LABCO
Quality Diagnostics

Grandes avances de esta década:

Diagnósticos genéticos.

Su aplicación en la práctica clínica diaria

Madrid, Febrero 2013

Labco Quality Diagnostics: ¿Qué es?

LABCO es líder en Europa en servicios diagnósticos **especializados en laboratorio clínico y anatomía patológica** y realiza análisis especiales para laboratorios de otros continentes.

Su objetivo último es proporcionar información diagnóstica de alto valor para el cuidado del paciente en cualquier entorno sanitario y **conseguir la máxima eficiencia del laboratorio**.

Proporciona a médicos y pacientes, servicios en todas las especialidades del laboratorio clínico y la anatomía patológica, así como gestión de unidades de hemoterapia y genética clínica.

LABCO empezó su trayectoria en la península ibérica en 2007 y se ha convertido en el **primer grupo de servicios y gestión de laboratorios clínicos**.

Uno de los valores más importantes de LABCO es el de estar formado por un grupo de expertos en todas las vertientes: profesional, técnica, de gestión, de sistemas de información, de atención al cliente y comercial. En definitiva, un equipo humano que ofrece un servicio personalizado a cada cliente.

LABCO apuesta continuamente por ofrecer a sus clientes los test más avanzados y la máxima calidad en el servicio.

Labco: Calidad e Innovación

LABCO tiene un firme compromiso con la calidad y la innovación. La misión de LABCO es ofrecer el mejor diagnóstico clínico de laboratorio, aportando la máxima calidad técnica y humana, económicamente eficiente, y de alto valor asistencial .

Esta misión está garantizada por la alta **calidad de todos los laboratorios** (acreditada y **certificada** por el cumplimiento de las normativas ISO 9001, ISO 17025 y/o ISO 15189) y por la elevada cualificación de los profesionales de la red, que además cuentan con los mejores recursos para desarrollar sus actividades diagnósticas.

Por otro lado, LABCO entiende la innovación como una vía para mejorar continuamente los servicios que ofrece a sus clientes. A través de acuerdos con empresas de biotecnología especializadas en pruebas de diagnóstico, LABCO está invirtiendo en nuevas tecnologías (biología molecular y genética, patología molecular, medicina nutricional y funcional, sistemas de información …).

Labco: Especialidades y áreas de conocimiento

LABCO y su Grupo de Laboratorios prestan servicio en los ámbitos ambulatorio y hospitalario, tanto en el sector privado como en el público, en servicios diagnósticos de urgencia y programados, ya sean pruebas de rutina o especiales.

Especialidades o Áreas de Conocimiento:

- Anatomía Patológica
- Bioquímica Clínica
- Biología y Genética Molecular
- Citología
- Citogenética
- Genética Forense (Estudios de Paternidad)
- Genética y Oncología Molecular
- Hematología
- Inmunoanálisis
- Inmunología y Radioinmunoanálisis
- Microbiología y Parasitología
- Toxicología
- Urgencias

Sectores:

- Hospitales y Clínicas
- Empresas, Mutuas de Accidentes y Servicios de Prevención
- Compañías de Seguros Sanitarios
- Laboratorios de Análisis Clínicos
- Laboratorios de Referencia
- Laboratorios de Anatomía Patológica
- Administración Pública
- Centros de Diálisis

LABCO Quality Diagnostics

Labco: En cifras

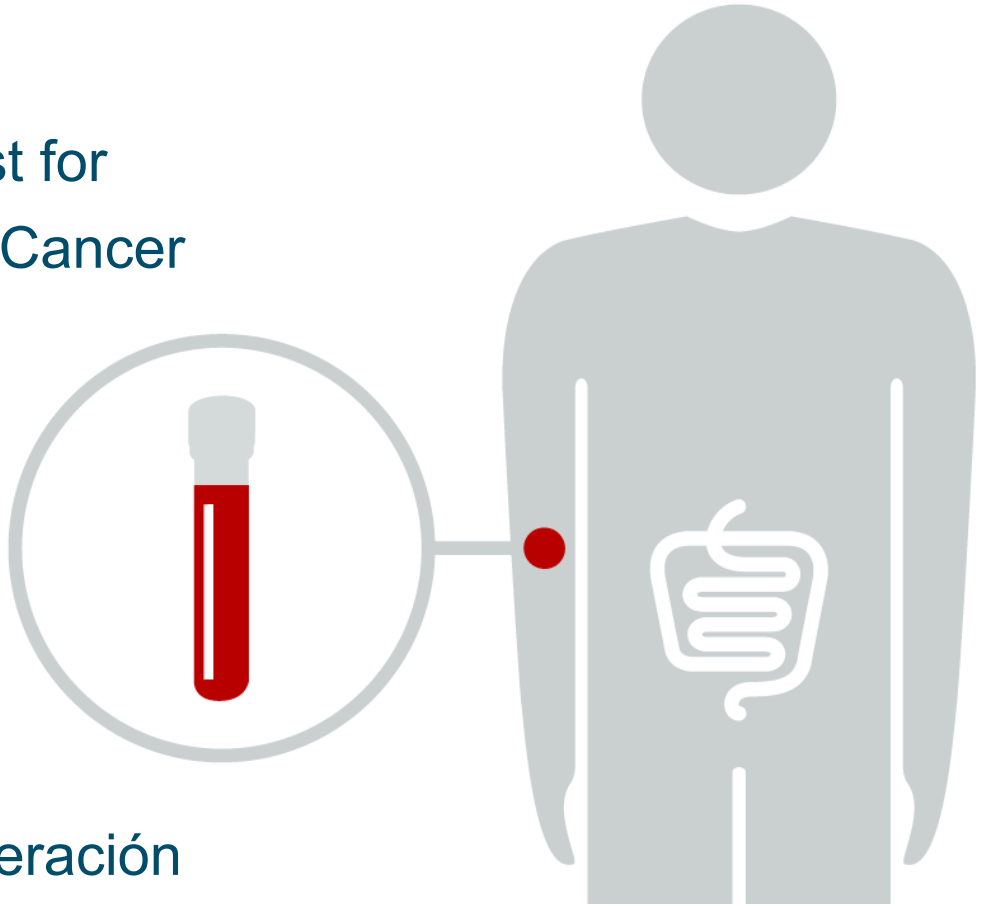
LABCO conforma una red europea de laboratorios que desarrolla su actividad diagnóstica al servicio de Hospitales, Centros Médicos y Consultas de médicos individuales.

Actualmente es el principal proveedor de análisis clínicos de Europa:

- ✓Trata a más de **15 millones de pacientes/año**
- ✓Atiende a más de **15.000 médicos prescriptores**
- ✓Más de **100 centros hospitalarios**
- ✓Más de **600.000 test o pruebas realizados cada día**
- ✓Más de **350 laboratorios**
- ✓Más de **4.000 colaboradores**
- ✓Más de **2.500 pruebas en catálogo**
- ✓Más de **60 millones de pruebas/año** realizadas entre España y Portugal
- ✓Presente en **7 países**: Alemania, Bélgica, España, Francia, Italia, Portugal y Reino Unido.

Novedades en diagnósticos genéticos

The Blood-based Septin9 Test for Early Detection of Colorectal Cancer



SAMEM 2013

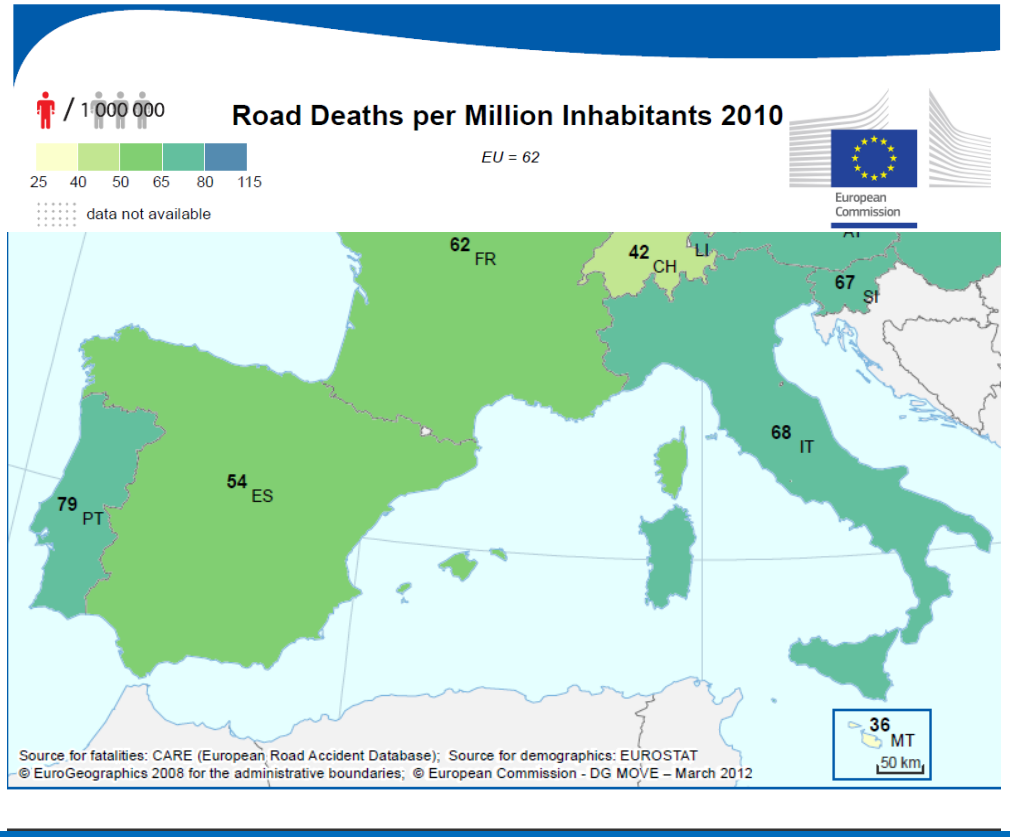
Dr. Luis Izquierdo

Secuenciación de nueva generación aplicacada al Cáncer de Mama Hereditario

LABCO
Quality Diagnostics

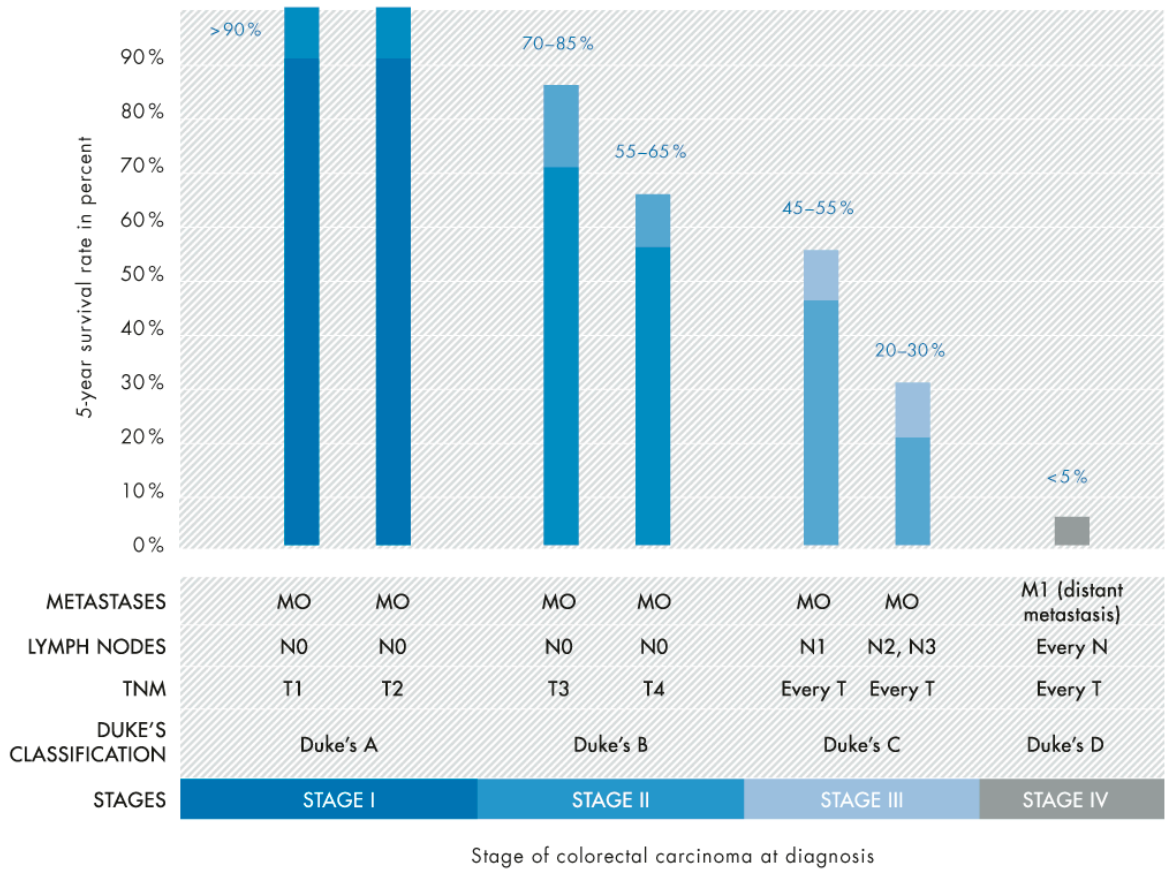
Facts about colorectal cancer

- CRC accounts for ~ 10 % of total cancer burden
- Lifetime risk of CRC is ~ 6 %
- *Many more people die from CRC than car accidents per year*



LABCO Quality Diagnostics

CRC is curable if diagnosed early



5-year survival rate for colorectal carcinoma by stage

Source: National Cancer Institute, PDQ, Treatment, Health Professionals. http://www.meds.com/pdq/colon_pro.html

LABCO Quality Diagnostics

Colorectal Cancer Screening Programs

LABCO
Quality Diagnostics

Screening for Colorectal Cancer: A Guidance Statement From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Thomas D. Denberg, MD, PhD; Robert H. Hopkins Jr., MD; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Joel Levine, MD; Donna E. Sweet, MD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*

Recommendations

Guidance Statement 1: ACP recommends that clinicians perform individualized assessment of risk for colorectal cancer in all adults.

Guidance Statement 2: ACP recommends that clinicians screen for colorectal cancer in average-risk adults starting at the age of 50 years and in high-risk adults starting at the age of 40 years or 10 years younger than the age at which the youngest affected relative was diagnosed with colorectal cancer.

Guidance Statement 3: ACP recommends using a stool-based test, flexible sigmoidoscopy, or optical colonoscopy as a screening test in patients who are at average risk. ACP recommends using optical colonoscopy as a screening test in patients who are at high risk. Clinicians should select the test based on the benefits and harms of the screening test, availability of the screening test, and patient preferences.

Guidance Statement 4: ACP recommends that clinicians stop screening for colorectal cancer in adults over the age of 75 years or in adults with a life expectancy of less than 10 years.

LABCO
Quality Diagnostics

Screening for Colorectal Cancer: A Guidance Statement From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Thomas D. Denberg, MD, PhD; Robert H. Hopkins Jr., MD; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Joel Levine, MD; Donna E. Sweet, MD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*

Table 2. **Screening Tests for Colorectal Cancer**

Screening Test	Sensitivity	Specificity	Cost	Interval	Patient Information
gFOBT	Variable	Variable	Low	Annual	Two samples from 3 consecutive stools at home Low risk Positive result requires follow-up colonoscopy
iFOBT	Variable	Variable	Medium	Annual	Stool sample Low risk Positive result requires follow-up colonoscopy
sDNA	Variable	High	High	Uncertain	Adequate stool sample (30-g minimum) Low risk Positive result requires follow-up colonoscopy
DCBE	Low	Low	Low	5 y	Complete bowel preparation Risks include perforation and bleeding Positive result requires follow-up colonoscopy
Flexible sigmoidoscopy	Medium	Medium	High	5 y	Complete bowel preparation Low risk Positive result requires follow-up colonoscopy
Colonoscopy	High	High	High	10 y	Complete bowel preparation Risks include perforation and bleeding
CTC	Medium	Medium	High	5 y	Complete bowel preparation Low risk Polyps require follow-up colonoscopy

CTC = computed tomography colonography; DCBE = double-contrast barium enema; gFOBT = guaiac-based fecal occult blood test; iFOBT = immunochemical-based fecal occult blood test; sDNA = stool DNA panel.

LABCO Quality Diagnostics

CRC screening is established. What is the problem?

LABCO
Quality Diagnostics

The Big Issue: Adherence

Adherence to stool testing is low, long-term adherence is very low

- „In 2 years, of 48,721 enrollees who were eligible for CRC screening, 11,110 (22,8 %) completed a 3-card FOBT. In the next two years, 5,204 (46,8 %) did not come back for any screening.“

- *„In a 1million+ patient programmatic review only 14.1% received 4 tests in 5 years.“*

References:

Fenton et al.: Longitudinal adherence with Fecal Occult Blood Test Screening in Community Practice. Ann. Fam. Med. 2010, 8: 397-40)

Gellad et.al. Longitudinal Adherence to Fecal Occult Blood Testing Impacts Colorectal Cancer Screening Quality. Am. J. Gastro. Feb. 8 2011, doi:10.1038/ajg. 2011.11

LABCO Quality Diagnostics

At least 50 % of all eligible persons do not currently participate in CRC screening!

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening

Up to 30 % of patients for colonoscopy have inadecuate preparation. Up to 51 % of pathology missed

GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

Articles & Issues · Multimedia · CME · For Authors · Journal Info · Subscribe · ASGE · More Periodicals

Article in Press

Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy

Presented at Digestive Disease Week, June 9, 2011, Chicago, Illinois.

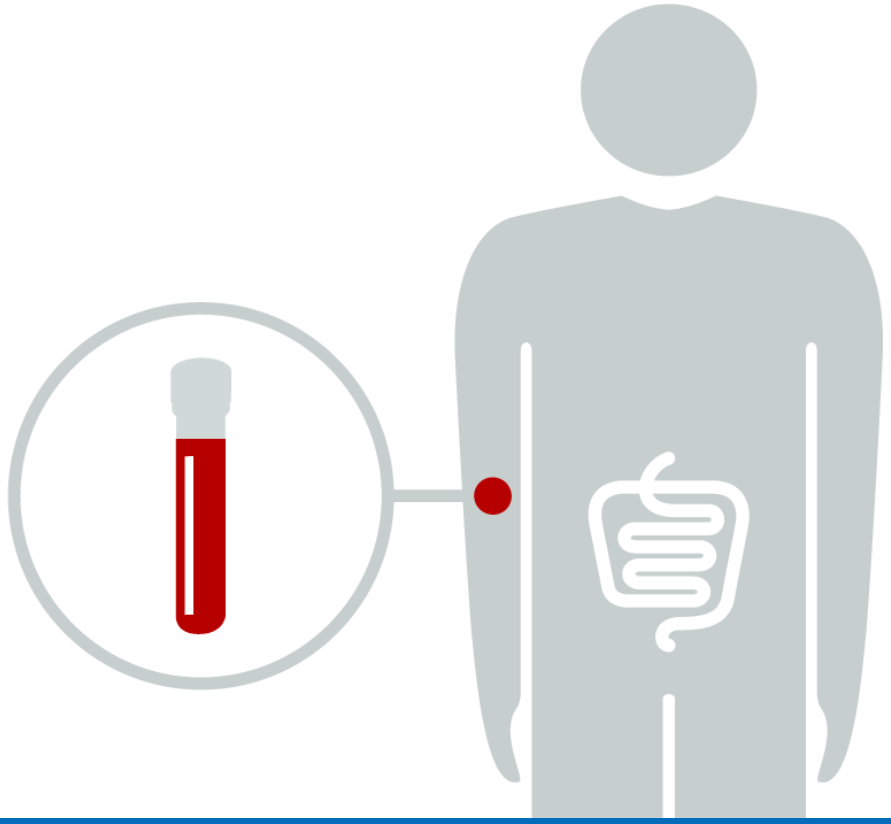
Reena V. Chokshi, MD, Christine E. Hovis, BS, Thomas Hollander, MS, Dayna S. Early, MD, Jean S. Wang, MD, PhD

Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

LABCO Quality Diagnostics

The Alternative

The blood-based Septin9 test for increased compliance to CRC screening



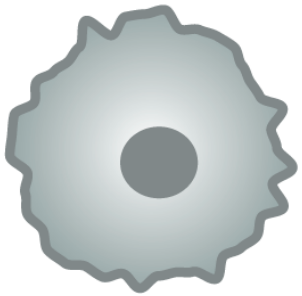
LABCO Quality Diagnostics

Biological background

LABCO
Quality Diagnostics

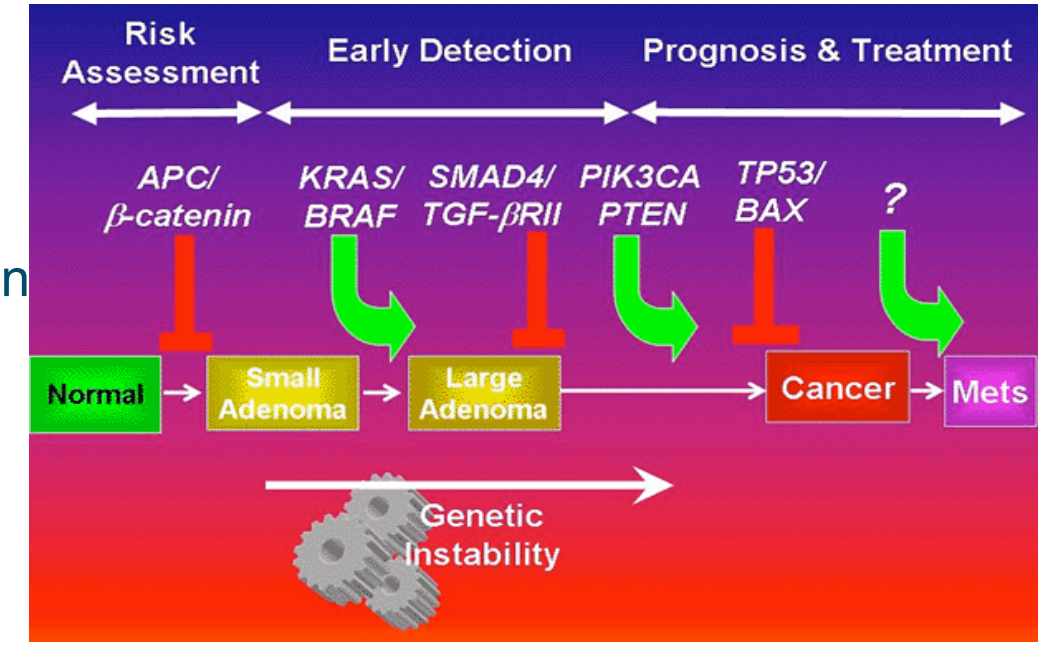
Genetic basis of cancer

Activation of proto-oncogenes



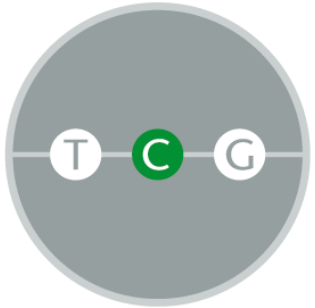
Inactivation of tumor suppressor genes

- Hereditary mutations
- Somatic mutations
- Gene amplification or deletion
- Epigenetic modifications:
  - Methylation of cytosines

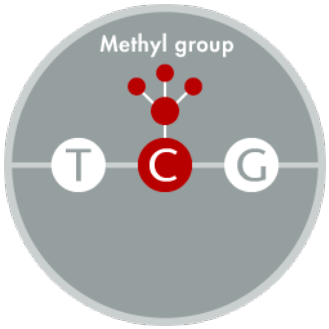


LABCO Quality Diagnostics

DNA methylation



Gene active



Gene inactive

Biology

- Correlation between DNA methylation and gene expression

Clinic

- Abnormal methylation patterns are found in cancer and other diseases

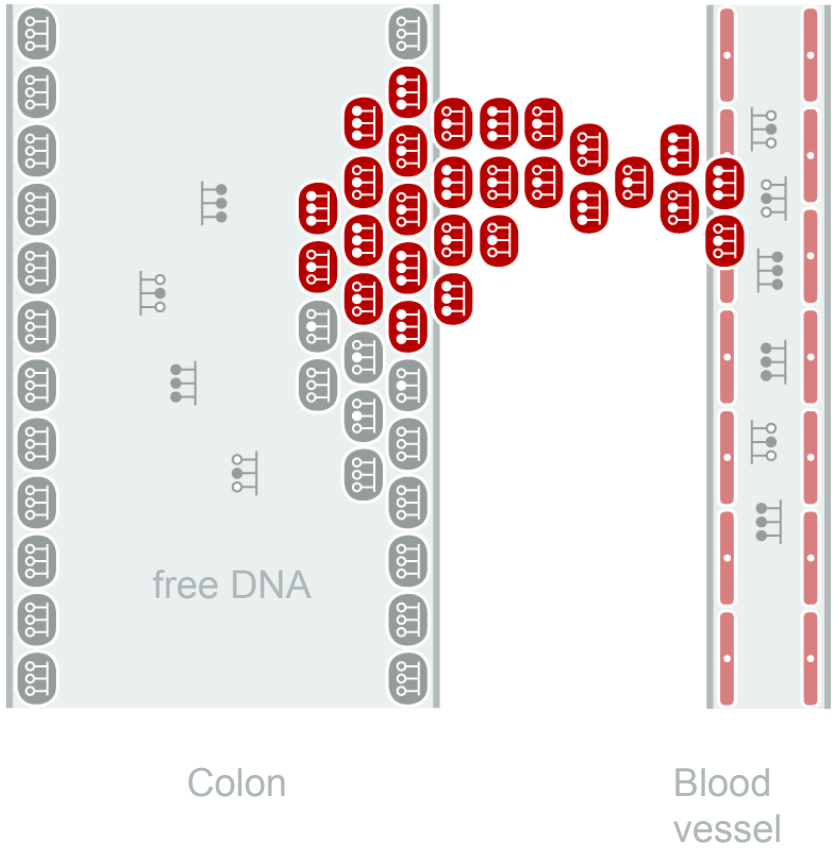
Laboratory

- Applicable for clinical routine

LABCO Quality Diagnostics

Detection of methylated Septin9 in blood

- Blood contains approx. 10 ng/ml free DNA
- Sensitive methods are needed for detection of tumor DNA
- the Septin9 test is able to find the „needle in the hay stack“: 8 pg of tumor DNA/ml or 3 genome copies



LABCO Quality Diagnostics

Epi *pro*Colon® 2.0 for the U.S. and EU Markets

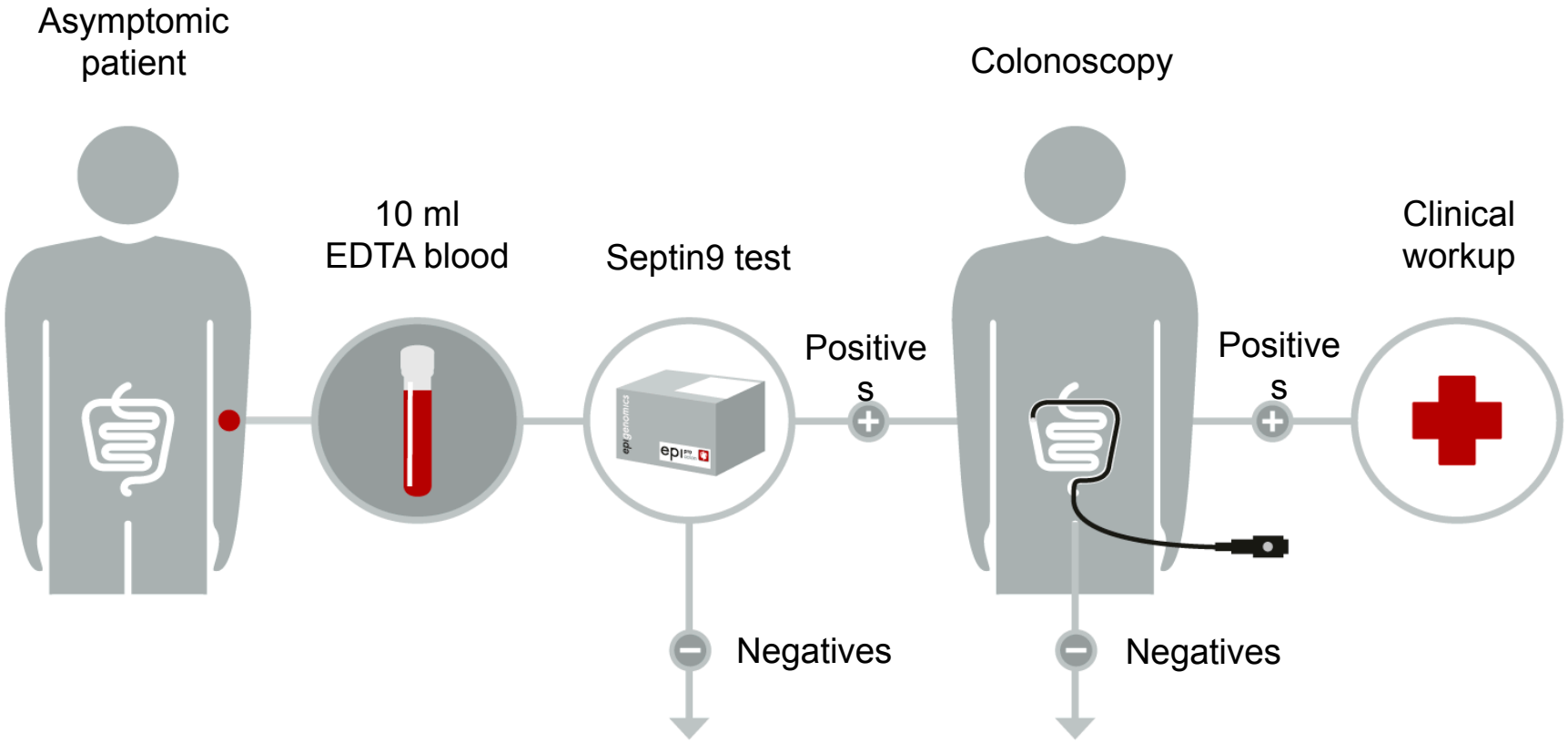
Método	Especificidad	Sensibilidad	Valor Predictivo Negativo	Valor Predictivo Positivo[5]	
Test Septina9 de 2ª generación Epi *pro*Colon® 2.0 [1]	**99.3%**	**80.6%**	**99.9%**	**45.7%**	
Test Septina9 de 1ª generación (Abbott y Epi *pro*colon 1.0)	**90%**	**70%**	**99.7%**	**~5%**	
Guiac Test de Sangre Oculta en Heces[2]	97.7%	37.1%	99.6%	10.1%	
OC-Sensa Micro qFIT1x[3]	93.7%	69.2%	99.8%	7.5%	
OC-Sensa Micro qFIT3x[4]	89.8%	84.6%	99.9%	5.6%	

LABCO Quality Diagnostics

The Septin9 test in diagnostic routine

LABCO
Quality Diagnostics

Clinical application of the Septin9 test



Repeat blood test conducted at intervals consistent with practise guidlines and other non-invasive CRC screening tests, e. g. annually.

Next CRC screening colonoscopy to be performes according to guidlines, e. g. 10 years later.

LABCO Quality Diagnostics

Septin9 test: Study data

LABCO
Quality Diagnostics

Overview over ^{m}SEPT9 Case-Control Studies in Plasma

Study	Samples	Sensitivity	Specificity	Assay
Study 1	312	52	95	Experimental Assay
Study 2	600	57	96	
Study 3	725	48	93	
Study 4	370	48	96	
Study 5	550	72	90	
Study 6	269	74	92	^{m}SEPT9 Colon Cancer Early Detection Assay
Study 7	245	69	89	
Study 8	158	71	99	Abbott ^{m}S9 Assay
Study 9	257	67	88	Epi *pro*Colon Early Detection Assay 1.0
Study 10	128	86	93	
Study 11	168	90	89	ARUP ^{m}SEPT9 Assay
Study 12	256	91	87	Epi *pro*Colon Early Detection Assay 2.0 (Prototype)
Total	**4.038**			

^{m}SEPT9 validated in over 4,000 plasma samples

24

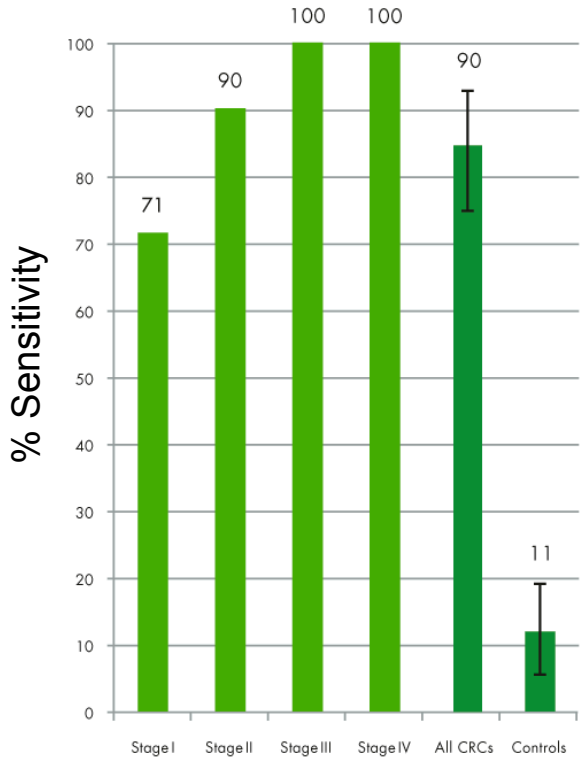
LABCO Quality Diagnostics

Externally conducted case-control study II, 2010

- ARUPs Septin9 Test validation shows additional potential of the t

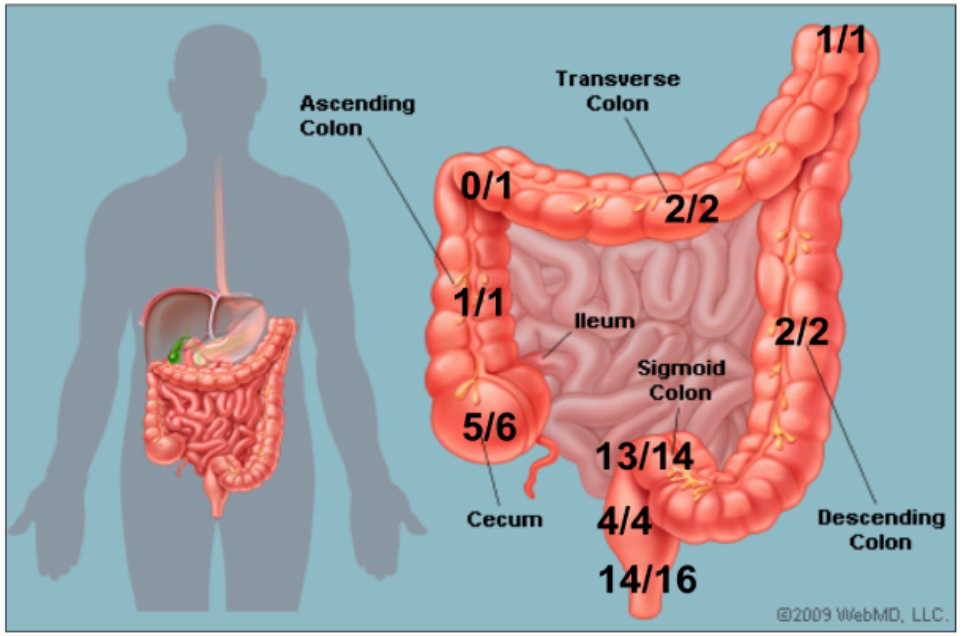
ARUP LABORATORIES

90 % Sensitivity/89 % Specificity



Detection with ^{m}SEPT9 is independent of tumor location

The University of Utah Department of Pathology

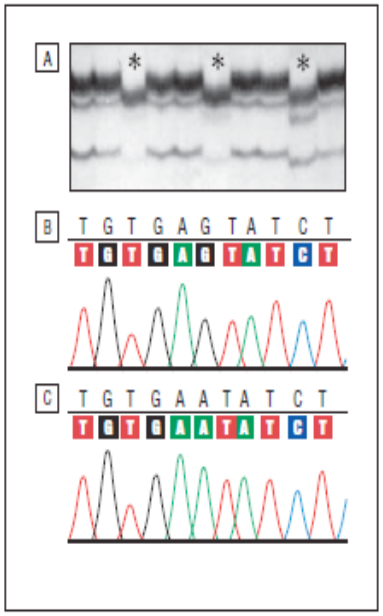


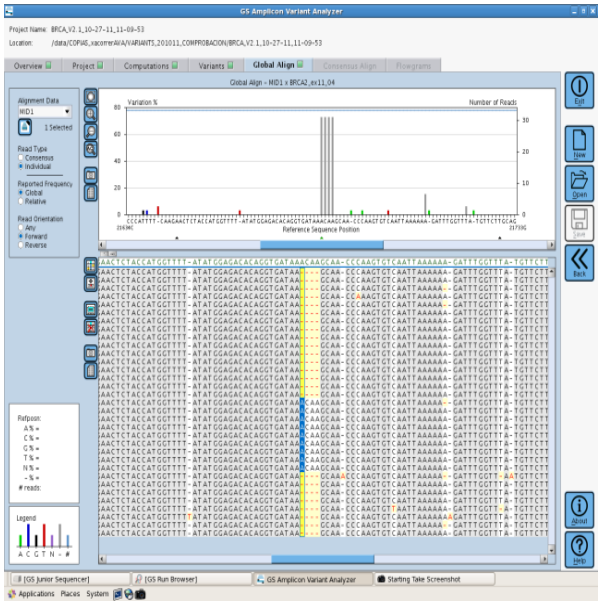
Poster presentation by ARUP at ASCO-NCI-EORTC 2010 Annual Meeting on Molecular Markers in Cancer

LABCO Quality Diagnostics

Secuenciación Masiva (NGS)

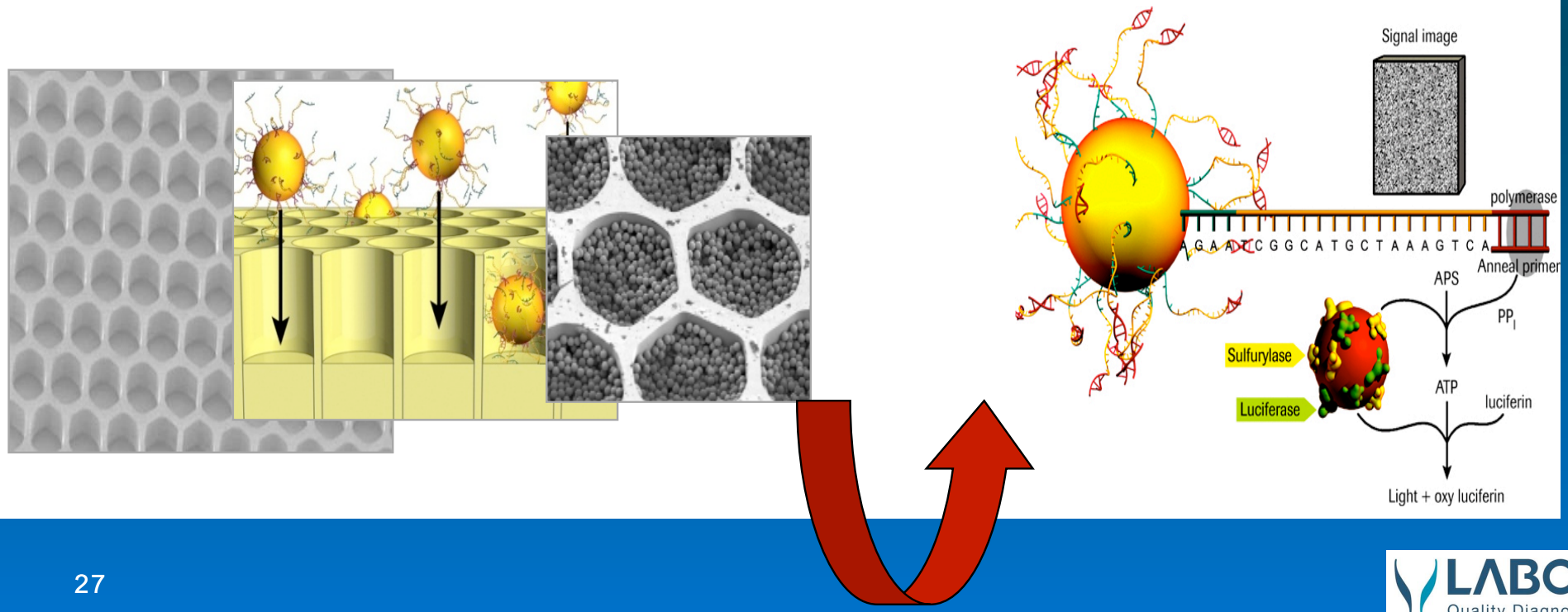
Secuenciación rápida de gran número de moléculas de ADN (Hasta el momento secuenciación Sanger, desde los 70, secuenciación de un fragmento de ADN cada vez)





LABCO Quality Diagnostics

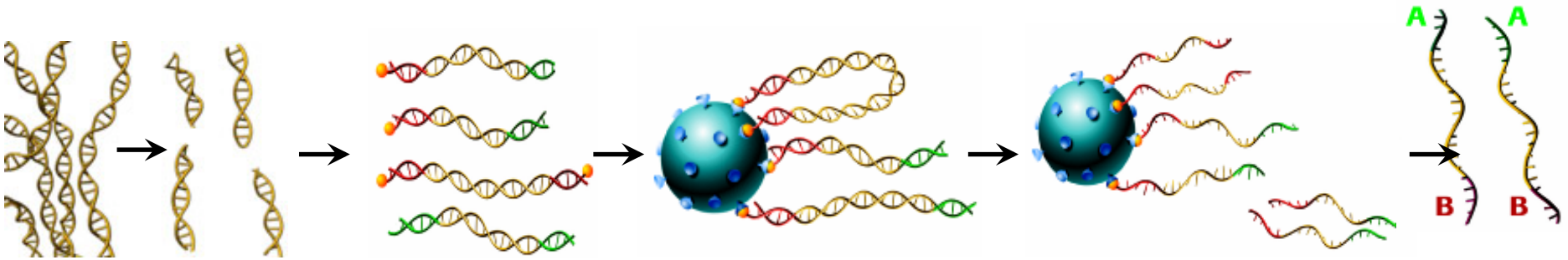
- Reacciones químicas paralelas, masivas, en las cuales millones de secuenciaciones independientes ocurren simultáneamente.



LABCO Quality Diagnostics

Generación de la librería:

1. Fragmentación de la muestra y unión de los adaptadores.



Genome fragmented by nebulization

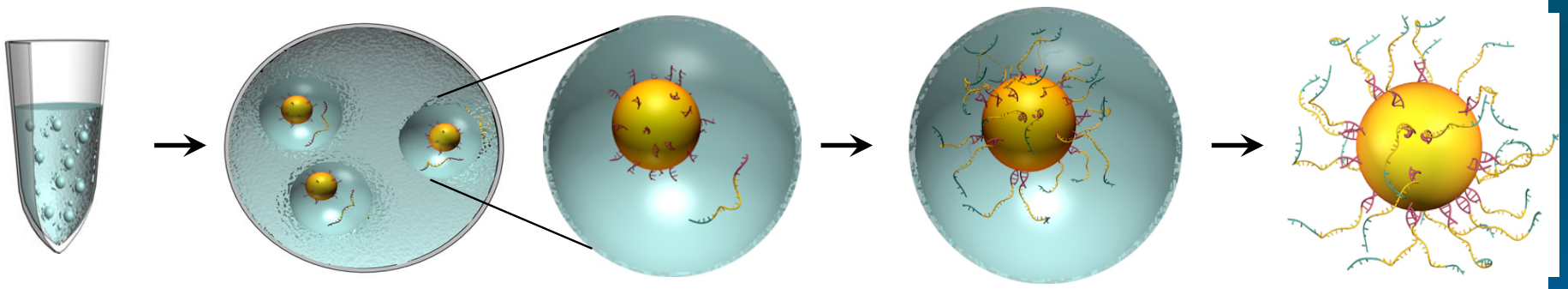
sstDNA library created with **adaptors**

A/B fragments selected using streptavidin-biotin purification

LABCO Quality Diagnostics

Generación de la librería:

1. Fragmentación de la muestra y unión de los adaptadores.
2. PCR en emulsión.



Anneal sstDNA to an excess of DNA Capture Beads

Emulsify beads and PCR reagents in water-in-oil microreactors

Clonal amplification occurs inside microreactors

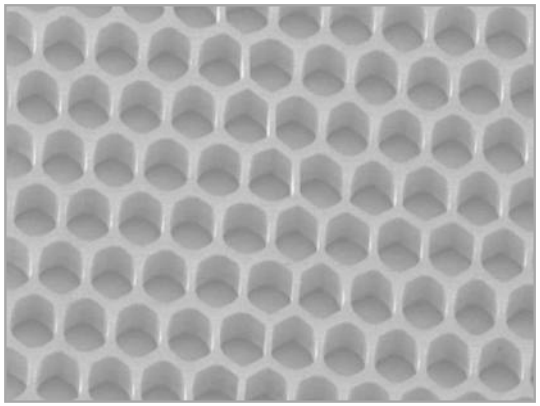
Break microreactors, enrich for DNA-positive beads

LABCO Quality Diagnostics

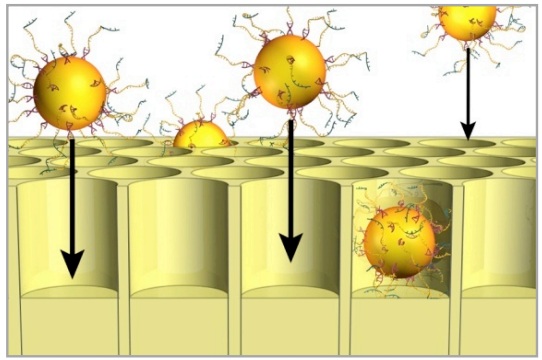
LABCO
Quality Diagnostics

Generación de la librería:

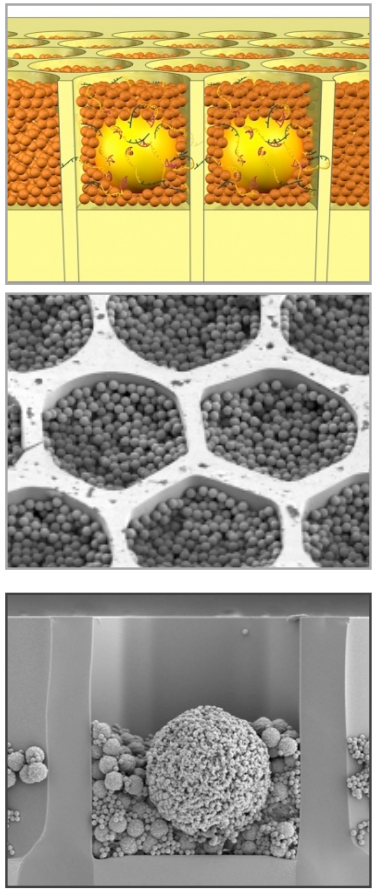
1. Fragmentación de la muestra y unión de los adaptadores.
2. PCR en emulsión.
3. Preparación de la placa de secuenciación.



1.6 million wells per PTP
Well diameter: average of 44 µm
Each well is only able to accept a single DNA bead.

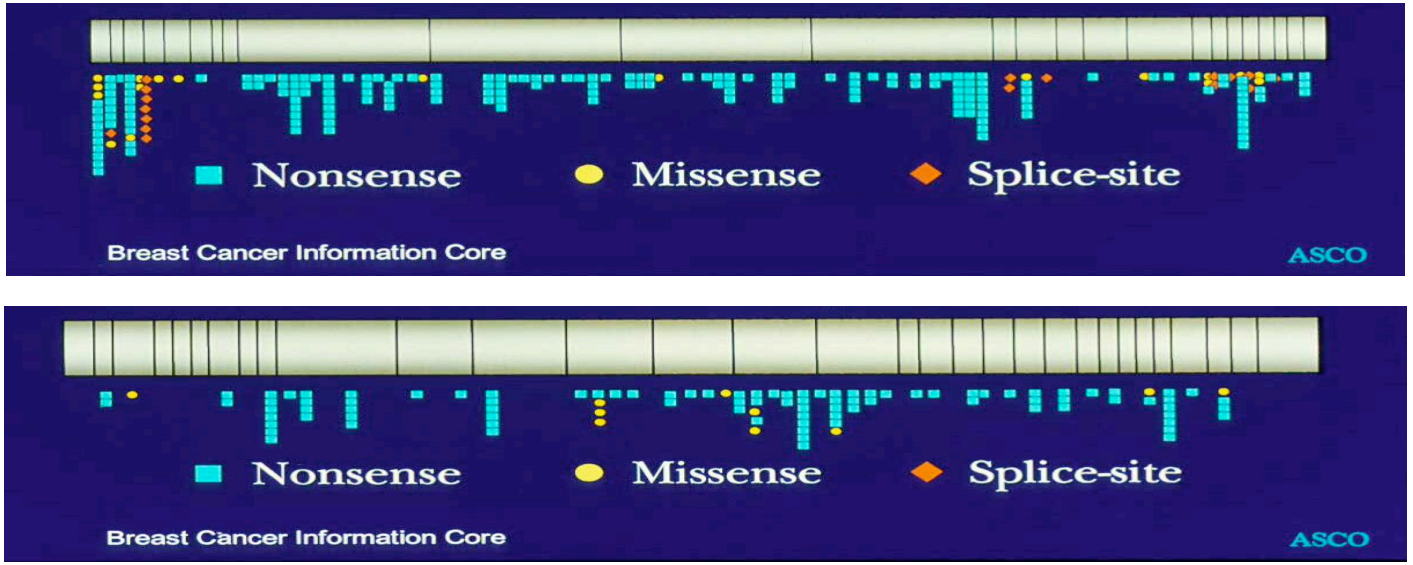


DNA capture beads and enzyme beads deposited onto PicoTiterPlate (PTP)

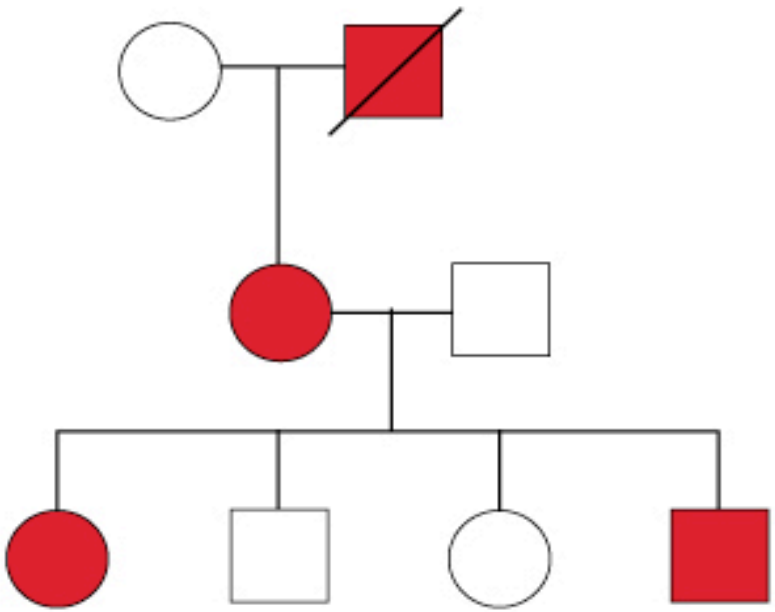


Aplicaciones actuales

- La NGS permite secuenciar varios genes al mismo tiempo
  - Reduce tiempo de respuesta
  - Reduce coste de secuenciación
  - Cambia la estrategia diagnóstica



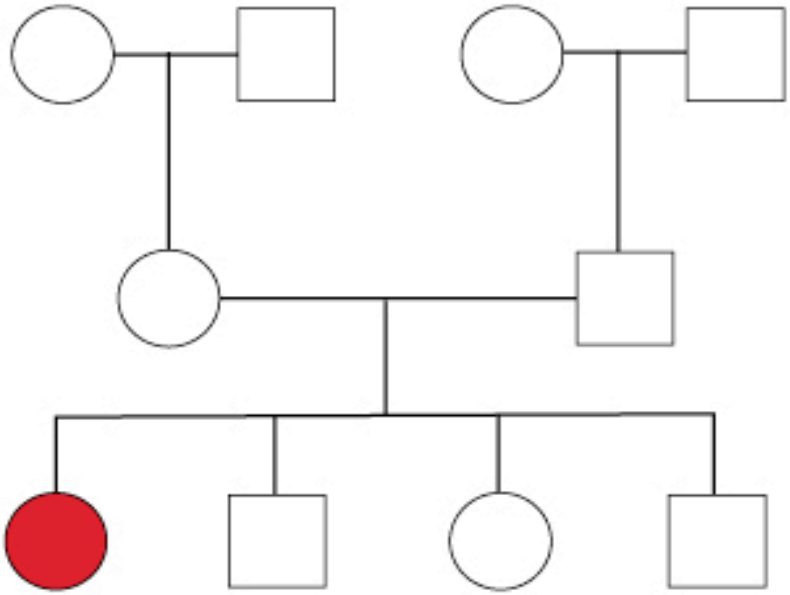
LABCO Quality Diagnostics



Germline mutation

Somatic mutation

Multiple tumors
Bilateral
Early-onset



Normal gene

Somatic mutation

Somatic mutation

Single tumors
Unilateral
Later-onset

W.B. Saunders Company items and derived items copyright © 2002 by W.B. Saunders Company

Características que sugieren una predisposición heredada a padecer cáncer

- Dos o más familiares cercanos afectos
- Aparición del tumor a edad temprana
- Tipos específicos de cáncer que aparecen en la misma persona o en la familia (Mama y ovario)
- Cáncer mútltiple o bilateral en la misma persona

Cáncer Familiar

BRCA1 y BRCA 2

APC y MYH

Genes reparadores MLH1, MSH2, MSH6, PSM2

Mutaciones k-ras y EGFR

Y creciendo ……

Medicina Individualizada

Diagnóstico del retraso psicomotor ligado al cromosoma X (95 genes)

Sordera hereditaria

Clasificación y tratamiento de leucemias y linfomas

Retinitis pigmentaria

LABCO Quality Diagnostics

- Muchas Gracias

LABCO Quality Diagnostics