový program byl v roce 2009 upraven a kromě praktických lékařů byl screening rozšířen i na registrující praktické gynekology a došlo ke změně intervalu a screeningových metod. TOKS se provádí v populaci asymptomatických osob obou pohlaví ve věku nad 50 let. Doporučená horní věková hranice je 75 let, ale přístup je individuální, podle celkového zdravotního stavu a schopnosti osoby absolvovat diagnostický program v případě pozitivního TOKS ve stolici. TOKS se ve věku 50-55 let provádí v jednoročním intervalu. Od věku 55 let se nabízí buď opakovaný test na okultní krvácení do stolice ve dvouletém intervalu, nebo jako alternativní metoda primární screeningová kolonoskopie, která může být v případě, že nález byl normální, v intervalech 10 let zopakována (Suchánek 2014). V lednu 2014 byl zahájen populační screening KRCA formou centrálního adresného zvaní.

## **3. Kvantitativní detekce hemoglobinu ve stolici**

Stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní imunochemickou technologií (qi-FOBT - FIT) je v současné době nejpřesnější metodou stanovení okultního krvácení, metodou vhodnou pro screening kolorektálních nádorů - KRCA, což prokazují studie publikované v roce 2013 v mnoha evropských zemích.

Španělská multicentrická, prospektivní studie (Castro 2013) prokázala, že provedení dvou testů nezvýší diagnostickou přesnost, ale zvýší cenu, počet nutných kolonoskopií a také počet nalezených lézí. Irská studie s poštovním

rozesláním 2 testů OC-Sensor (Kelley 2013) měla návratnost 52% a prokázala, že při provedení jen jednoho testu je procento nezachycených karcinomů 17.6% a neoplasii včetně pokročilých adenomů 30%. Belgická studie (Van Roosbroeck 2012) porovnávala dvě strategie screeningu a prokázala, že zaslání kazety OC-Sensor poštou má signifikantně vyšší návratnost 52.3% s detekcí neoplasii a KRCA 2.86%, než strategie zvaní osob k praktickým lékařům.

Kvantitativní stanovení lidského hemoglobinu ve stolici je založeno na aglutinační, latexové reakci s protilátkou k A0 lidskému hemoglobinu. Metoda stanovuje hemoglobin s polyklonální protilátkou k Hb A0 IgG - resp. s mnohanásobnou monoklonální protilátkou. Monoklonální protilátka reaguje pouze s jedním epitopem, polyklonální protilátka reaguje běžně s různými epitopy, protilátka pro tuto analýzu vyžaduje vícenásobnou reakci pro aglutinační aktivitu, tedy mnohanásobnou monoklonální reakci. Vlastní analýza je prováděna turbidimetrickým měřením při 660 nm, kalibrace je většinou několikabodová v rozsahu 20 - 2000 ng Hb/ml. Kvantitativní analýza umožňuje, oproti kvalitativním - rapid testům - definovat optimální cut-off hodnotu, a právě toto optimální nastavení citlivosti a spolehlivosti testu je nyní cílem mnoha studií, včetně této naší analýzy dat.

Gastroenterologická laboratoř Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK zpracovává vzorky stolice od února 2008 na automatickém analyzátoru OC-Sensor Mikro (Eiken - Japonsko). Studie prof. Leviho a Rosena (Levi 2007) byla rozhodující pro volbu tohoto analyzátoru pro naše pracoviště. Pilotní studii kvantitativní analýzy hemoglobinu ve stolici pro screening KRCA jsme provedli v letech 2008 - 2009 společně s Oddělením klinické biochemie Thomayerovy nemocnice v Praze (Kovářová 2012). Na souboru 815 pacientů vyšetřených kolonoskopií byla prokázána senzitivita 73% a specifická 90% při provedení jednoho FIT testu. Studie tedy doporučuje pro screening v České republice provedení jednoho FIT testu při cut-off hodnotě 75 ng/ml. V období 2008 - 2013 jsme v naší laboratoři ve VFN vyšetřili 14495 vzorků kvantitativním testem OC-Sensor. Stanovení hemoglobinu ve stolici je prováděno jako rutinní, diagnostický test pro ambulantní i hospitalizované pacienty odborných klinik ve VFN, pro praktické a závodní lékaře a pro dětské pacienty kliniky KDDL, kde koncentrace Hb ve stolici slouží jako marker střevních enteropatií.

Analýza dat laboratorního informačního systému (LIS - OpenLIMS Stapro) přináší klinicky podstatné informace o míře pozitivivity FIT testu - tabulka č.3, opakování testu při dlouhodobém sledování nemocných a indikační diagnózu uvedenou v žádance testu.

Doporučení EU pro screening a diagnostiku kolorektálních nádorů (Segnan (2010) zahrnuje samozřejmě doporučení pro zajištění kvality FIT testů a to především testů kvantitativních. Externí kontrolu detekce Hb ve stolici nabízí v ČR firma SEKK, která jakožto řádný člen European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine (EQALM; <http://www.eqalm.org>) rozvíjí spolupráci s významnými zahraničními poskytovateli EQA a od ledna 2012 zařadil do programu externího hodnocení kvality (EHK) nový

cut-off Hb ng/ml	věk 30 - 50 let (n=1566)		věk 50 - 90 let (n=10567)	
	počet pozitivních	% pozitivních	počet pozitivních	% pozitivních
50	164	10,5 %	1919	18,2 %
75	133	8,5 %	1579	14,9 %
100	116	7,4 %	1342	12,7 %
nad 1000	33	2,1 %	358	3,4 %

Tabulka 3 — Pozitivita FIT testu (počet a procento pozitivních) pro rozdílné cut-off hodnoty u osob ve věku 30-50 let a 50-90 let.

program pro Okultní krvácení (FOB). Tento kontrolní test je určen výhradně pro kvantitativní stanovení koncentrace hemoglobinu, není určen pro kvalitativní průkaz nebo semikvantitativní stanovení, a je nabízen rovněž ve verzi pro POCT analyzátoři. Srovnávací studie EHK SEKK a EQCS Eiken byla publikována na evropském kongresu EuroMedLab v Miláně (Kocna 2013).

#### 4. Národní onkologický registr a analytický nástroj I-COP

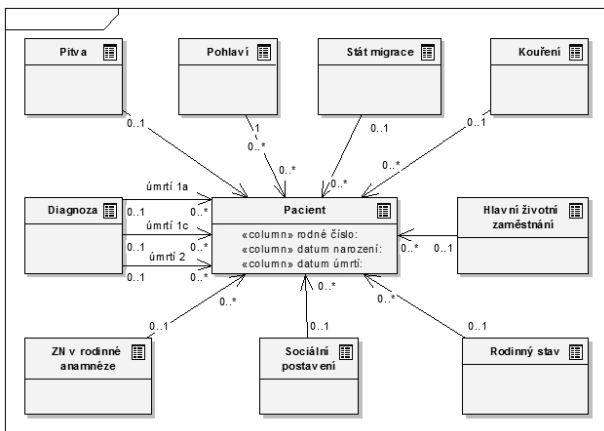
Pro provedení analýzy dat bylo nutné provést integraci dat z více datových zdrojů VFN. Tato integrace byla možná jen díky úzké spolupráci s odborníky Úseku informatiky VFN. Jednalo se zejména o data z laboratorního systému OpenLIMS, které bylo zapotřebí propojit s dalšími údaji s ohledem na identifikaci onkologické diagnózy u vyšetřovaných pacientů VFN. Vzhledem k tomu, že VFN disponuje onkologickým informačním systémem I-COP, byla logickým krokem integrace laboratorních údajů do tohoto informačního systému a tedy propojení potřebných údajů v jedné databázi.

Informační systém I-COP představuje databázovou platformu pro integraci administrativních dat nemocnice (konkrétně k-dávek) s daty Národního onkologického registru ČR (NOR ČR, Blaha 2011). Došlo tak tedy vlastně k propojení tří datových zdrojů – dat z laboratorního systému OpenLIMS, výkazů plátcům zdravotní péče a dat z NOR ČR. Data z laboratorního systému OpenLIMS byla exportována jako standardní soubor ve formátu XLS a importována do databáze I-COP. Importovaný datový soubor obsahoval ke každému pacientovi informaci o datu provedeného vyšetření a jeho výsledku.

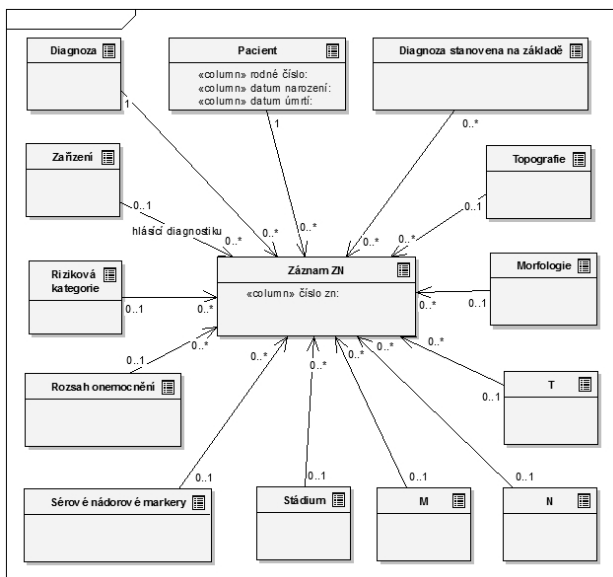
Data registru NOR ČR lze popsat jako plochou tabulku, kde každé evidované zhoubné onemocnění pacienta je zaznamenáno na samostatném řádku. Záznamy registru jsou exportovány ve formátu CSV definovaném správcem registru, kterým je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Tento export je poté ve spolupráci s IT oddělením nemocnice importován do DB I-COP.

Každý záznam v NOR je v datovém skladu I-COP napojen na několik desítek číselníků (pohlaví, diagnózy, léčebné modality apod.). Mezi hlavní údaje

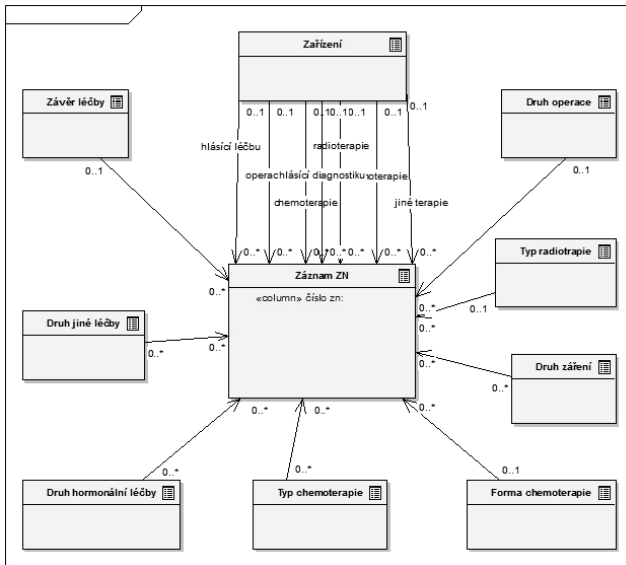
patří základní údaje o pacientovi (narození, bydliště, úmrtí), detailní údaje o diagnóze, rozsahu onemocnění (TNM a stádium), datum diagnózy, data zahájení léčebných modalit a jejich povaha a také kontrolní hlášení. Kontrolní hlášení popisují stav onemocnění a léčby pacienta v definovaných časových intervalech. Logický pohled na analyticky nejpodstatnější část struktury záznamů NOR je uveden na obrázcích 1. 2. a 3.



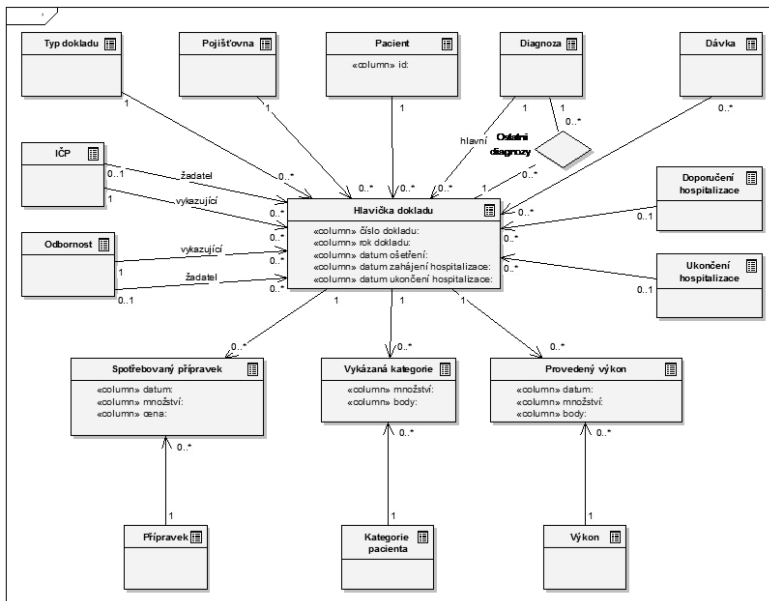
Obrázek 1 — Logický pohled na strukturu údajů o pacientovi v NOR



Obrázek 2 — Logický pohled na strukturu údajů o diagnostice zhoubného novotvaru v NOR

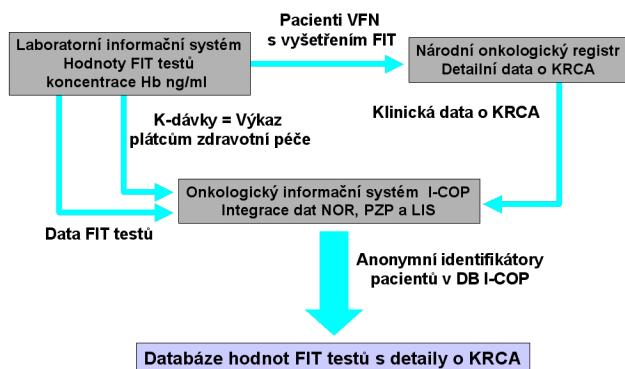


Obrázek 3 — Logický pohled na strukturu údajů o primární léčbě v NOR



Obrázek 4 — Logický pohled na strukturu dat plátců zdravotní péče

Administrativní data nemocnice jsou reprezentována jednotlivými doklady, vykazovanými dle standardizovaného rozhraní plátcům zdravotní péče. Z pohledu importů do DB I-COP se jedná o strukturované textové soubory. Každý doklad zahrnuje soubor informací o poskytnuté péči jednomu pacientovi. Ve výkazech plátcům zdravotní péče se vyskytuje několik typů dokladů. Pro hodnocení péče v oblasti onkologie jsou důležité zejména tři typy dokladů – hospitalizační doklad, ambulantní doklad a poukaz na vyšetření/ošetření. Ke každému dokladu je dále zaznamenána péče, která byla pacientovi poskytnuta. Jde zejména o seznam provedených výkonů a zvláště účtované léčivé prostředky a zdravotnický materiál. Doklady tedy pro každého pacienta nemocnice říkají, jaká péče mu kdy byla v dané nemocnici poskytnuta. Pomocí syntézy těchto dokladů lze i relativně přesně zrekonstruovat trajektorii pacienta ve zdravotnickém zařízení, včetně například diagnostiky a fází protinádorové léčby. Zobecněný pohled na strukturu dokladů je uveden na obrázku č.4



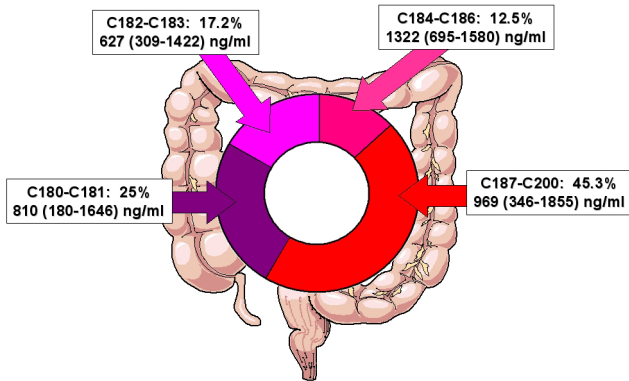
Obrázek 5 — Struktura a vazby databází v systémech OpenLIMS, NOR a I-COP

Identifikátory pacientů jsou v DB I-COP nahrazeny anonymními HASH kódy, které umožnily jejich identifikaci v jednotlivých původně oddělených datových zdrojích, ale zachovaly současně plnou anonymitu pacientů. Pomocí informačního systému I-COP se tedy podařilo připojit k jednomu každému, byť anonymnímu, ale konkrétnímu pacientovi VFN, veškeré potřebné klinické údaje za účelem jejich dalšího analytického vyhodnocení obrázek č.5.

## 5. Analýza databází LIS a NOR

Ve VFN bylo v letech 2008 - 2013 provedeno celkem 14 495 FIT testů metodou OC-Sensor. Po provedení FIT testu bylo zachyceno celkem 64 KRCA. Falešná negativita pod 75 ng/ml (cut-off hodnota doporučená komisí MZČR) je v našem souboru 15,6%, což zcela koresponduje s literárními údaji, např. irská studie s poštovním rozesláním 2 testů OC-Sensor (Kelley 2013) prokázala, že při provedení jen jednoho testu je procento nezachycených karcinomů





Obrázek 6 — Lokalizace kolorektálního karcinomu v levo-pravostranném uspořádání a hodnoty koncentrace hemoglobinu (průměr, SD, medián 10-90% percentily) ve stolici (ng/ml).

17,6%. Skotská studie s rozesláním 1 kazety OC-Sensor (Digby 2013) prokázala skutečnost, že koncentrace f-Hb je ve vztahu k závažnosti a stádiu KRCA a je ve vztahu k velikosti lézí. V naší studii jsme neidentifikovali závislost hodnoty Hb na stadiu KRCA ( $p = 0,25$ ; viz tabulka 4), je však nutno uvážit potenciální zkreslení dané širokým rozmezím mezi provedením FIT testu a diagnózou KRCA (0.1 - 35.7 měsíce) v naší studii. Klinicky je velmi významná skutečnost, že se signifikantně neliší hodnoty Hb ng/ml v jednotlivých lokalizacích KRCA. Naše studie prokazuje 45,3% karcinomů v rektosigmoideální lokalizaci, shodně s údaji jiných pracovišť, ale hodnoty Hb ng/ml se v průběhu levo-pravostranného gradientu významně nelišily ( $p = 0,60$ , viz tabulka 5 a obrázek 6). Toto dokládá, že test OC-Sensor lze spolehlivě použít i pro levostranné tumory, což je v literatuře opakovaně diskutováno vzhledem k degradaci hemoglobinového proteinu během pasáže, a některé studie prokazují nižší spolehlivost imunochemických testů v levostranné lokalizaci.

Stadium KRCA	počet	průměr	SD	medián	10-90% percentily
Stadium I	11	1579	1276	1656	421-2154
Stadium II	21	1062	676	960	453-1639
Stadium III	17	881	805	848	37-1554
Stadium IV	15	814	657	720	175-1396

Tabulka 4 — Hodnoty koncentrace hemoglobinu ((průměr, SD, medián, 10-90% percentily) ve stolici (ng/ml) pro jednotlivá stadia kolorektálního karcinomu I - IV.

Lokalizace	počet	průměr	SD	medián	10-90% percentily
Cékum+appendix	16	942	810	810	180-1646
Vzestupný tračník	11	774	589	627	309-1422
Příčný a sestupný tračník	8	1176	614	1322	695-1580
Esovitá klička a rektum	29	1168	1013	969	346-1855

Tabulka 5 — Hodnoty koncentrace hemoglobinu (průměr, SD, medián, 10-90% percentily) ve stolici (ng/ml) pro jednotlivé lokalizace kolorektálního karcinomu v levo-pravostranném uspořádání.

V analyzovaném souboru pacientů lze identifikovat podsoubor pacientů praktických lékařů a Centra preventivní péče. U těchto pacientů lze předpokládat podobnost se souborem pacientů očekávaných pro screening KRCA. Hodnoceny byly vzorky u 4145 osob ve věku 50-90 let, pozitivita nad 75 ng/ml je u těchto pacientů 7,1%. Bylo nalezeno 11 KRCA, což představuje detekční míru 2,7 na 1000 FIT testů. Výrazně odlišný podsoubor představují pacienti odborných klinik VFN, ambulantní nebo hospitalizovaní (6561 osob ve věku 50-90 let). Pozitivita nad 75 ng/ml je u těchto pacientů 19,6%. Bylo nalezeno 53 KRCA, což představuje detekční míru 8,1 na 1000 FIT testů.

Pacienti dle výsledku FIT a následné diagnózy KRCA				Charakteristiky	% (95% CI)
	Nalezen KRCA	Nenalezen KRCA	Celkem	Pozitivita FIT	13,1% (12,0-14,2)
FIT pozitivní	22	476	498	Senzitivita FIT	71,0% (52,0-85,8)
FIT negativní	9	3300	3309	Specifická FIT	87,4% (86,3-88,4)
Celkem	31	3776	3807	PPV	4,4% (2,8-6,6)

Tabulka 6 — Charakteristiky přesnosti FIT dle kohortové studie s 3807 pacienty (cut-off 75 ng/ml, jednoleté sledování pro výskyt KRCA).

Popisovaný zdroj dat v principu umožňuje provést kohortovou studii, což je jeden z používaných způsobů stanovení charakteristik přesnosti FIT (Allison 1995, Levi 2011). Do této studie jsme z uvedeného souboru zařadili 3807 dospělých pacientů (jejich první vyšetření FIT, průměrný věk 61 let, 60% ženy)

s úplným záznamem, kteří neměli v minulosti diagnostikovaný KRCA a u nichž bylo vyšetření FIT provedeno v letech 2009-2010. U všech těchto pacientů je k dispozici nejméně 1roční sledování prostřednictvím NOR ČR, pro případné nálezy jsou k dispozici hlášenky v rámci databáze I-COP. Při užíváním cut-off 75 ng/ml byla pozitivita 13,1%. Senzitivita FIT byla odhadnuta na 71,0% (95% IS 52,0-85,8), jeho specifita pak na 87,4% (95% IS 86,3-88,4), viz tabulka 6. Při zvyšování cut-off (50 až 150 ng/ml) se snižuje senzitivita (74,2% až 67,7%) a zvyšuje specifita (84,7% až 91,7%) FIT. Tuto studii je vzhledem ke krátkému sledování třeba považovat za pilotní, dokládá nicméně realizovatelnost podobných výpočtu s pomocí databáze I-COP.

## 6. Závěr

Cílem tohoto sdělení je klinický a epidemiologický význam analýzy laboratorních dat z informačního systému laboratoře VFN - OpenLIMS Stapro s datovým zdrojem I-COP a vyhodnocení aspektu kvantitativní analýzy hemoglobinu ve stolici při screeningu KRCA. Ve VFN v Praze bylo v letech 2008 - 2013 provedeno celkem 14 495 FIT testů imunochemickou metodou OC-Sensor. Analýzou dat laboratorního informačního systému (LIS - OpenLIMS Stapro) byla prokázána pozitivita FIT testu pro jednotlivé skupiny nemocných. Pomocí informačního systému I-COP se podařilo připojit k jednomu každému, byť anonymnímu, ale konkrétnímu pacientovi VFN, veškeré potřebné klinické údaje o KRCA za účelem dalšího analytického vyhodnocení. Po provedeném FIT testu bylo zachyceno celkem 64 KRCA. Falešná negativita pod 75 ng/ml (cut-off hodnota doporučená komisí MZČR) je v našem souboru 15,6%. Klinicky je velmi významná skutečnost, že se signifikantně neliší hodnoty Hb ng/ml v jednotlivých lokalizacích KRCA. Naše studie prokazuje 45,3% karcinomů v rektosigmoideální lokalizaci, shodně s údaji jiných pracovišť, ale hodnoty Hb ng/ml se v průběhu levo-pravostranného gradientu významně nelišily. Toto dokládá, že test OC-Sensor lze spolehlivě použít i pro levostranné tumory. Kohortová studie byla zpracována na souboru 3807 osob v FIT testem v letech 2009-2010. Vzhledem ke krátkému sledování je třeba považovat tuto kohortovou studii za pilotní, dokládá nicméně realizovatelnost podobných výpočtu s pomocí databáze I-COP.

## 7. Poděkování:

Za spolupráci děkujeme oddělení SW Úseku informatiky VFN a za podporu projektům

PRVOUK-P25/LF1/2 Karlovy Univerzity, výzkumnému projektu RVO-VFN64165/2012 a programu OP VK, CZ.1.07/2.4.00/31.0020.

## 8. Literatura:

[1.] Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. *Epidemiologie zhubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, 2005, <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.*

- [2.] Dušek L., Vyzula R., Abrahámová J., Finek J., Petruželka L., Vorlíček J., Májek O., Koptíková J., Pavlík T., Mužík J.: Predikce počtu pacientů s karcinomem tlustého střeva a konečníku v roce 2014. <http://www.kolorektum.cz> ISSN 1804-0888. Verze 1.6f.
- [3.] Pavlík T., Májek O., Buchler T., Vyzula R., Petera J., Ryska M., Ryska A., Cibula D., Babjuk M., Abrahamova J., Vorlicek J., Muzik J., Dusek L. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000-2008. *Cancer Epidemiol.* 2014, 38/1: 28-34
- [4.] Frič P. The use of Haemocult test in the early diagnosis of colorectal cancer – experience from six pilot studies in Czechoslovakia. In: *Hardcastle JV: Haemocult screening for the early detection of colorectal cancer.* Schattauer, Stuttgart, 1986: 73–74.
- [5.] Ladmanová P., Zavoral M.: Kolorektální karcinom - screening, diagnostika, léčba. Závazná doporučení efektivní léčebně preventivní péče, Česká a slovenská gastroenterologie. 1999, 53, 61-63
- [6.] Suchanek S., Májek O., Vojtechova, G., Minarikova, P., Rotnaglova, B., Seifert, B., Minarik, M., Kozeny, P., Dusek, L., Zavoral, M. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev.* 2014, 23/1: 18-26.
- [7.] Castro I, Cubiella J, Rivera C, González-Mao C, Vega P, Soto S, Hernandez V, Iglesias F, Alves MT, Bujanda L, Fernández-Seara J. Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. *Int J Cancer.* 2014; 134/2: 367-75
- [8.] Kelley L, Swan N, Hughes DJ.: An analysis of the duplicate testing strategy of an Irish immunochemical FOBT colorectal cancer screening programme. *Colorectal Disease* 2013, 15/9: e512–e521
- [9.] Van Roosbroeck S, Hoec S, Van Hal G.: Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36/5: e317-324
- [10.] Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y.: A Quantitative immunochemical fial occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146/4: 244–255
- [11.] Kovarova JT, Zavoral M, Zima T, Zak A, Kocna P, Kohout P, Granatova J, Vanickova Z, Vranova J, Suchanek S, Benes Z, Celko MA, Povysil C.: Improvements in colorectal cancer screening programmes - quantitative immunochemical faecal occult blood testing - how to set the cut-off for a particular population. *Biomed Pap* 2012; 156/2: 143-150
- [12.] Segnan N., Patnick J., Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010
- [13.] Kocna P., Zima T., Budina M., Ichiiyanagi T.: External Quality Assessment (EQA) for Quantitative Fecal Blood in Stool (FIT). *Biochimica Clinica*, 2013, 37 - Suppl. 423, *Euromedlab* 2013, on-line: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/docum/milano2013.pdf>
- [14.] Błaha M., Dušek L., Brabec P., Mužík J., Klika P., Janča D., Klimeš D., Schwarz D. Analytický nástroj (I-COP) pro hodnocení onkologické péče ve zdravotnických zařízeních. *Lékař a technika*, 2011, 41/1, 67-76
- [15.] Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diamant RH, Balsitis M, Steele RJ. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol.* 2013; 66/5: 415-419

[16.] Allison JE., Tekawa IS., Ransom LJ., Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996, 334/3: 155-159

[17.] Levi Z., Birkenfeld S., Vilkin A., Bar-Chana M., Lifshitz I., Chared M., Maoz E., Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. a prospective, controlled, feasibility study. *International Journal of Cancer.* 2011, 128/10: 2415-2424

### **Kontakt:**

**MUDr. Petr Kocna, CSc.**

Ústav lékařské biochemie

a laboratorní diagnostiky

1.LF UK a VFN

Praha

e-mail: [kocna@lf1.cuni.cz](mailto:kocna@lf1.cuni.cz)

web: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/pkweb1.htm>

**RNDr. Ondřej Májek, Ph.D.**

Institut biostatistiky a analýz

Masarykovy univerzity Brno

e-mail: [majek@iba.muni.cz](mailto:majek@iba.muni.cz)

**Ing. Milan Blaha, Ph.D.**

Institut biostatistiky a analýz

Masarykovy univerzity Brno

e-mail: [blaham@iba.muni.cz](mailto:blaham@iba.muni.cz)