

Komparatívne porovnanie imunochemických testov na okultné krvácanie na detekciu kolorektálneho adenómu

Sabrina Hundt, MSc; Ulrike Haug, PhD; a Hermann Brenner, MD, MPH

Súhrn: Boli navrhnuté rozličné imunochemické testy na okultné krvácanie (FOBTs) na skríning neinvazívneho kolorektálneho karcinómu. Skríningové kolonoskopické štúdie širšieho záberu, ktoré umožňujú vyhodnotenie týchto testov na detekciu prekursoru lézií.

Cieľ: Určiť a porovnať charakteristiky šiestich kvalitatívnych imunochemických FOBTs na identifikáciu kolorektálnych adenómov u dospelých, ktorí podstúpili vyšetrenia skríningu kolonoskopiou.

Popis: Skríningová štúdia od januára 2006 do decembra 2007.

Zloženie: 20 gastroenterologických ambulancií v Nemecku, ktoré vykonali skríningovú kolonoskopiou.

Pacienti: 1319 pacientov s pravdepodobným rizikom kolorektálnej neoplázie, ktorí podstúpili skríningovú kolonoskopiou (priemerný vek 63 rokov, 50% muži)

Merania: Bolo vyhotovených 6 rôznych kvalitatívnych imunochemických FOBTs so vzorkami stolice, ktoré boli získané pred vyšetrením čreva kolonoskopiou. Jednotlivé charakteristiky (citlivosť, špecifickosť, prediktívne hodnoty a pravdepodobnostný pomer) testov boli porovnané s výsledkami testov a nálezmi kolonoskopie. Odborníci, ktorí mali výsledky testov z FOBT nepoznali výsledky testov z kolonoskopie a naopak tí, ktorí mali prístup k výsledkom kolonoskopie nemali prístup k výsledkom FOBTs.

Výsledky: Spolu 405 pacientov (31%) mali adenóm a 130 pacientov (10%) mali pokročilý adenóm. Jednotlivé charakteristiky medzi testami boli vo veľkej miere rozdielne.

Pre 2 najlepšie vyhodnocovacie testy (immoCARE-C (CAREdiagnostica, Voerde, Nemecko) a FOB advanced (ulti med, Ahrensburg, Nemecko) bola citlivosť na detekciu pokročilých adenómov 25% (95% CI, 18% do 34%) a 27% (CI, 20% do 35%), špecifickosť bola 97% (CI, 95% až 98%) a 93% (CI, 91% až 95%); a pozitívna pravdepodobnosť bola 3,5 (CI, 2.2 až 5.4) a 2,5 (CI, 1,9 až 3,5).

Obmedzenie: Štúdia sa odlišovala od skutočných podmienok v tom, že vzorky stolice neboli priamo uschované v pufrovacej liekovke, ale stolica bola uskladnená v nádobke a pred testovaním bola zmrazená.

Výsledok: Kvantitatívne imunochemické FOBTs by mohli byť jedna z možností pre budúci skríning kolorektálneho karcinómu pretože vykázali lepšie charakteristiky na prekursor lézií ako FOBTs na báze guajakolu a sú praktické na hromadný skríning. Avšak, vzhľadom na skutočnosť veľkých rozdielov v diagnostických výsledkoch medzi testami, je dôležité precízne vyhodnotiť rôzne testovacie varianty.

Financovanie: Nemecká výskumná nadácia (Deutsche Forschungsgemeinschaft) v rámci doktorantského štúdia (Graduiertenkolleg 793).

Vid':

Výtlačok

Poznámky editora163

Zoznam pacientov.....1-34

Na webe

Dodatočné tabuľky

Grafy upravené vo forme diapozitívov

Kolorektálny karcinóm (CRC) je tretia najrozšírenejšia rakovina vo svete (1) s okolo 1 milióna nových prípadov a viac ako 500 000 úmrtí ročne. Pretože väčšina prípadov kolorektálneho karcinómu je vyvinutá z odstrániteľných prekanceróznych lézií (adenómy) a liečiteľného karcinómu v skorom štádiu (2), skrining na CRC má vysoký potenciál na redukovanie morbidity a mortality. Náhodné, kontrolované prípady ukázali zníženú mortalitu po fekálnych okultných krvných testoch (FOBTs) na báze guajaku s následnou kolonoskopiou alebo sigmoidoskopiou v prípade pozitívneho výsledku FOBTs (3).

Avšak, test FOBTs na guajakovej báze, ktorý zisťuje pseudoperoxidázovú aktivitu krvi alebo hemoglobínu má dôležité obmedzenia. Nie je špecifický na ľudský hemoglobín a falošne pozitívne alebo falošne negatívne výsledky môžu byť zapríčinené určitými látkami alebo liekmi v potravinách (napríklad červené mäso alebo vitamín C) (4), ktoré by sa nemali jesť pred testovaním. Druhé dôležité obmedzenie je nízka diagnostická účinnosť na prekursorov CRC. Výhodou FOBTs na guajakovej báze je jednoduchá analýza, ktorá môže byť jednoducho vykonaná v ambulancii lekára aj keď na spoľahlivú interpretáciu výsledkov je potrebný skúsený lekár (5,6)

Imunochemické FOBT, ktoré používajú špecifické protilátky proti zložkám ľudskej krvi odstraňujú problém diétného a medikamentózneho obmedzenia. Oproti kvantitatívnym imunochemickým FOBT, kvalitatívne imunochemické FOBT, ktoré používajú najmä imunochromatografickú technológiu umožňujú jednoduchú ambulantnú analýzu. Avšak existujú rozdiely medzi kvalitatívnymi imunochemickými FOBT. Napríklad, použité protilátky a rozdielne detekčné obmedzenia môžu ovplyvniť diagnostický výkon, najmä s ohľadom na detekciu prekursora lézií. Zamerali sme sa na určenie a porovnanie jednotlivých charakteristík rozdielnych kvalitatívnych imunochemických FOBT na detekciu kolorektálnych adenómov vo veľkej vzorke žien a mužov podstupujúcich skrining kolonoskopie.

Metódy

Študijná metóda a vzorky

Analýzy boli súčasťou štúdie BLiTz (Begleitende Evaluierung innovativer Testverfahren zur Darmkrebsfrüherkennung) prebiehajúcej skriningovej štúdie, ktorá prebiehala v spolupráci s 20 gastroenterologickými ambulanciami v juhozápadnom Nemecku od januára 2006 a ktorej cieľom je komparatívne vyhodnotiť nové testy na skorú detekciu CRC. Účastníci štúdie podstúpili skrining kolonoskopie – procedúru, ktorú nemecký zdravotný systém ponúka od októbra 2002 každej osobe s priemerným rizikom, ktorá má 55 rokov alebo staršej. V Nemecku je predbežná konzultácia na akýkoľvek typ rakovinového skriningu najčastejšie vykonávaná praktickými lekármi. Na skrining kolonoskopie sú pacienti posielaní gastroenterológovi len v prípade rozhodnutia o kolonoskopii. Všetci účastníci absolvovali

predbežnú konzultáciu s gastroenterológom na získanie podrobných informácií a rád o skríningu kolonoskopie. Boli informovaní o štúdiu a pozvaní zúčastniť sa jej.

Po získaní písomného súhlasu sme požiadali pacientov pripravovaných na skríning kolonoskopie o vzorku stolice pred samotným vyšetrením. Lekári, ktorí vykonávali kolonoskopiu a histologické vyšetrenie neboli oboznámení s výsledkami FOBTS. Po kolonoskopii sme zozbierali správy o kolonoskopických a histologických nálezoch a spracovali informácie štandardným spôsobom. Po celý čas sme nemali prístup k výsledkom testovania stolice. Pacientov sme sa nepýtali na vedľajšie účinky testovania (ako napríklad psychologický účinok, stres). Etická komisia Univerzity Heidelberg v Heidelbergu, Nemecko štúdiu schválila.

Do štúdie sme zahrnuli pacientov, ktorí poskytli vzorky stolice na kvantitatívne imunochemické FOBTS do 13 decembra 2007. Tabuľka ukazuje čísla všetkých vhodných pacientov.

Z 1785 pacientov, ktorí podstúpili skríning kolonoskopie a súhlasili s účasťou bolo 111 vylúčených z dôvodu viditeľného rektálneho krvácania alebo predchádzajúceho pozitívneho výsledku FOBTS. Vylúčili sme 13 pacientov z dôvodu zápalového ochorenia čriev. Títo pacienti obvyčajne vyžadujú intenzívnu kolonoskopickú starostlivosť a preto nepatria do cieľovej skupiny pre primárny skríning FOBTS. Vylúčili sme 117 pacientov pretože počas uplynulých piatich rokov podstúpili kolonoskopiu a preto nie sú vhodní pre primárny skríning FOBTS (ak predchádzajúci výsledok kolonoskopie bol pozitívny, majú odporúčanie na kolonoskopický dohľad a starostlivosť, ak bol výsledok negatívny títo pacienti majú nízke riziko na kolorektálnu neopláziu). Ďalej sme vylúčili účastníkov, ktorých vzorky stolice boli získané len po kolonoskopii (došlo k porušeniu protokolu štúdie [n = 65], pacientov s neadekvátnou prípravou čreva pred kolonoskopiou (n = 79) a pacientov s nekompletnou kolonoskopiou (to znamená, že nebolo dosiahnuté slepé črevo, (n = 22). Vylúčili sme pacientov, ktorí mali histologicky potvrdenú diagnózu CRC (táto podskupina mala len 11 pacientov do konca roka 2007 a narušila by presné odhady. Citlivosť s ohľadom na CRC bude analyzovaná samostatne po pribraní oveľa väčšieho množstva skríningových účastníkov. Vylúčili sme 10 pacientov s nedefinovateľnými polypmi (neboli dostupné žiadne histologické správy) pretože nebolo možné jednoznačne určiť prítomnosť alebo neprítomnosť pokročilých adenómov v tejto skupine. Nakoniec sme vylúčili pacientov so pseudopolypmi (n = 38) pretože títo pacienti pravdepodobne mali ulceróznú kolitídu alebo nezaznamenané zápalové ochorenie čriev.

Kontext

Niekoľko imunochemických fekálnych okultných testov (FOBTs), ktoré využívajú rozličné protilátky proti zložkám ľudskej krvi.

Príspevok

Táto štúdia porovnáva charakteristiky 6 kvalitatívnych imunochemických FOBTs a 1 FOBT na guajakovej báze na identifikáciu adenómov u dospelých, ktorí podstúpili skríning kolonoskopie. FOBTs majú rozdielne charakteristiky. Citlivosť a špecifickosť na detekciu pokročilých adenómov sa pohybovala od 25% do 72% a 70% do 97% pre imunochemické testy a 9% a 96% pre guajakový test.

Upozornenie

Boli použité vzorky stolice z jedného dňa a stolica bola pred testovaním zmrazená.

Implikácia

Kvalitatívne imunochemické FOBTs majú rozdielne charakteristiky na detekciu prekancerózných kolorektálnych lézií.

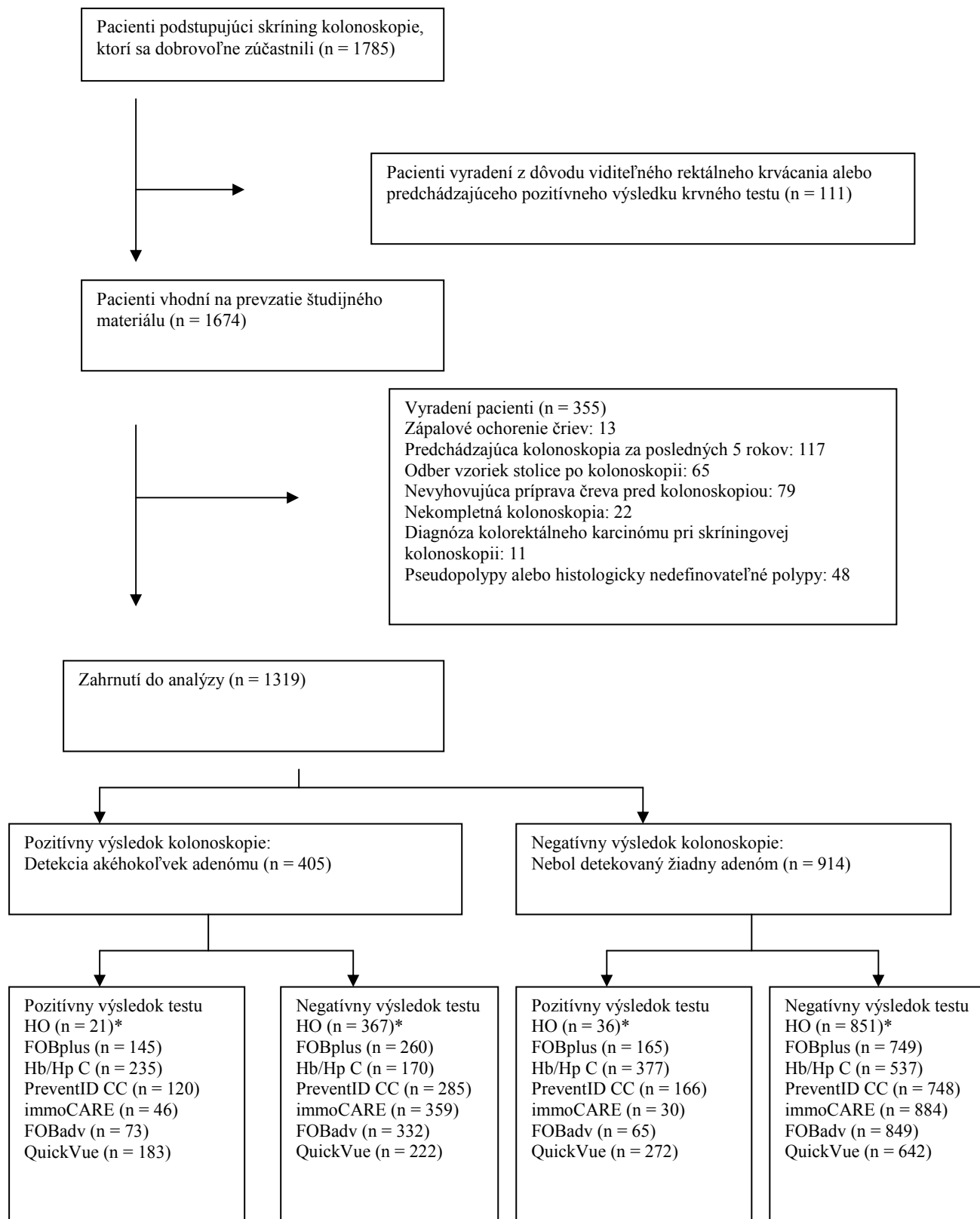
Zber vzoriek stolice

Účastníci podstupujúci skriningovú kolonoskopiu boli v gastroenterologickej ambulancii informovaní o vyšetrení približne jeden týždeň pred kolonoskopiou. V tomto období dostali vhodní pacienti liečebný balík, ktorý obsahoval jednu testovaciu kartu na FOBTs na guajakovom základe (HemOccult, Beckman Coulter, Krefeld, Nemecko), malú nádobku (60 ml) na stolicu, celofán na zabránenie kontaktu stolice s vodou v toalete a podrobné inštrukcie na odber stolice.

Vzorky stolice boli odobrané v domácom prostredí bez akýchkoľvek obmedzení v strave alebo liekoch. Pacienti dostali podrobné inštrukcie o odbere vzorky: stolicu umiestnite na celofán, pomocou lopatky odoberte stolicu (lopatka bola súčasťou liečebného balíka) na dve okienka testovacej karty HemOccult a uchovajte testovaciu kartu pri izbovej teplote. Vyplňte minimálne polovicu nádobky stolicou použitím plastických lyžíc (plastické lyžice sú súčasťou liečebného balíčka) a uchovajte plastické vrečko s nádobkou v mraziarenskom zariadení, alebo ak to nie je možné tak v chladničke. Napriek skutočnosti, že množstvá odobraných vzoriek stolice sa podstatne líšili mali sme k dispozícii dostatočné množstvo stolice vo všetkých prípadoch na správne vykonanie testov.

V deň kolonoskopie pacienti priniesli testovaciu kartu HemOccult a nádobku so stolicou do gastroenterologickej ambulancie. Nádobka so stolicou bola uchovávaná pri teplote -20°C a prepravená na suchom ľade do centrálného laboratória na výkon imunochemických FOBTs.

Obrázok: Študijný diagram



FOBadv = FOB advanced (ulti med, Ahrensburg, Nemecko); FOBplus = Bionexia FOBplus (DIMA, Gottingen, Nemecko); Hb/Hp C = Bionexia Hb/Hp Komplex (DIMA); HO = HemOccult (Beckman Coulter, krevele); immoCare = immoCARE-C (CAREdiagnostica, Voerde, Nemecko); Preventiv CC = Prezent ID CC (Preventiv, Bensheim, Nemecko); QuickVue = QuickVue iFOB (Quidel, San Diego, Kalifornia).
 * Z dôvodu chýbajúcich ale neinterpretovateľných testovacích kariet bolo celkovo vylúčených 44 pacientov.

Laboratórne analýzy

Asistenti lekárov, ktorí nemali prístup k výsledkom imunochemických testov analyzovali testovacie karty HemOccult v gastroenterologickej ambulancii po ich prijatí podľa inštrukcií výrobcu. Vykonali analýzy HemOccult bez rehydratácie a výsledky testov boli klasifikované ako pozitívne, negatívne alebo neinterpretovateľné (napríklad z dôvodu zlého odobratia vzorky).

Rozmrazili sme nádobky s obsahom stolice v priebehu 4 dní po príchode do centrálného laboratória, aby sme mohli vykonať imunochemické FOBTS. Vykonali sme 5 testov na určenie hladín hemoglobínu v stolici (Bionexia FOB plus, DIMA, Gottingen, Nemecko; PreventID CC, Preventis, Bensheim, Nemecko; immoCARE-C, CAREdiagnostica, Voerde, Nemecko; FOB advanced, Ulti Med, Ahrensburg, Nemecko; a QuickVue iFOB, Quidel, San Diego, Kalifornia) a jeden test na určenie hladín hemoglobínu v stolici a hladín hemoglobín – haptoglobín (Bionexia Hb/Hp Complex, DIMA). Všetky testy sú založené na imunochromatografickej technológii. Nižšie detekčné limity označené výrobcom boli 10 ng/ml (PreventID CC), 25 ng/ml (Bionexia Hb/Hp Complex), 40 ng/mL (Bionexia FOBplus a FOB advanced) a 50 ng/mL (immoCARE-C a QuickVue iFOB).

Vykonali sme všetky analýzy podľa inštrukcií výrobcu a za štandardizovaných podmienok. Jeden vyškolený pracovník, ktorý nemal k dispozícii výsledky kolonoskopie a výsledky HemOccult klasifikoval všetky výsledky testov ako pozitívne alebo negatívne. Aj keď klasifikácia bola niekedy náročná z dôvodu hraničných výsledkov, nevytvorili sme dodatočnú kategóriu pre takéto výsledky pretože rozoznávanie medzi týmito a pozitívnymi alebo negatívnymi výsledkami by bolo rovnako ťažké a z časti subjektívne na základe uskutočnených koncentrácií. Namiesto toho sme kvantitatívne vyhodnotili neistotu interpretácie testu stanovením vzájomnej spoľahlivosti v štúdiu spoľahlivosti obsahujúcej 200 náhodne vybraných vzoriek. Dvaja nezávisle vybraní odborníci interpretovali všetky testy. Vzájomná spoľahlivosť bola veľmi dobrá (κ koeficienty, 0,94 [95% CI, 0,86 do 1,00] pre Bionexia FOBplus, 0,86 [CI, 0,79 do 0,93] pre testovací prúžok Hb a 0,72 [CI, 0,63 do 0,82] pre testovacie prúžky Hb/Hp od Bionexia Hb/Hp Complex, 0,92 [CI, 0,85 do 0,99] pre PreventID CC, 0,97 [CI, 0,92 do 1,00] pre immoCARE-C, 0,80 [CI, 0,71 do 0,89] pre FOB advanced, a 0,91 [CI, 0,86 do 0,97] pre QuickVue iFOB).

Štatistická analýza

Vypočítali sme špecifickosť a citlivosť testov na detekciu adenómu a konkrétnejšie pokročilých adenómov (adenómy ≥ 1 cm v priemere, adenómy s vilóznymi komponentmi, alebo adenómy s prvotriednou displáziou) použitím softvéru SAS, verzie 9.1 (SAS Institute, Cary, Severná Karolína). Na báze exaktnej biominálnej distribúcie sme vypočítali 95% CI pre citlivosti a špecifikosti. Vypočítali sme prediktívne hodnoty a pravdepodobnostné pomery (7) použitím MedCalc Windows, verzia 9.6.4.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgicko). Vypočítali sme CI pre pravdepodobnostné pomery pomocou MedCalc na základe metódy log, ktorú opísal Altman a kolektív (8). Pomocou chi-kvadrát testov sme porovnali rozmery. Ďalej sme vypočítali citlivosti stratifikované podľa lokality, čísla a veľkosti adenómu. Ďalej sme vymerali vzájomnú spoľahlivosť pomocou K štatistik. Nakoniec sme realizovali analýzy citlivosti na vyhodnotenie potencionálneho vplyvu odobratia a dĺžky uchovávaní vzoriek na výsledok testu.

Financovanie

Nemecký výskumný ústav (Deutsche Forschungsgemeinschaft) financoval štúdiu v rámci doktorantského programu (Graduiertenkolleg 793). Výrobcovia poskytli bezplatné testovacie súbory na stolicu. Finančné zdroje nemali žiadny vplyv na priebeh štúdie, zber údajov,

monitorovanie, analýzu a interpretáciu výsledkov alebo rozhodnutie predložiť rukopis na publikáciu.

Výsledky

Do našej analýzy sme zahrnuli 1319 účastníkov (priemerný vek 63 rokov; 50% muži) (**Obrázok 1**). **Tabuľka 1** ukazuje rozdelenie pohlavia, veku a nálezov kolonoskopie. Adenóm bol zistený v 405 (31%) prípadoch a pokročilý adenóm bol zistený u 130 (10%) pacientov.

Obrázok a Tabuľky 2 a 3 ukazujú výsledky testov a indikácie rozličných FOBTs. Celková pozitivita sa pohybovala od 4,5% (HemOccult) do 46,4% (Bionexia Hb/Hp Complex). Našli sme veľké rozdiely v jednotlivých charakteristikách medzi rozdielnymi imunochemickými FOBTs. Citlivosť na detekciu akéhokoľvek adenómu a pokročilého adenómu sa pohybovala od 11,4% do 58,0% a od 25,4% do 71,5% a rozdiel medzi citlivosťou a falošnou pozitivitou bol značný pre všetky testy ($P < 0,001$). Keď sme skombinovali pacientov s CRC ($n = 11$) (ktorí boli vylúčení z hlavnej analýzy) s pacientmi, ktorí mali pokročilý adenóm našli sme mierne vyššie odhady citlivosti: 56,0% (CI, 47,4% až 64,4%) pre Bionexia FOBplus, 73,8% (CI, 44,6% až 61,6%) pre PreventID CC, 29,8% (CI, 22,4% až 38,1%) pre immoCARE –C, 30,5% (CI, 23,0% až 38,8%) pre FOB advanced a 59,6% (CI, 51,0% až 67,8%) pre QuickVue iFOB.

Tabuľka 1: Charakteristiky vzorky a adenómu

Charakteristiky vzorky	Priemerný vek, y	Účastníci, n (%)
Muži	63,5	665 (50,4)
Ženy	62,4	654 (49,6)
Kolonoskopické nálezy*		
Pokročilé adenómy †	65,7	130 (9,9)
Iné adenómy	63,7	275 (20,8)
Hyperplastické polypy	63,4	125 (9,5)
Bez polypov	62,2	789 (59,8)
Charakteristiky adenómu	Účastníci s akýmkoľvek adenómom, n (%)‡	Účastníci s pokročilým adenómom, n (%) §
Lokalizácia		
Proximálna	156 (38,5)	42 (26,9)
Distálna	174 (43,0)	55 (31,6)
Obe	75 (18,5)	33 (44,0)
Počet		
1	255 (63,0)	65 (25,5)
2	100(24,7)	39 (39,0)
≥ 3	50 (12,3)	26 (52,0)
Priemer		
< 1 cm	321 (79,3)	46 (14,3)
≥ 1 cm	84 (20,7)	84 (100,0)

* Zaradenie do podskupín podľa najpokrokovejších nálezov v kolonoskopii.

† Adenómy ≥ 1 cm v priemere, adenómy s vilóznymi časťami, alebo adenómy s vysokou dyspláziou.

‡ percentá sú účastníci s akýmkoľvek adenómom (odvodené od stĺpcových hodnôt)

§ Percentá sú účastníci s adenómom, podľa podskupín (odvodených od hodnôt v riadku).

|| proximálne alebo distálne k slezinovému ohybu

Tabuľka 2: Pozitivita, Citlivosť a Špecifickosť FOBT.

Imunochemické FOBT*							
Jednotlivé charakteristiky	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB	HemOccult na guajakovej báze
Celkové pozitivita							
Pacienti, n/n†	310/1319	612/1319	286/1319	76/1319	138/1319	455/1319	57/1275
Percentá (95% CI)	23,5 (21,2-25,9)	46,4 (43,7-49,1)	21,7 (19,5-24,0)	5,8 (4,6-7,2)	10,5 (8,9-12,2)	34,5 (31,9-37,1)	4,5 (3,4-5,8)
Citlivosť							
Akýkoľvek adenóm							
Pacienti, n/n‡	145/405	235/405	120/405	46/405	73/405	183/405	21/388
Percentá (95% CI)	35,8 (31,1-40,7)	58,0 (53,1-62,9)	29,6 (25,2-34,3)	11,4 (8,4-14,9)	18,0 (14,4-22,1)	45,2 (40,3-50,2)	5,4 (3,4-8,2)
Pokročilý adenóm							
Pacienti, n/n‡	68/130	93/130	64/130	33/130	35/130	73/130	12/128
Percentá (95% CI)	52,3 (43,4-61,1)	71,5 (63,0-79,1)	49,2 (40,4-58,1)	25,4 (18,2-33,8)	26,9 (19,5-35,4)	56,2 (47,2-64,8)	9,4 (4,9-15,8)
Iné adenómy							
Pacienti, n/n‡	77/275	142/275	56/275	13/275	38/275	110/275	9/260
Percentá (95% CI)	28,0 (22,8-33,7)	51,6 (45,6-57,7)	20,4 (15,8-25,6)	4,7 (2,5-8,0)	13,8 (10,0-18,5)	10,0 (34,2-46,1)	3,5 (1,6-6,5)
Špecifickosť							
Žiadne alebo hyperplastické polypy							
Pacienti, n/n§	749/914	537/914	748/914	884/914	849/914	642/914	851/887
Percentá (95% CI)	81,9 (79,3-84,4)	58,8 (55,5-62,0)	81,8 (79,2-84,3)	96,7 (95,4-97,8)	92,9 (91,0-94,5)	70,2 (67,2-73,2)	95,9 (94,4-97,1)

FOBT = fekálny okultný krvný test

* Pre informáciu výrobcu, vid' obrázok.

† Pacienti s pozitívnym výsledkom testu/celkový počet pacientov

‡ Pacienti s pozitívnym výsledkom testu / celkový počet pacientov s týmto nálezom

§ Pacienti s negatívnym výsledkom testu / celkový počet pacientov s negatívnym nálezom kolonoskopie.

Špecifickosť sa pohybovala od 58,8% do 96,7% a prudko sa zmenila keď pacienti s hyperplastickými polypmi boli vylúčení zo skupiny. Presnosti väčšie ako 90% sme našli len pri 2 testoch (immoCARE-C a FOB advanced), ktoré umožnili detekciu 25,4% a 26,9% pokročilých adenómov. Aj keď špecifickosť immoCARE-C bola väčšia ako pri FOB advanced (96,7% vs. 92,9%) posledný vykázal väčšiu špecifickosť na iné adenómy (13,8% vs. 4,7%) a na akékoľvek adenómy (18,0% vs. 11,4%). Bionexia FOBplus a PreventID CC mali špecifickosť väčšiu ako 80% a špecifickosť na pokročilé adenómy okolo 50% zatiaľ čo QuickVue iFOB a Bionexia Hb/Hp Complex mali najnižšiu špecifickosť (okolo $\leq 70\%$) a najvyššie citlivosti. Citlivosť testu HemOccult na guajakovej báze (jeden deň vzorkovania) na detekciu pokročilého adenómu bola okolo 9% a špecifickosť okolo 96%.

Pozitívne prediktívne hodnoty na rôzne imunochemické FOBTs vzhľadom na akýkoľvek adenóm sa pohybovala od 40,2% (QuickVue iFOB) do 60,5% (immoCARE-C), zatiaľ čo rozsah negatívnych prediktívnych hodnôt bol úzky od 71,1% (immoCARE-C) do 76,0% (Bionexia Hb/Hp Complex) (**Tabuľka 3**). Pre immoCARE-C sme našli najvyššiu pozitívnu

prediktívnu hodnotu a najväčšie pravdepodobnostné pomery na detekciu akéhokoľvek adenómu.

V **tabuľke 4** sa nachádzajú citlivosti stratifikované lokalizáciou, počtom a veľkosťou adenómu. Pre všetky imunochemické FOBTS citlivosť vzrástla s väčším počtom a veľkosťou adenómov, ktorá úzko súvisí s rozmermi pokročilých adenómov v rôznych podskupinách (**tabuľka 1**). Ďalej väčšina testov ukázala vyššiu citlivosť na distálne adenómy ako pri proximálnych adenómoch (okrem QuickVue iFOB a HemOccult), aj keď veľkosť pokročilého adenómu bola skoro rovnaká v oboch skupinách (tabuľka 1) Rozdiel podľa lokalizácie bol signifikantný pre PreventID CC ($P = 0,022$), immoCARE-C ($P = 0,017$) a FOB advanced ($P = 0,041$).

Na preskúmanie pozitívnych účinkov spôsobených variáciou v dĺžke uchovávaní vzorky sme stanovili citlivosť a špecifickosť na detekciu pokročilých adenómov stratifikovaných podľa dĺžky skladovania. Vzorky stolice prišli do centrálného laboratória v priemere po siedmich dňoch a vzorky boli uchovávané v centrálnom laboratóriu v priemere počas štyroch dní. Celkovo, priemerný interval medzi odobratím stolice a vykonaním imunochemických testov FOBTS bolo 13 dní. Okrem náhodnej variácie z dôvodu malej veľkosti vzorky v rozdielnych podskupinách nebolo možné nájsť všeobecný trend v oboch smeroch na citlivosť alebo špecifickosť (dodatok tabuľky 1 až 3, ktoré môžete nájsť na www.annals.org).

Vyhodnotili sme účinok nasledovných skladovacích inštrukcií vylúčením nezmrazených vzoriek bez podrobnej dokumentácie o skladovaní. Skutočnosť či boli vzorky stolice zmrazené doma podľa odporúčaní až do momentu keď boli prinesené do gastroenterologickej ambulancie bola podrobne dokumentovaná pri 961 (73%) z 1319 vzoriek. Štyridsaťdeväť (4%) účastníkov uviedlo, že zmrazenie nebolo možné. Analýzy citlivosti neindikovali žiadne relevantné rozdiely od výsledkov dosiahnutých v celkovej štúdii vzoriek (príloha tabuľky 4, môžete nájsť na www.annals.org).

Diskusia

Testy stolice sú dôležitou zložkou odporúčaných možností na skríning CRC (9). Obzvlášť sa týkajú pacientov, ktorí nechcú podstúpiť skríning kolonoskopie alebo v prípadoch, kde sa kolonoskopia neodporúča ako primárny skríningový nástroj (napríklad z dôvodu obmedzených zdrojov). Pri porovnaní 6 rôznych kvalitatívnych imunochemických FOBTS paralelne medzi účastníkmi, ktorí podstúpili skríning kolonoskopiou sme našli výrazné rozdiely v testovacích charakteristikách na detekciu kolorektálnych adenómov. Našli sme sľubné výsledky pre dva testy (immoCARE-C a FOB advanced), ktoré ukázali 25% a 27% citlivosť na pokročilé adenómy a väčšiu ako 90% špecifickosť (immoCARE-C, 96,7%; FOB advanced, 92,9%). FOB advanced bol citlivejší na iné adenómy a immoCARE-C mal najväčšiu špecifickosť. Ďalšie analýzy podľa lokalizácie, čísla a veľkosti adenómu odkryli vyššie citlivosti na distálne, veľké a početné adenómy.

Našli sme podobné štúdie, v ktorých všetci účastníci mali endoskopiou, ktoré boli publikované v angličtine do augusta 2008 pomocou MEDLINE. Tieto štúdie taktiež ukázali podobnú alebo menšiu citlivosť pri podobnej špecifickosti. Najdôležitejšia štúdia na porovnanie obsahovala 21 805 asymptomatických účastníkov, ktorí mali kolonoskopiou (10). V tejto štúdii boli vyhodnotené kvantitatívne imunochemické FOBTS na základe techniky magnetickej aglutinácie (Magstream 1000/Hem SP, Fujirebio Diagnostics, Tokio, Japonso) a vykázali citlivosť 22,3% pre pokročilé neoplázie (vynímajúc invazívny CRC) a špecifickosť 95,5%.

Kvalitatívne imunochemické FOBTS na základe imunochromatografickej technológie (FlexSure OBT, Beckman Coulter, Plao Alto, Kalifornia) boli vyhodnotené v porovnaní s endoskopiou u 5841 účastníkov s priemerným rizikom na CRC (11). Avšak, študijná metóda umožnila vyhodnotenie detekcie distálnych lézií len z dôvodu, že bola urobená sigmoidoskopia a nie kolonoskopia u testovaných negatívnych pacientov do dvoch rokov po

testovaní stolice. Citlivosť tohto testu na distálne veľké adenómy (≥ 1 cm v priemere) bola 29,5% zatiaľ čo špecifickosť bola 97,3%.

Aj keď boli vykonané mnohé ďalšie štúdie na báze endoskopie na zhodnotenie imunochemických FOBTs vzorky tvorili najmä symptomatickí účastníci alebo účastníci s predchádzajúcou polypektómiou (12-19). Charakteristiky v týchto štúdiách sa tiež pohybovali vo veľkých rozmedziach: Citlivosti na pokročilé adenómy sa pohybovali od 30% do 50%, a špecifickosti sa pohybovali od 86% do 98%. Avšak tieto výsledky sa nemusia uplatňovať u asymptomatických pacientoch počas skríningu. Ďalej, len málo štúdií vyhodnotilo rozličné imunochemické FOBTs paralelne a mali len malé množstvo vzoriek (16,19).

Aj keď rozdiely vo vzorkách môžu z časti vysvetliť veľkú odchýlku v charakteristikách testov v štúdiách, dôvod veľkej odchýlky v testoch našej štúdie je menej známy. Najmä, rozdielne detekčné limity indikované výrobcami len veľmi ťažko a nekonzistentne vysvetlili túto odchýlku. Ďalšie možné vysvetlenia ako je napríklad účinok protilátok alebo pufrovaného roztoku musia byť ďalej preskúmané. Medzi silné stránky našej štúdie patrí aj fakt, že všetci účastníci mali kolonoskopiu odhliadnuc od výsledkov FOBTs a mali sme veľké množstvo vzoriek. Pretože sme zahrnuli iba účastníkov, ktorí prešli skríninom kolonoskopie (vylúčili sme pacientov, ktoré hlásili viditeľné alebo okultné krvácanie alebo zápalové ochorenie čriev a tých, ktorí nahlásili, že za posledných päť rokov mali kolonoskopiu), stanovili sme testovacie charakteristiky v cieľovej populácii skríningu a to na distribúciu profilu veku a rizika. Distribúcia nálezov v kolonoskopii (percento adenómov) bola v súlade s inými štúdiami vrátane štúdií robených medzi účastníkmi skríningu kolonoskopie (16,20). Ďalej, naša štúdia vyhodnotila rôzne kvalitatívne imunochemické FOBTs paralelne a je preto vhodným príspevkom na optimalizáciu nástrojov na skrining CRC, vzhľadom na výhody týchto testov ako je praktickosť v porovnaní s kvantitatívnymi imunochemickými FOBTs.

Tabuľka 3. Prediktívne hodnoty a pravdepodobnostné pomery rozličných FOBT

Jednotlivé charakteristiky	Immunochemické FOBT*						
	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB	HemOccult na guajakovej báze
Prediktívna hodnota pre akýkoľvek adenóm (95% CI), %							
Pozitívna	46,8 (41,1-52,5)	38,4 (34,5-42,4)	42,0 (36,2-47,9)	60,5 (48,7-71,6)	52,9 (44,2-61,5)	40,2 (35,7-44,9)	32,1 (19,9-46,3)
Negatívna	74,2 (71,4-76,9)	76,0 (72,6-79,0)	72,4 (69,6-75,1)	71,1 (68,5-73,6)	71,9 (69,2-74,4)	74,3 (71,2-77,2)	69,9 (67,2-72,4)
Pravdepodobnostný pomer pre akýkoľvek adenóm (95% CI), %							
Pozitívny	1,98 (1,64-2,40)	1,41 (1,26-1,58)	1,63 (1,33-2,00)	3,46 (2,22-5,40)	2,53 (1,85-3,47)	1,52 (1,31-1,76)	1,09 (0,62-1,92)
Negatívny	0,78 (0,72-0,85)	0,71 (0,63-0,81)	0,86 (0,80-0,92)	0,92 (0,88-0,95)	0,88 (0,84-0,93)	0,78 (0,71-0,86)	1,00 (0,97-1,02)

Tabuľka 4. Citlivosti jednotlivých FOBT na detekciu adenómov, podľa lokalizácie, počtu a veľkosti adenómu

Imunochemické FOBT

Citlivosť (95% CI)	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB	HemOccult na guajakovej báze
Lokalizácia adenómu, %†							
Proximálna	28,9 (21,9-36,6)	50,6 (42,5-58,7)	20,5 (14,5-27,7)	5,1 (2,2-9,9)	10,9 (6,5-16,9)	43,0 (35,1-51,1)	6,1 (2,8-11,3)
Distálna	35,1 (28,0-42,6)	59,8 (52,2-67,1)	31,6 (24,8-39,1)	12,6 (8,1-18,5)	19,0 (13,4-25,6)	42,5 (35,1-50,2)	4,2 (1,7-8,4)
Počet adenómov, %							
1	27,8 (22,4-33,8)	53,3 (47,0-59,6)	23,5 (18,5-29,2)	7,8 (4,9-11,9)	13,7 (9,8-18,6)	38,4 (32,4-44,7)	5,8 (3,2-9,5)
2	46,0 (36,0-56,3)	65,0 (54,8-74,3)	38,0 (28,5-48,3)	14,0 (7,9-22,4)	25,0 (16,9-34,7)	52,0 (41,8-62,1)	3,1 (0,6-8,7)
≥ 3	56,0 (41,3-70,0)	68,0 (53,3-80,5)	44,0 (30,0-58,8)	24,0 (13,1-38,2)	26,0 (14,6-40,3)	66,0 (51,2-78,8)	8,3 (2,3-20,0)
Priemer najväčšieho adenómu, %							
< 1 cm	29,6 (24,7-34,9)	52,0 (46,4-57,6)	22,7 (18,3-27,7)	5,6 (3,4-8,7)	14,0 (10,4-18,3)	38,6 (33,3-44,2)	3,3 (1,6-5,9)
≥ 1 cm	59,5 (48,3-70,1)	81,0 (70,9-88,7)	56,0 (44,7-66,8)	33,3 (23,4-44,5)	33,3 (23,4-44,5)	70,2 (59,3-79,7)	13,4 (6,9

FOBT = fekálny okultný krvný test.

* Pre informáciu výrobcu, viď obrázok.

† Kategória „oboje“ nebola vytvorená.

Naše obmedzenie bolo, že bola odobraná a analyzovaná stolica z jedného dňa čo by mohlo spôsobiť podcenenie citlivostí a mierne nadhodnotenie špecifickostí, podľa Nakama a kolektív (21,22) Podľa inštrukcií výrobcov testov použitých v našej štúdií bolo odporúčané jednodňové odobratie vzoriek okrem HemOccult na guajakovej báze (ktorý požadoval trojdňové vzorky a stravné a liekové obmedzenia). Avšak, rozdiely v citlivostiach medzi FOBTs na guajakovej báze a imunochemickými FOBTs boli veľmi veľké a nemôžu byť zdôvodnené len týmto procedurálnym obmedzením; ďalej, viacnásobné odobratie vzoriek by taktiež ovplyvnilo diagnostický výkon imunochemických FOBTs . Vzorky stolice v našej štúdií sa nejakým spôsobom líšia od skutočných podmienok pretože stolica nebola priamo rozpustená v pufrovanej liekovke, namiesto toho bola uchovávaná v malých nádobkách a pred testovaním bola zmrazená. Návod na použitie uvádzajú použiť priamo čerstvú stolicu čo však môže byť problémom pre pacienta. Fakt či vzorky stolice boli zmrazené alebo nie môže ovplyvniť výkon FOBTs na guajakovej báze, ktoré sú založené na pseudoperoxidázovej aktivite hemoglobínu a vyžadujú intaktnú molekulu. Preto vzorky stolice použité na testy na guajakovom základe by nemali byť zmrazované (spomínané bolo zabezpečené v našej štúdií pre HemOccult). Naproti tomu, pre imunochemické testy sú na detekciu hladín hemoglobínu dôležité len časti molekuly a potencionálne znehodnotenie z dôvodu zmrazenia preto neovplyvní výsledok testu. Výsledky našich analýz citlivosti sú konzistentné s týmito očakávaniami. Z dôvodu, že odoberanie vzoriek v našej štúdií bolo rovnaké pri všetkých imunochemických FOBTs porovnanie medzi testami by preto nemalo byť obmedzené.

Výberové skreslenie je problémom v každej skriningovej štúdii. Snažili sme sa minimalizovať výberové skreslenie použitím výberových a vylučovacích kritérií s cieľom maximálne možnej reprezentatívnosti účastníkov štúdie na cieľovú skupinu obyvateľstva na primárny skrining CRC založený na stolici. Nábor sme urobili v 20 ambulanciách v bežnom skriningovom prostredí. Avšak, účastníci podstupujúci skrining kolonoskopie môžu mať väčší zmysel pre starostlivosť o zdravie ako ostatná populácia, čo musí byť zohľadnené pri zovšeobecňovaní výsledkov.

Naša štúdia môže byť obmedzená presnosťou kolonoskopie na detekciu prekanceróznych lézií v bežnej praxi (23). V Nemecku, vysoká úroveň kvalifikácie a skúseností sú predpokladom na vykonávanie skriningu kolonoskopie. Oprávnení sú len skúsení endoskopisti (internisti, gastroenterológovia alebo lekári s príslušnou certifikovanou špecializáciou, ktorí urobili minimálne 200 kolonoskopií a minimálne 50 polypektómií pod odborným dohľadom za posledné 2 kalendárne roky). Takáto zostava zaručí úplnú aj keď nie dokonalú presnosť nálezov kolonoskopie.

Na záver naše výsledky dokazujú, že kvantitatívne imunochemické FOBTS by mohli byť možnosťou pre budúci skrining CRC, kombináciou výhod imunochemických FOBTS (zlepšená detekcia prekanceróznych lézií) s rovnakou alebo väčšou jednoduchosťou a praktickosťou pri hromadnom skriningu ako ponúkajú široko používané FOBTS na guajakovej báze. Je potrebné dôsledne vyhodnotiť každý variant testu vzhľadom na veľké rozdiely v diagnostickom výkone medzi testami. Len 2 z testov ukázali špecifickosť typicky požadovanú na bežné testovanie populácie s priemerným rizikom na minimalizáciu následných kolonoskopií.

Nemecký ústav na výskum rakoviny, Heidelberg, Nemecko

Podakovanie: Autori ďakujú Izabel Lerch za jej príspevok v koordinácii a monitoringu štúdie.

Finančná podpora: Nemecká výskumná nadácia (Deutsche Forschungsgemeinschaft) v rámci doktorantského štúdia (Graduiertenkolleg 793). Testy boli poskytnuté bezplatne výrobcami.

Možné finančné konflikty záujmu: žiadne neboli preukázané.

Vyhlásenie o reprodukovateľnosti štúdie: Študijný protokol: Nie je možné. Údaje a štatistický kód: Na požiadanie a s písomným súhlasom Dr. Haug (e-mail, u.haug@dkfz.de).

Požiadavky na opätovné zverejnenie: Ulrike Haugh, PhD, Divízia klinickej epidemiológie a výskumu starnutia, Nemecký výskumný ústav pre rakovinu, Bergheimer Strasse 20, 69115 Heidelberg, Nemecko; e-mail, u-haug@dkfz.de.

Súčasná adresa a príspevky autorov nájdete na www.annals.org.

Referencie

1. **Ferlay J, F, Pisani P, Parkin DM.** GLOBOCAN 2002: Výskyt rakoviny, mortalita a prevalencia vo svete. IARC Cancerbase č. 5, verzia 2,0. Lyon, Francúzsko: IARC Pr; 2004
2. **Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR.** Molekulárna patogenéza kolorektálneho karcinómu: implikácie pre molekulárnu diagnózu. Rakovina. 2005;104:2035-47.(PMID: 16206296)
3. **Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E.** Skrining na kolorektálny karcinóm pomocou fekálneho okultného krvného testu Hemoccult. Cochrane databáza Sys Rev. 2007;CD001216. (PMID: 17253456)
4. **Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD.** Falošne negatívne krvné okultné testy stolice zapríčinené ingesciou kyseliny askorbovej (vitamín C). Ann Intern Med. 1975;83:824-6. (PMID: 1200528)

5. **Fleisher M, Winawer SJ, Zauber AG, Smith C, Schwartz MK.** Presnosť interpretácie fekálneho okultného krvného testu. Národná skupina pre štúdium polypov. *Ann Intern Med.* 1991;114:875-6.(PMID: 2014949)
6. **Niv Y.** Fekálny okultný krvný test – dôležitosť správneho vyhodnotenia. *J. Clin Gastroenter.* 1990;12:393-5.(PMID: 15258077).
7. **Deeks JJ, Altman DG.** Diagnostické testy 4: pravdepodobnostné pomery. *BMJ.* 2004;329:168-9.(PMID: 2398247).
8. **Altman DG MD, Bryant TN, Gardner MJ.** Štatistiky s dôverou, 2.vydanie.Londýn:BMJ Knihy; 2000.
9. **Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J a kol.** Americká spoločnosť pre rakovinu poradná skupina pre kolorektálny karcinóm. Skrining a dohľad na detekciu kolorektálneho karcinómu a adenomatických polypov, 2008: spoločné postupy od Americkej spoločnosti pre rakovinu , americké spoločenstvo na kolorektálny karcinóm a americkej univerzity rádiológie. *Gastroenterológia.* 2008;134:1570-95. (PMID: 18384785)
10. **Morikawa T, Kato J., Yamaji Y, Wada R, Misushima T., Shiratori Y.** Porovnanie imunochemických fekálnych okultných krvných testov a úplnej kolonoskopie u asymptomatickej populácie. *Gastroenterológia.* 2005;129:422-8. (PIMD: 16083699).
11. **Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T a kol.** Skrining na kolorektálnej neoplazmy pomocou nových fekálnych okultných krvných testov: aktuálne charakteristiky. *J Natl Inštitút pre rakovinu.* 2007;99:1465-70.(PMID: 17895475).
12. **Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E a kol.** Kvantitatívny imunochemický fekálny okultný krvný test na kolorektálnu neopláziu. *Ann intern. Med..* 2007;146:244-55. (PMID: 17310048).
13. **Hope RL, Chu G, Hope AH, Newcombe RG, Gillespie PE, Williams SJ.** Komparácia troch fekálnych okultných krvných testov na detekciu kolorektálnej neoplázie. *Gut.* 1996;39:722-5. (PMID: 9014773)
14. **Bampton PA, Sandford JJ, Cole SR, Smith A, Morcom J, Cadd B a kol.** Intervalové fekálne okultné testovanie v kolonoskopii založené na skriningovom programe detekuje dodatočnú patológiu. *Gut.* 2005;54:803-6. (PMID: 15888788).
15. **Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ.** Imunochemické testovanie jedincov s pozitívnym výsledkom guajakového okultného krvného testu v skriningovom programe na kolorektálny karcinóm: pozorovacia štúdia. *Lancet Oncol.* 2006;7:127-31.(PMID: 16455476).
16. **Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, Kronborg O, Hardcastle JD, Epstein MS a kol.** Perspektívne viacúčelové vyhodnotenie nových fekálnych okultných krvných testov u pacientov podstupujúci kolonoskopiu. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1331-8. (PMID: 10811348)
17. **Li S, Wang H, Hu J, Li N Liu Y, Wu Z a kol.** Nové imunochemické fekálne okultné krvné testy s dvomi po sebe nasledujúcimi vzorkami stolice je úsporný prístup na skrining kolorektálneho karcinómu: výsledky perspektívnej viacúčelovej štúdie u čínskych pacientov. *Int J Cancer.* 2006;118:3078-83. (PMID: 16425283).
18. **Wong BC, Wong WM, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP a kol.** Citlivý guajakový fekálny okultný krvný test je menej užitočný ako imunochemický test na skrining kolorektálneho karcinómu v čínskej populácii. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:941-6. (PMID:14616158).
19. **Young GP, St John DJ, Cole SR, Bielecki BE, Pizzey C, Sinatra MA a kol.** Predskriningové vyhodnotenie fekálneho imunochemického testu na hemoglobín. *J Med Screen.* 2003;10:123-8. (PMID: 14561263).
20. **Lieberman DA, Weiss DG.** Kooperatívna študijná skupina veterárskych záležitostí 380. Jednorazový skrining na kolorektálny karcinóm s kombinovaným fekálnym, okultným, krvným testovaním a vyšetrením distálneho kolónu. *N Engl J Med.* 2001;345:555-60. (PMID: 11529208)
21. **Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS a kol.** Kolonoskopické vyhodnotenie imunochemického fekálneho okultného krvného testu na detekciu kolorektálnej neoplázie. *Hepatogastroenterológia.* 1999;46:228-31. (PMID: 10228797)
22. **Nakama H, Kamijo N, Fujimori K, Fattah AS, Zhang B.** Prepojenie medzi časmi fekálnych vzoriek a citlivosťou a špecifickosťou imunochemických fekálnych okultných krvných testov na kolorektálny karcinóm: porovnávacia štúdia. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:781-4.(PMID: 9221852).
23. **Barclay RL, Vicari JJ, DOughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL.** Kolonoskopické odoberacie časy a detekcia adenómu počas skriningu kolonoskopie. *N Engl J Med.* 2006;355:2533-41. (PMID: 17167136).

Súčasná adresy autorov:

Pani Hundt a Dr. Haug a Brenner:

Divízia klinickej epidemiológie a výskumu starnutia, Nemecký výskumný ústav, Bergheimer Strasse 20, 69115 Heidelberg, Nemecko.

Príspevky autorov: Koncepcia a účel: U. Haugh, H. Brenner.

Analýzy a interpretácia údajov: S. Hundt, U. Haugh, H. Brenner.

Návrh článku: S. Hundt, U. Haugh.

Revízia článku z hľadiska intelektuálneho obsahu: U. Haugh, H. Brenner.

Konečné schválenie článku: S. Hundt, U. Haugh, H. Brenner.

Štatistická expertíza: U. Haugh, H. Brenner.

Zabezpečenie financovania: H. Brenner.

Administratívna, technická alebo logistická podpora: S. Hundt.

Zber a zoradenie údajov: S. Hundt.

Príloha: Tabuľka 1: Citlivosť a špecifickosť imunochemických fekálnych okultných krvných testov, stratifikovaných podľa času od zberu vzorky stolice do príchodu vzorky do centrálného laboratória.

Jednotlivé charakteristiky	Bionexia FOBplus		Bionexia Hb/Hp Complex		PreventID CC		immoCARE-C		FOB advanced		QuickVue iFOB	
≤ 5 dní od zberu po príchod do laboratória												
Citlivosť (95% CI), %												
Pokročilý adenóm	60,0 (40,6-77,3)		93,3 (77,9-99,0)‡		53,3 (34,3-71,6)		20,0 (7,7-38,6)		26,7 (12,3-45,9)		60,0 (40,6-77,3)‡	
Iný adenóm	22,2 (13,3-33,6)†		51,4 (39,3-63,4)		25,0 (15,5-36,6)‡		5,6 (1,5-13,6)		11,1 (4,9-20,7)†		43,1 (31,4-55,3)‡	
Špecifickosť (95 CI), %												
Žiadny alebo hyperplastický polyp	80,5 (75,2-85,0)†		55,3 (49,1-61,3)†		82,7 (77,6-87,1)		95,2 (92,0-97,5)†		91,4 (87,3-94,4)†		68,8 (62,9-74,3)†	
6-9 dní od zberu po príchod												
Citlivosť (95 CI), %												
Pokročilý adenóm	37,0 (23,2-52,5)†		58,7 (43,2-73,0)†		32,6 (19,5-48,0)†		13,0 (5,0-26,3)†		21,7 (11,0-36,4)†		52,2 (37,0-67,1)†	
Iný adenóm	36,6 (25,5-48,9)‡		60,6 (48,3-72,0)‡		21,1 (12,3-32,4)		7,0 (2,4-15,7)‡		16,9 (9,1-27,7)‡		42,3 (30,6-54,6)	
Špecifickosť (95 CI), %												
Žiadny alebo hyperplastický polyp	84,9 (79,9-89,0)‡		60,9 (54,6-66,9)‡		83,7 (78,6-88,0)‡		97,3 (94,5-98,9)‡		94,6 (91,1-97,0)‡		70,9 (65,0-76,4)‡	

> 9 dní od zberu po príchod do laboratória							
Citlivosť (95% CI), %							
Pokročilý adenóm	62,8 (46,7-77,0)‡	67,4 (51,5-80,9)	58,1 (42,1-73,0)‡	34,9 (21,0-51,0)‡	27,9 (15,3-43,7)‡	58,1 (42,1-73,0)	
Iný adenóm	29,5 (20,6-39,7)	46,3 (36,0-56,8)†	19,0 (11,6-28,3)‡	3,2 (0,7-9,0)†	14,8 (8,3-23,5)	37,9 (28,1-48,4)†	
Špecifickosť (95 CI), %							
Žiadny alebo hyperplastický polyp	80,6 (75,7-84,9)	59,9 (54,1-65,5)	80,3 (75,3-84,6)†	97,0 (94,4-98,6)	92,0 (88,3-94,8)	70,2 (64,7-75,4)	

* Pre informáciu výrobcu, vid' obrázok.

† Najnižšie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

‡ najvyššie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

Príloha: Tabuľka 2: Citlivosť a špecifickosť imunochemických fekálnych okultných krvných testov, stratifikovaných podľa času od príchodu vzorky do centrálného laboratória po ich analýzu.*

Jednotlivé charakteristiky	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB
< 2 dni od príchodu do laboratória po analýzu						
Citlivosť (95% CI), %						
Pokročilý adenóm	51,7 (38,2-65,1)	80,7 (68,1-90,0)‡	43,1 (30,2-56,8)†	27,6 (16,7-40,0)‡	31,0 (19,6-44,6)‡	69,1 (55,2-80,9)‡
Iný adenóm	24,3 (16,4-33,7)†	45,9 (35,8-56,3)†	20,4 (13,1-29,5)	3,9 (1,1-9,7)†	10,7 (5,5-18,3)†	36,8 (26,7-47,8)†
Špecifickosť (95 CI), %						
Žiadny alebo hyperplastický polyp	83,6 (79,3-87,3)‡	59,2 (53,8-64,4)	81,6 (77,2-85,5)	96,9 (94,5-98,4)‡	95,2 (92,4-97,2)‡	71,5 (66,1-76,4)‡
2-7 dní od príchodu do laboratória po analýzu						
Citlivosť (95 CI), %						
Pokročilý adenóm	44,8 (26,5-64,3)†	66,7 (46,0-83,5)	44,8 (26,5-64,3)	20,7 (8,1-39,7)†	20,7 (8,1-39,7)†	59,3 (38,8-77,6)
Iný adenóm	30,6 (20,2-42,5)‡	55,6 (43,4-67,3)‡	23,6 (14,4-35,1)‡	4,2 (0,9-11,7)	11,1 (5,0-20,7)	41,7 (30,2-53,9)
Špecifickosť						

(95 CI), %							
Žiadny alebo hyperplastický polyp	80,2 (74,6-85,0)†	59,8 (53,3-66,0)‡	80,2 (74,6-85,0)†	96,4 (93,2-98,3)†	92,3 (88,3-95,3)	70,3 (64,2-76,0)	
> 7 dní od príchodu do laboratória po analýzu							
Citlivosť (95% CI), %							
Pokročilý adenóm	58,1 (42,1-73,0)‡	63,0 (47,6-76,8)†	60,5 (44,4-75,0)‡	25,6 (13,5-41,2)	25,6 (13,5-41,2)	39,6 (25,8-54,7)†	
Iný adenóm	30,0 (21,2-40,0)	54,3 (44,3-64,0)	18,0 (11,0-27,0)†	60,0 (2,3-12,6)‡	19,0 (11,9-28,1)‡	41,4 (32,3-50,9)	
Špecifickosť (95 CI), %							
Žiadny alebo hyperplastický polyp	81,1 (76,3-85,3)	58,0 (52,3-63,5)†	84,0 (79,5-88,0)	96,7 (94,1-98,4)	90,6 (86,7-93,6)†	69,1 (64,0-74,0)†	

* Pre informáciu výrobcu, viď obrázok.

† Najnižšie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

‡ najvyššie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

Príloha: Tabuľka 3: Citlivosť a špecifickosť imunochemických fekálnych okultných krvných testov, stratifikovaných podľa času od odobratia vzorky stolice po ich analýzu.*

Jednotlivé charakteristiky	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/Hp Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB
≤ 9 dní od odobratia vzorky po analýzu						
Citlivosť (95% CI), %						
Pokročilý adenóm	41,5 (26,3-57,9)†	80,0 (64,6-90,9)‡	34,2 (20,1-50,6)†	17,1 (7,2-32,1)†	24,4 (12,4-40,3)	69,2 (52,4-83,0)‡
Iný adenóm	21,2 (12,1-33,0)†	40,3 (28,1-53,6)†	24,2 (14,5-36,4)‡	3,0 (0,5-10,5)†	3,0 (0,5-10,5)†	28,1 (17,0-41,5)†
Špecifickosť (95 CI), %						
Žiadny alebo hyperplastický polyp	82,4 (77,4-86,7)	57,7 (51,6-63,7)†	81,0 (75,8-85,4)†	95,6 (92,5-97,7)†	94,1 (90,7-96,6)	69,7 (63,6-75,3)
10 - 20 dní od odobratia vzorky po analýzu						
Citlivosť (95 CI), %						
Pokročilý adenóm	64,1 (47,2-78,8)‡	73,0 (55,9-86,2)	51,3 (34,8-67,6)	28,2 (15,0-44,9)‡	30,8 (17,0-47,6)‡	63,9 (46,2-79,2)
Iný adenóm	36,7 (26,8-47,5)‡	60,0 (49,1-70,2)‡	22,2 (14,1-32,2)	6,7 (2,5-14,0)‡	17,8 (10,5-27,3)	50,0 (39,0-61,0)‡
Špecifickosť (95 CI), %						

Žiadny alebo hyperplastický polyp	79,8 (74,6-84,4)†	59,0 (52,9-65,0)	81,6 (76,5-86,0)	97,5 (94,9-99,0)‡	94,6 (91,2-97,0)‡	71,7 (65,7-77,1)
> 20 dní od odobratia vzorky po analýzu						
Citlivosť (95% CI), %						
Pokročilý adenóm	52,6 (35,8-69,0)	61,0 (44,5-75,8)†	57,9 (40,8-73,7)‡	23,7 (11,5-40,3)	21,1 (9,6-37,3)†	39,5 (25,0-55,6)†
Iný adenóm	26,6 (17,3-37,7)	51,8 (40,6-62,9)	17,7 (10,1-28,0)†	5,1 (1,4-12,5)	20,2 (12,1-30,8)‡	39,1 (29,2-50,0)
Špecifickosť (95 CI), %						
Žiadny alebo hyperplastický polyp	83,6 (78,6-87,8)‡	59,6 (53,6-65,4)‡	84,0 (79,0-88,1)‡	96,6 (93,7-98,5)	89,2 (84,8-92,6)†	68,8 (63,4-73,9)†

* Pre informáciu výrobcu, vid' obrázok.

† Najnižšie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

‡ Najvyššie hodnoty pre citlivosť a špecifickosť

Príloha: Tabuľka 4: Analýza citlivosti na stanovenie účinku vyradenia pacientov, ktorí poskytli nezmrazené vzorky stolice (n = 51) a pacientov, ktorí dodali neexplicitnú dokumentáciu o uchovávacích podmienkach (n = 358) na výsledky charakteristík testov*

Jednotlivé charakteristiky	Bionexia FOBplus	Bionexia Hb/HP Complex	PreventID CC	immoCARE-C	FOB advanced	QuickVue iFOB
Zaradenie všetkých vzoriek do testovania						
Citlivosť						
Pokročilý adenóm,						
Pacienti, n/n†	68/130	93/130	64/130	33/130	35/130	73/130
Percento (95% CI),	52,3 (43,4-61,1)	71,5 (63,0-79,1)	49,2 (40,4-58,1)	25,4 (18,2-33,8)	26,9 (19,5-35,4)	56,2 (47,2-64,8)
Iný adenóm						
Pacienti, n/n†	77/275	142/275	56/275	13/275	38/275	110/275
Percento (95% CI),	28,0 (22,8-33,7)	51,6 (45,6-57,7)	20,4 (15,8-25,6)	4,7 (2,5-8,0)	13,8 (10,0-18,5)	40,0 (34,2-46,1)
Špecifickosť						
Žiadny alebo hyperplastický polyp						
Pacienti, n/n†	749/914	537/914	748/914	884/914	849/914	642/914
Percento (95% CI),	81,9 (79,3-84,4)	58,8 (55,5-62,0)	81,4 (79,2-84,3)	96,7 (95,4-97,8)	92,9 (91,0-94,5)	70,2 (67,2-73,2)

Po vylúčení nezmrazených vzoriek stolice alebo vzoriek bez explicitnej dokumentácie o uchovávaní						
Citlivosť						
Pokročilý adenóm,						
Pacienti, n/n†	47/89	64/89	44/89	22/89	25/89	52/89
Percento (95% CI),	52,8 (41,9-63,5)	71,9 (61,4-80,9)	49,4 (38,7-60,3)	24,7 (16,2-35,0)	28,1 (19,1-38,6)	58,4 (47,5-68,8)
Iný adenóm						
Pacienti, n/n†	63/199	108/199	46/199	10/199	30/199	85/199
Percento (95% CI),	31,7 (25,3-38,6)	54,3 (47,2-61,3)	23,1 (17,5-29,6)	5,0 (2,4-9,1)	15,1 (10,4-20,8)	42,7 (35,7-49,9)
Špecifickosť						
Žiadny alebo hyperplastický polyp						
Pacienti, n/n†	507/622	355/622	505/622	597/622	574/622	429/622
Percento (95% CI),	81,5 (78,3-84,5)	57,1 (63,1-61,0)	81,2 (77,9-84,2)	96,0 (94,2-97,4)	92,3 (89,9-94,3)	69,0 (65,2-72,6)

* Pre informáciu výrobcu, viď obrázok.

† Pacienti s pozitívnym výsledkom testu/všetci pacienti s týmto nálezom

‡ Pacienti s negatívnym výsledkom testu / všetci pacienti s negatívnym nálezom kolonoskopie.