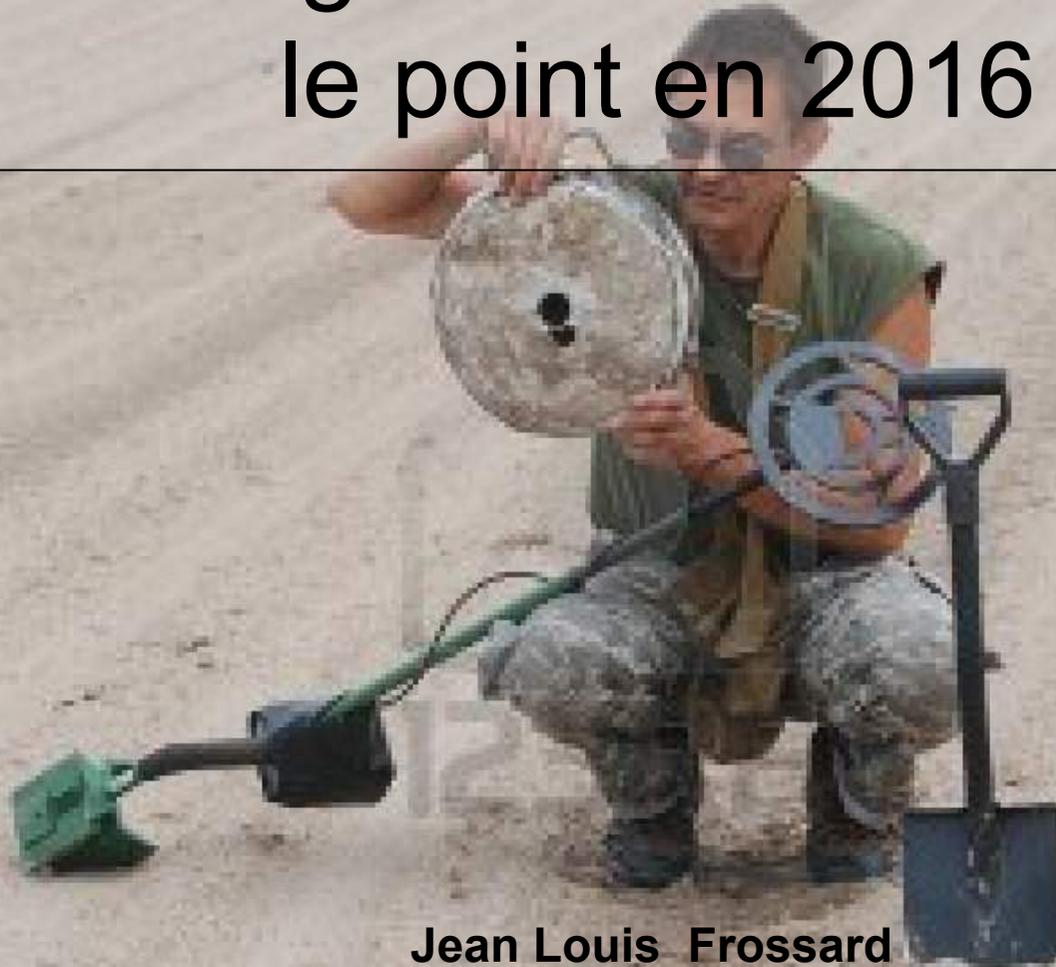




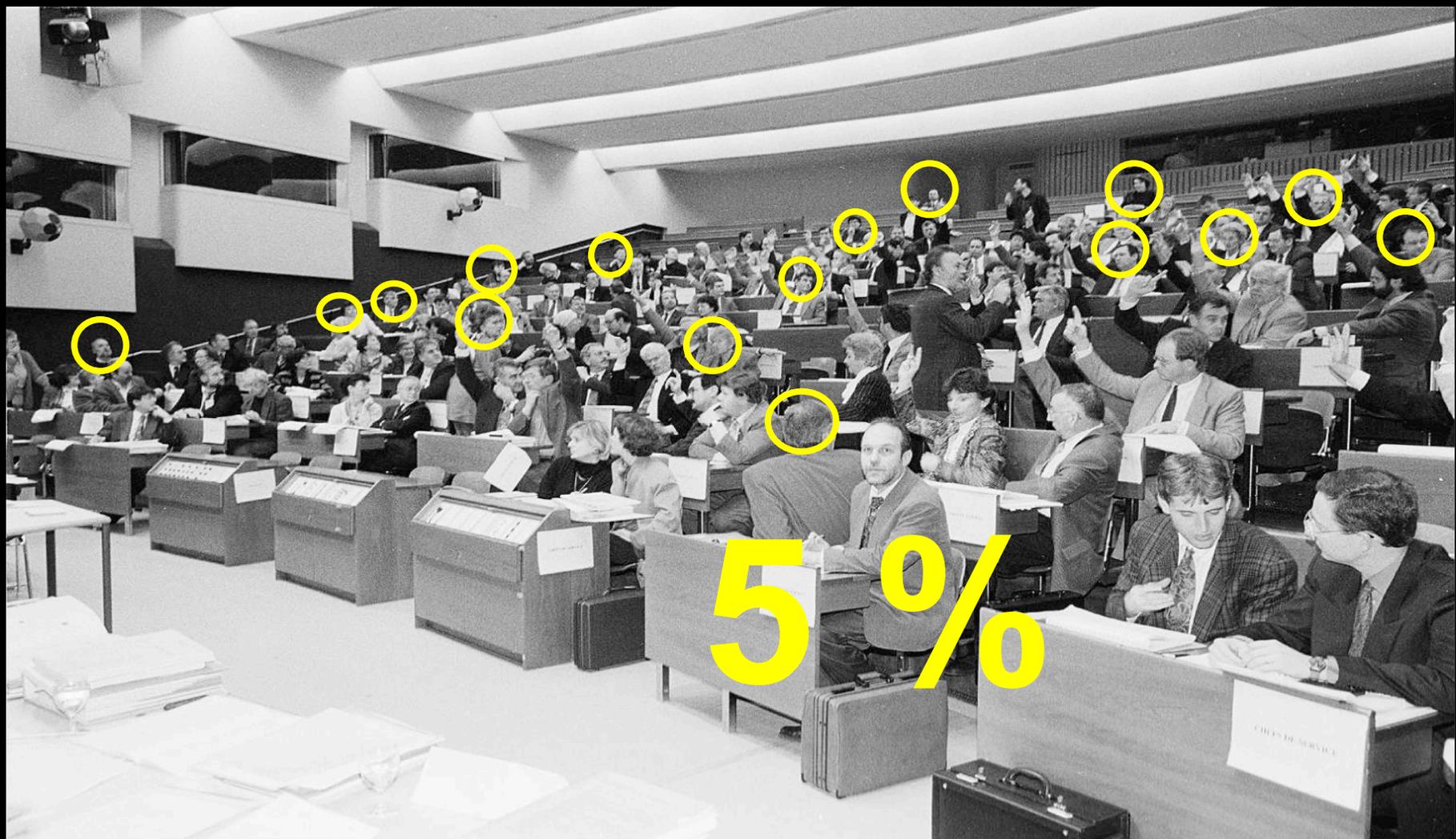
# Screening du cancer colo-rectal: le point en 2016



**Jean Louis Frossard**  
**Service de gastroentérologie et hépatologie**  
**HUG Genève**

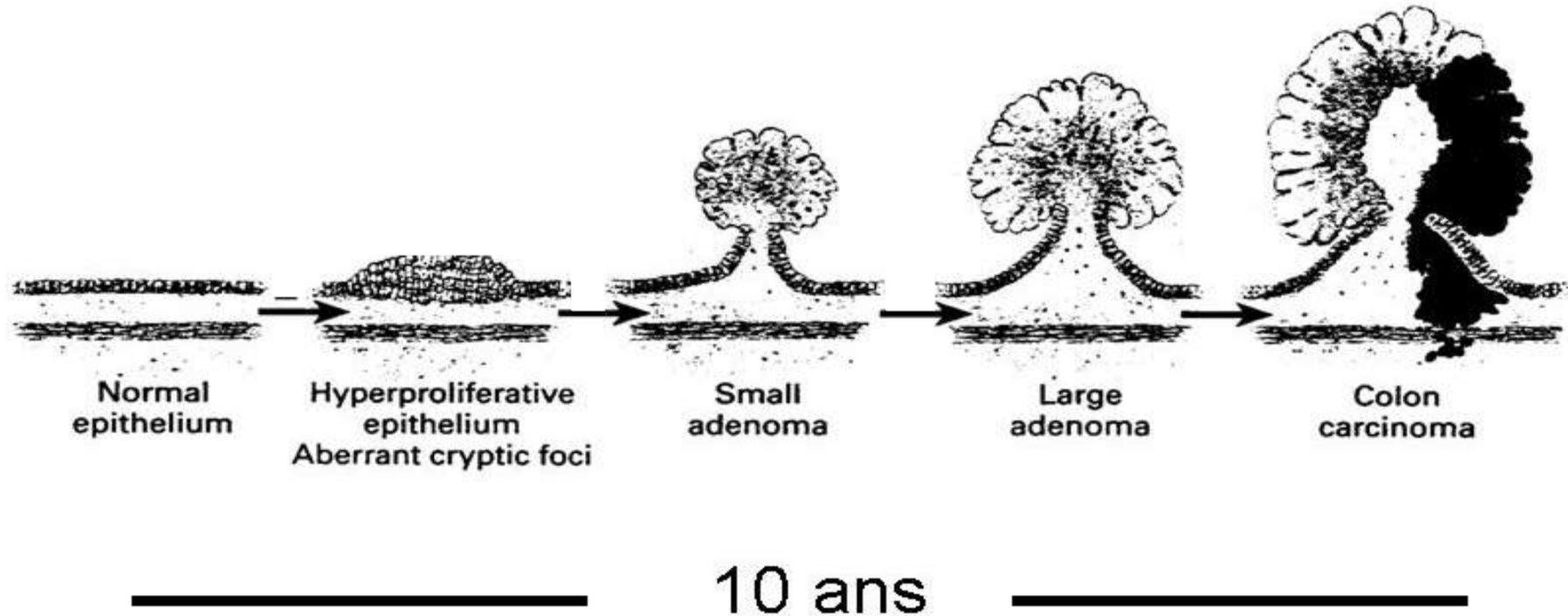


# Dépistage du Cancer colorectal

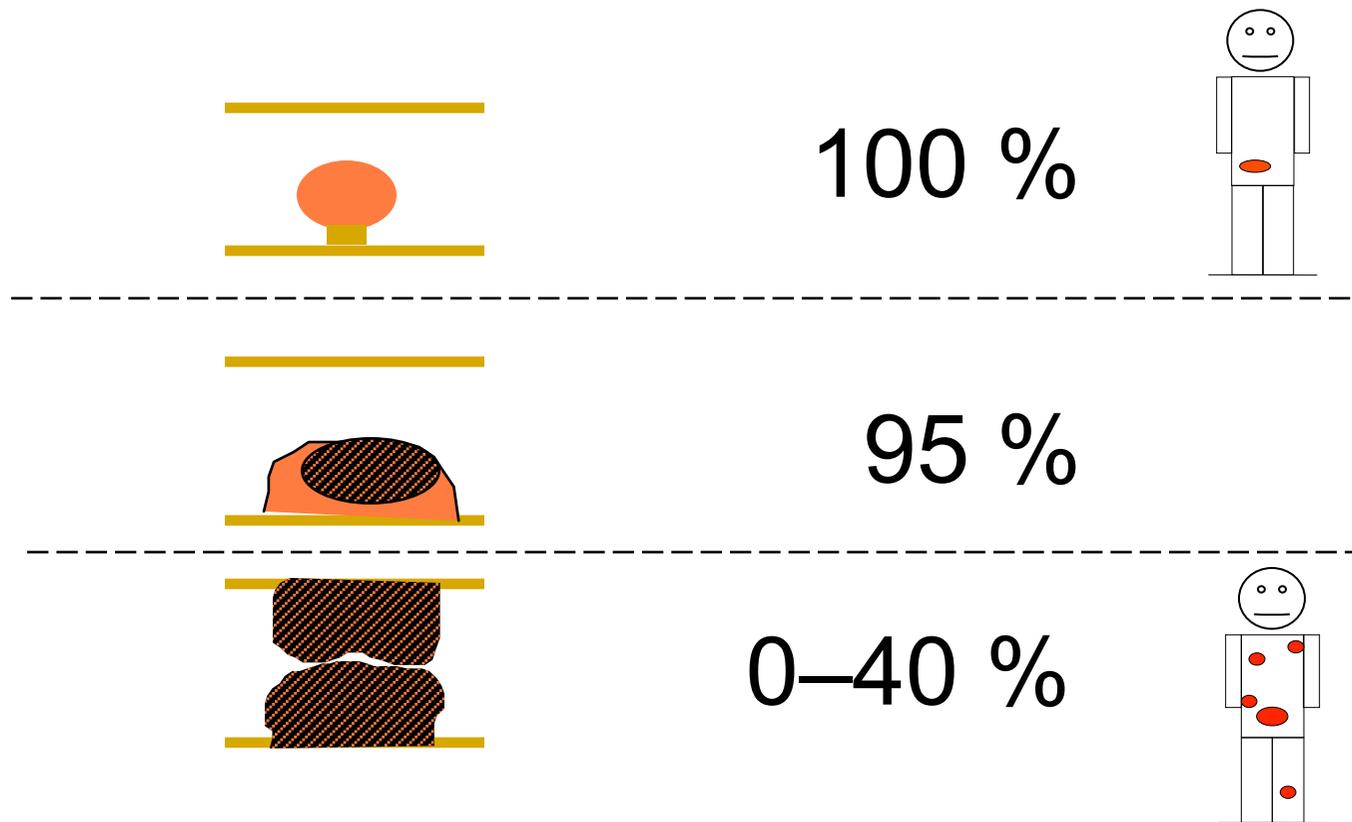




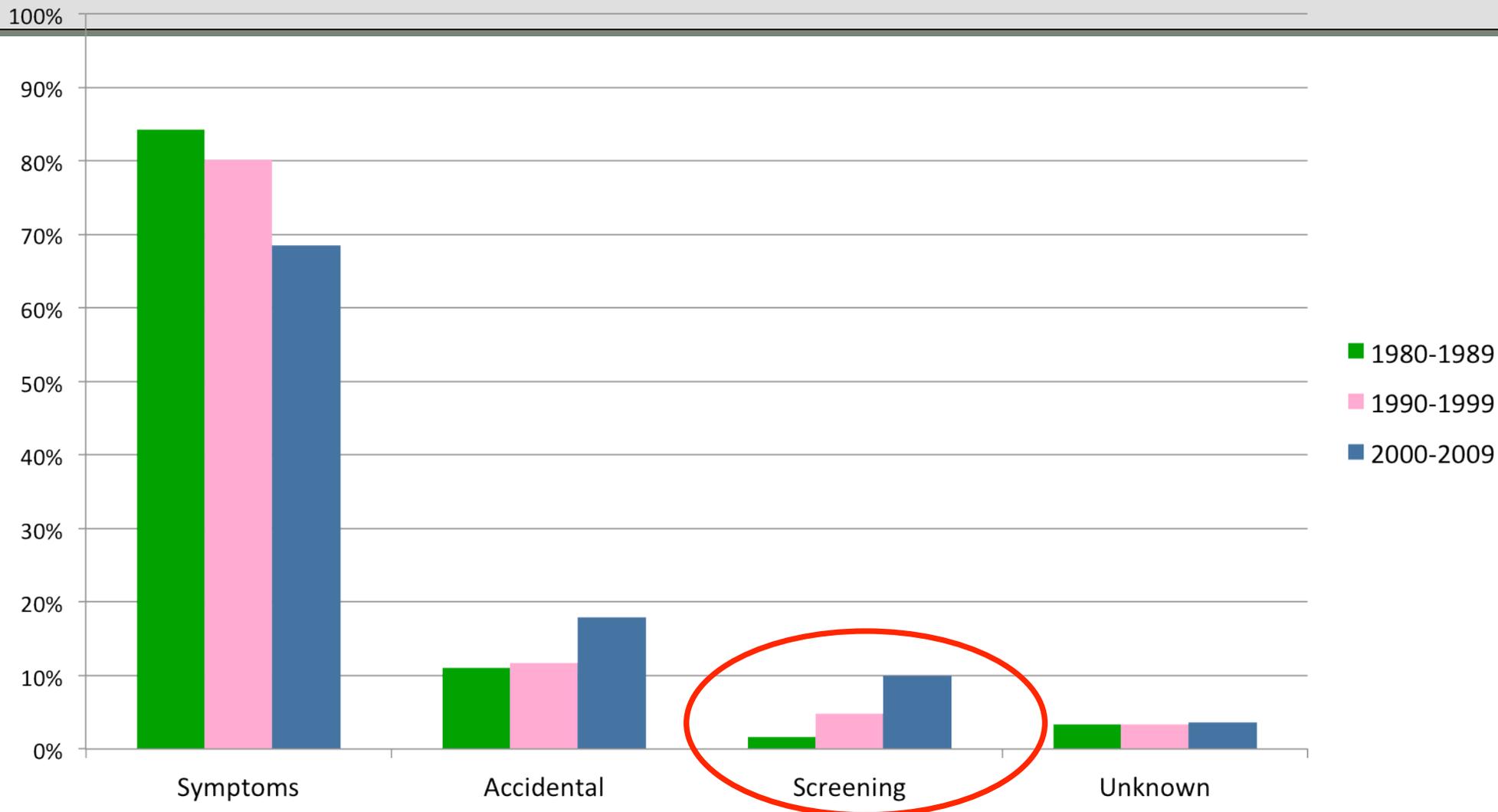
# Séquence adénome-carcinome



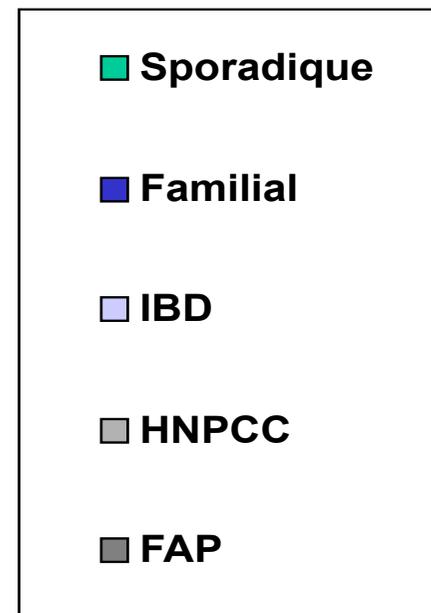
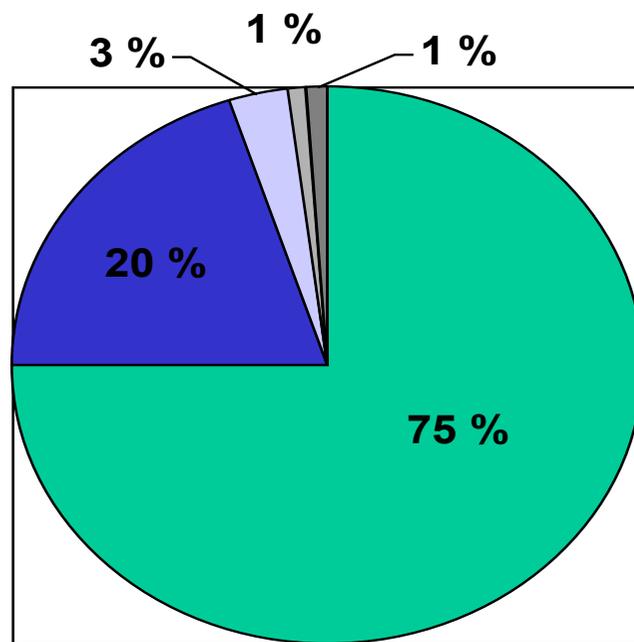
# Survie à 5 ans



# Modes de découverte du cancer de l'intestin par période. Genève 1980-2009



# Répartition étiologique du cancer colorectal



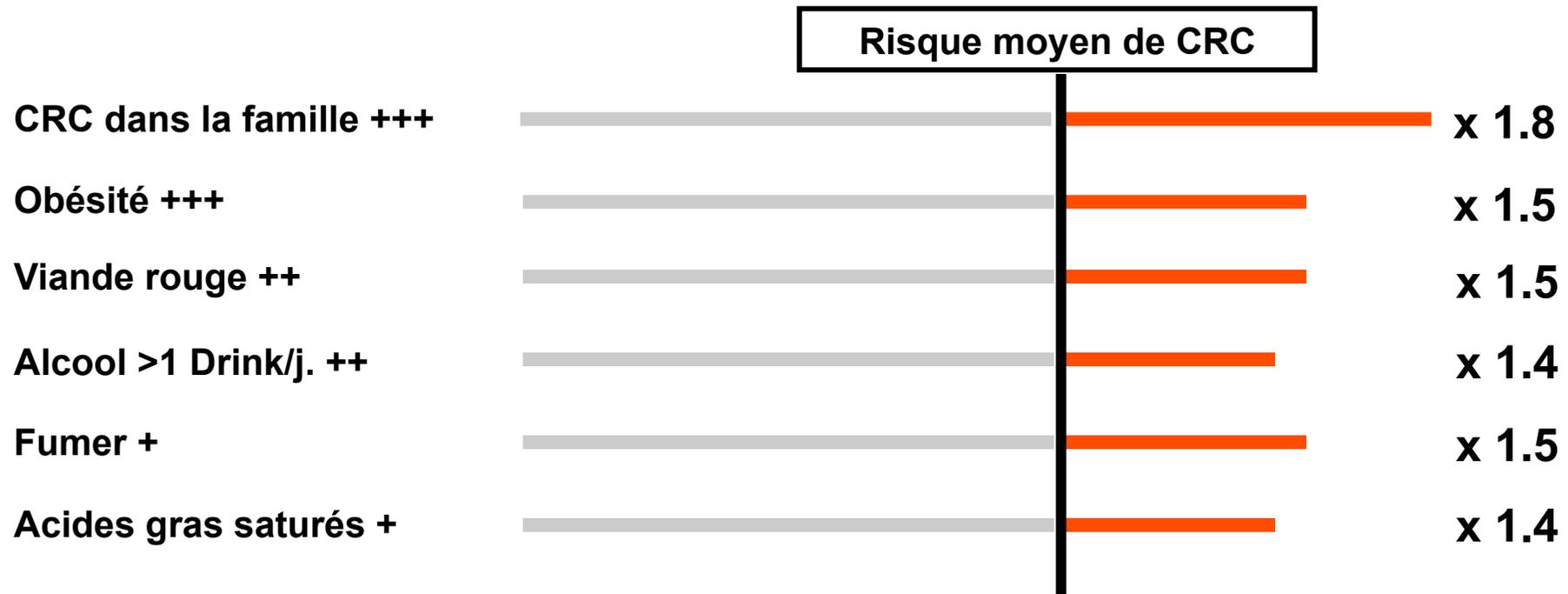
# Risque de cancer colo-rectal dans différentes situations

Situation de départ	Risque au cours de la vie
	(%, resp. augmentation d'un facteur xx)
Population moyenne	5 à 6 %*
un parent de 1 <sup>er</sup> degré** avec CCR	10–15 % = augm. d'un facteur 2–3
deux parents de 1 <sup>er</sup> degré** avec CCR	15–30 % = augm. d'un facteur 3–6
un parent de 1 <sup>er</sup> degré** avec CCR < 50 ans	15–30 % = augm. d'un facteur 3–6
un parent de 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré** avec CCR	env. 8 % = augm. d'un facteur 1,5
deux parents de 2 <sup>e</sup> degré** avec CCR	10–15 % = augm. d'un facteur 2–3
ca. du sein, de l'ovaire, de l'endomètre	7–10 % = augm. d'un facteur 1,3–2
un parent de 1 <sup>er</sup> degré** avec cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre	7–10 % = augm. d'un facteur 1,3–2
un parent de 1 <sup>er</sup> degré** avec polype adénomateux	5–10 % = augm. d'un facteur jusqu'à 2

\* Le risque effectif est légèrement plus faible (données issues de statistiques concernant la mortalité, d'études épidémiologiques et de groupes de contrôle d'études endoscopiques incluant également les patients symptomatiques et à risque)

\*\* 1<sup>er</sup> degré: inclut père, mère, frères et sœurs et enfants

# Facteurs de risques CRC



Evidence haute: +++ moyenne: ++ basse: +

# Quel est le stade tumoral lors du diagnostic d'un cancer colorectal?

Stade tumoral	Femmes	Hommes
Tis	2.3 %	1.5 %
T1 N0	2.3 %	9.4 %
T2 ou 3 N0	26.3 %	34.7 %
T4 ou N+/M+	57.7 %	48.5 %
Inconnu	11.3 %	5.9 %

St. Gall/Appenzell T. Fisch et al. 2004

**Tis** = in situ

**T1** = stade précoce, la tumeur infiltre la sous-muqueuse

**T2** = la tumeur infiltre la muscularis propria

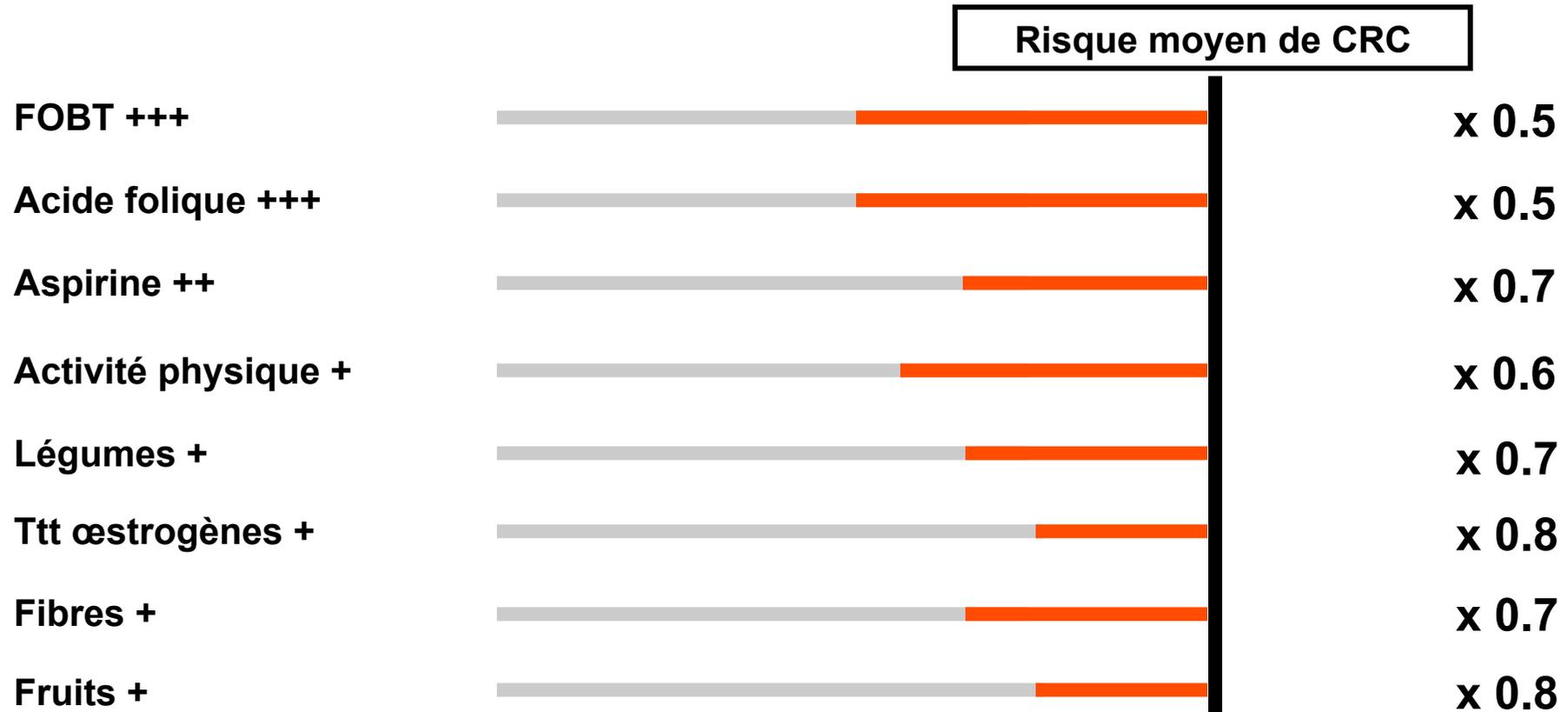
**T3** = la tumeur infiltre la sous-séreuse

**T4** = la tumeur perfore le péritoine ou directement d'autres organes

**N0** = pas d'atteinte des ganglions lymphatiques

**N+/M+** = atteinte des ganglions lymphatiques et métastases

# Facteurs de protection CRC



Evidence haute: +++ moyenne: ++ basse: +

# Conditions favorables à un programme de prévention et de dépistage...

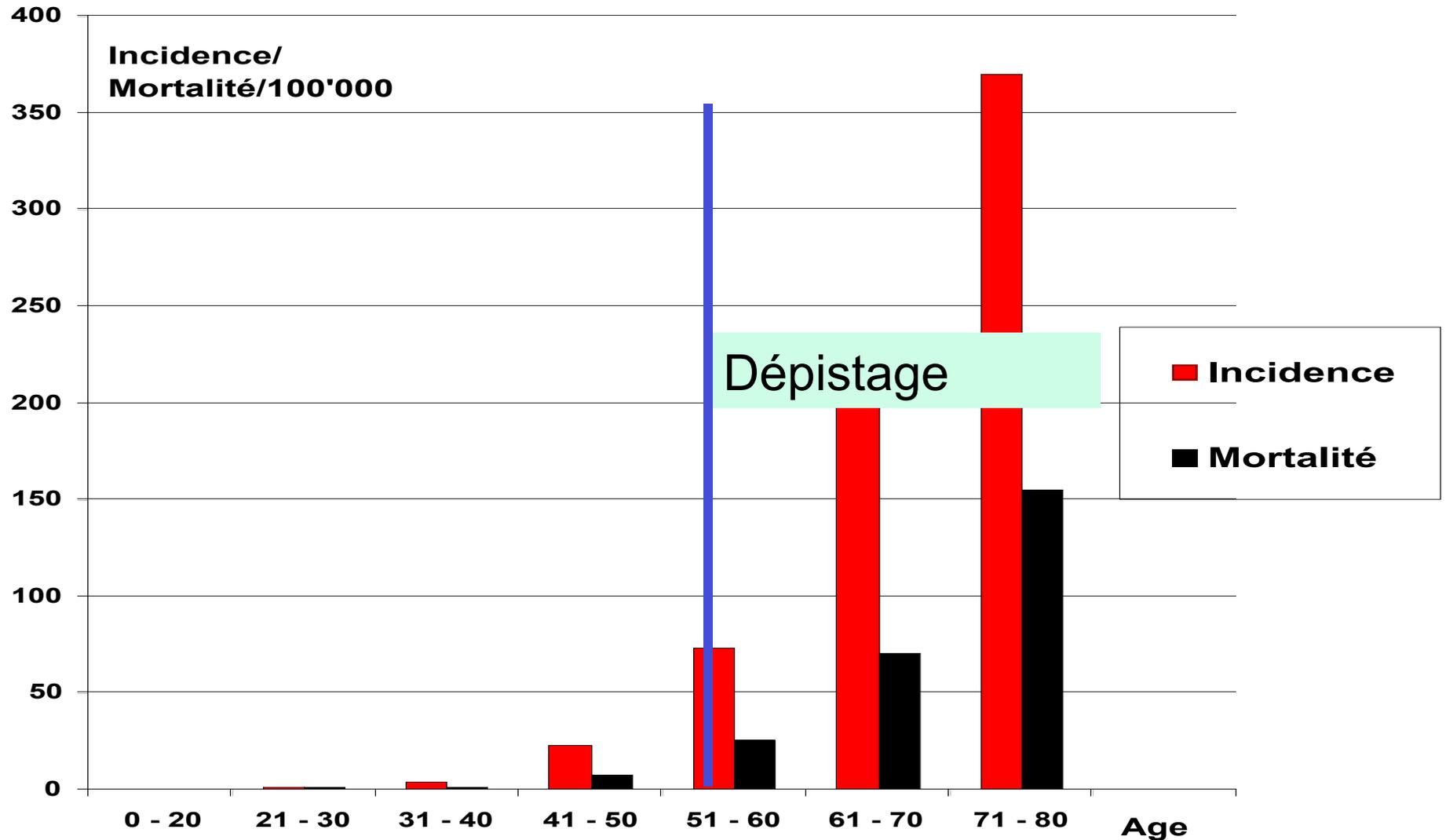
...dans la population «saine»

- Maladies fréquentes
- Causes +/- connues
- Évolution lente
- Lésions pré-cancéreuses
- **Economique**

# Buts du dépistage du cancer colorectal

- **Mise en évidence:**
  - lésions pré-cancéreuses (polypes adénomateux)
  - carcinome peu avancé

# Dépistage: à partir de quel âge?



# Cancer colorectal

## Type de dépistage

Dépistage par	D <sup>1</sup> DGSV	USA <sup>2</sup> ACG	UK <sup>3</sup>
◆ Sang occulte (FOBT)	1x/a.	1x/a.	Non
◆ Sigmoidoscopie		1x/5 a.	Non
◆ Sigmoidoscopie + FOBT	1x/5 a.	1x/5 a.	Non
◆ Lavement baryté		1x/5–10 a.	Non
◆ Coloscopie	1x/10 a.	1x/10 a.	Non

1) Z. Gastroenterol 2000;38:49–75

2) Am J Gastroenterol 2000;95:868–77

3) GUT 2000;46:746–7

# Cancer colorectal

## Efficacité 2001

Type de dépistage	Réduction Incidence	Réduction Mortalité
◆ Sang occulte (FOBT)	17–20 % <sup>1</sup>	15–33 % <sup>2</sup>
◆ Sigmoidoscopie	?	33 % <sup>3</sup>
◆ Sigmoidoscopie + FOBT	?	?
◆ Lavement baryté	66 % <sup>4</sup>	?
◆ Coloscopie	50–80 % <sup>5–8</sup>	?

1) Mandel. NEJM 2000;343:1603

2) Mandel. J Nat Cancer Inst 1999;91:399

3) Selby. NEJM 1992;326:653

4) Gelfand. AJR 1997;169:1243

5) Winawer. NEJM 1993;329:1977–81

6) Müller. Ann Int Med 1995;123:904

7) Thiis-Evensen. Scand J Gastroent 1999;34

8) Citarda et al. Gut 2001;48:812–815

# Différents FOBT

- Basés sur l'activité de la peroxydase: Hémoccult
- Tests immunologiques (anticorps): Obti test

# Recherche d'activité de la peroxydase (Hémocult)

- Réaction avec des peroxydases liées à des globulines
- Peroxydases alimentaires!
- Non spécifique au sang humain
- Interprétation du test: difficile



**Colo-Rectal Test**  
**In vitro diagnosticum**

- Bitte vor Gebrauch Patienteninformationen beachten!
- Avant l'emploi veuillez prendre connaissance des informations destinées au patient!
- Prima dell'uso leggere attentamente le istruzioni per il paziente!
- Before use please read the information for patients!

**AXON LAB AG**  
Tafelstrasse 15  
CH-5405 Baden-Dättwil, Switzerland

Hier öffnen  
Ouvrir ici  
Aprire qui  
Open here



Test négatif

Test positif

# Tests immunologiques

- Anticorps monoclonaux pour hémoglobine
- Spécifique du sang humain
- L' hémoglobine est métabolisée par le tractus digestif (bon test pour le côlon)
- Test simple!

# Hexagon OBTI



résultats clairs

Bonne qualité du test  
Résultat négatif

Simple et hygiénique



Bonne qualité du test  
Résultat positif

# RSOF et recherche de néo invasif

	<b>1998</b> Hémocult Gaïac*	<b>2004</b> Hémocult Gaïac**	<b>2004</b> DNA Stuhl-test**	<b>2005</b> Immuno-test‡
<b>sensibilité</b>	<b>~50%</b>	<b>13%</b>	<b>52%</b>	<b>66%</b>
<b>spécificité</b>	<b>~97%</b>	<b>95,2%</b>	<b>96,4%</b>	<b>96%</b>
<b>VPP</b>	<b>~5-10%</b>	<b>2%</b>	<b>6%</b>	<b>4,2%</b>

*\*Towler, BMJ 1998; 317: 559*

*\*Simon, NEJM 1998; 338: 1151*

*\*\*Imperiale, NEJM 2004; 351: 2704*

*‡Morikawa, GE 2005; 129: 422*



- Soit contrôle médical, soit dépistage annuel ou tous les 2 ans, par test de sang occulte, 30 années de suivi
- décès de 70,9% des participants, dont 2,2% (732) attribués au cancer colorectal
  - · 1,8% dans le groupe annuel de dépistage,
  - · 2,2% dans le groupe biennal de dépistage,
  - · 2,7% dans le groupe contrôle.
  - · **Dépistage réduit mortalité liée au CCR respectivement de 22 à 32%.**



- Suivi 22 ans
- 1'815 cas de CCR et 474 décès
- Incidence du CCR réduite
  - de 43% après polypectomie,
  - de 40% après sigmoïdoscopie négative
  - et de 56% après coloscopie négative.
- Coloscopie réduit de 15% le risque de décès à 22 ans
- Une seule coloscopie négative réduit incidence des CCR pendant les 15 années suivantes.

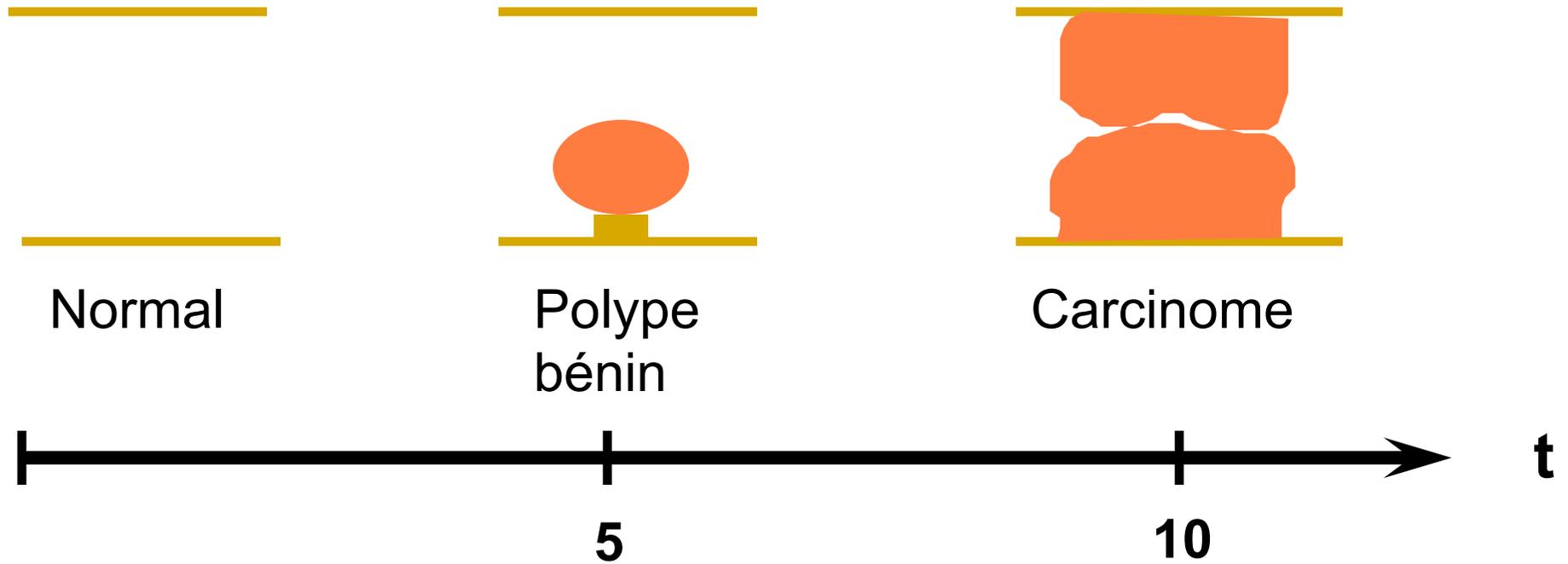


Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

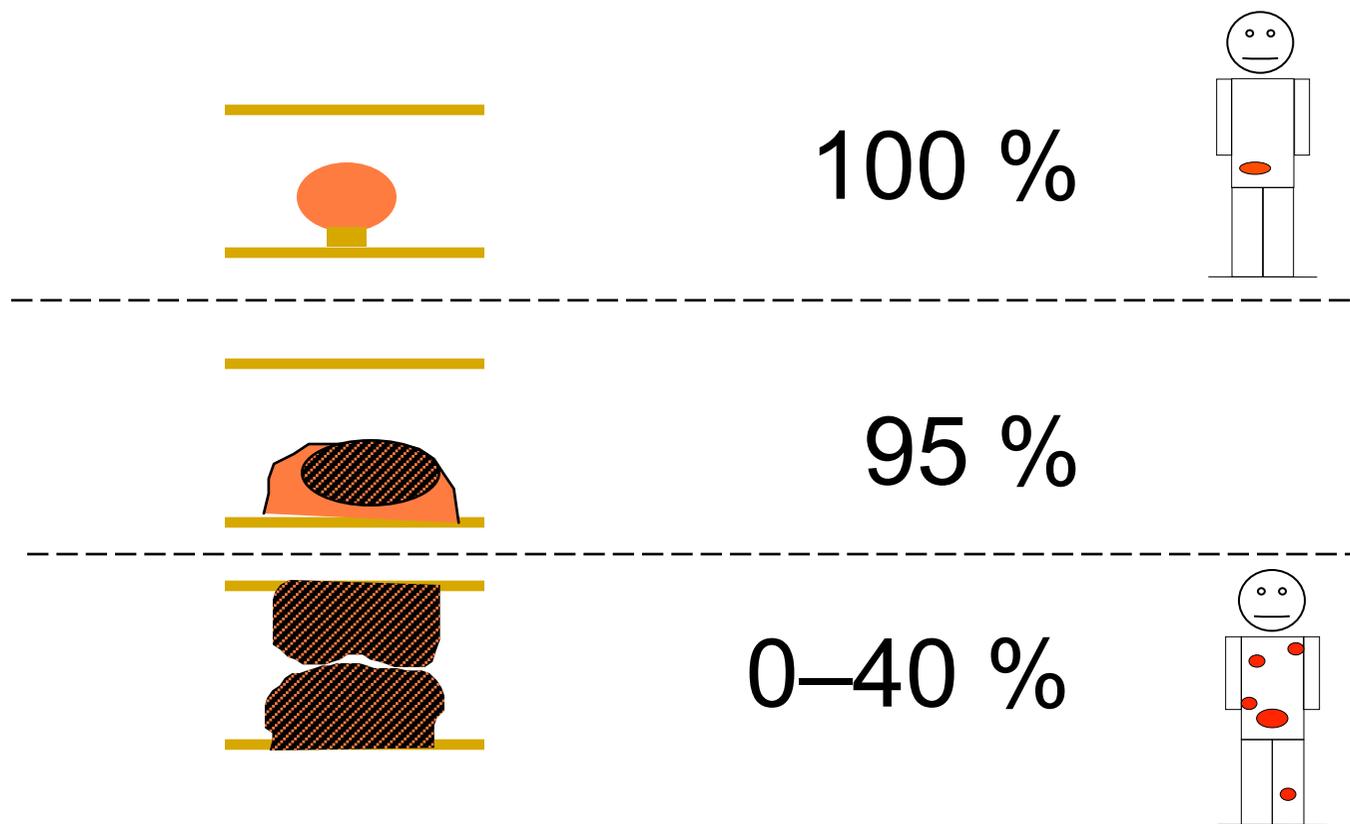
1 juillet 2013: prise en charge de la coloscopie de dépistage

Toutefois, pas de politique de dépistage systématique

# Développement du cancer colorectal



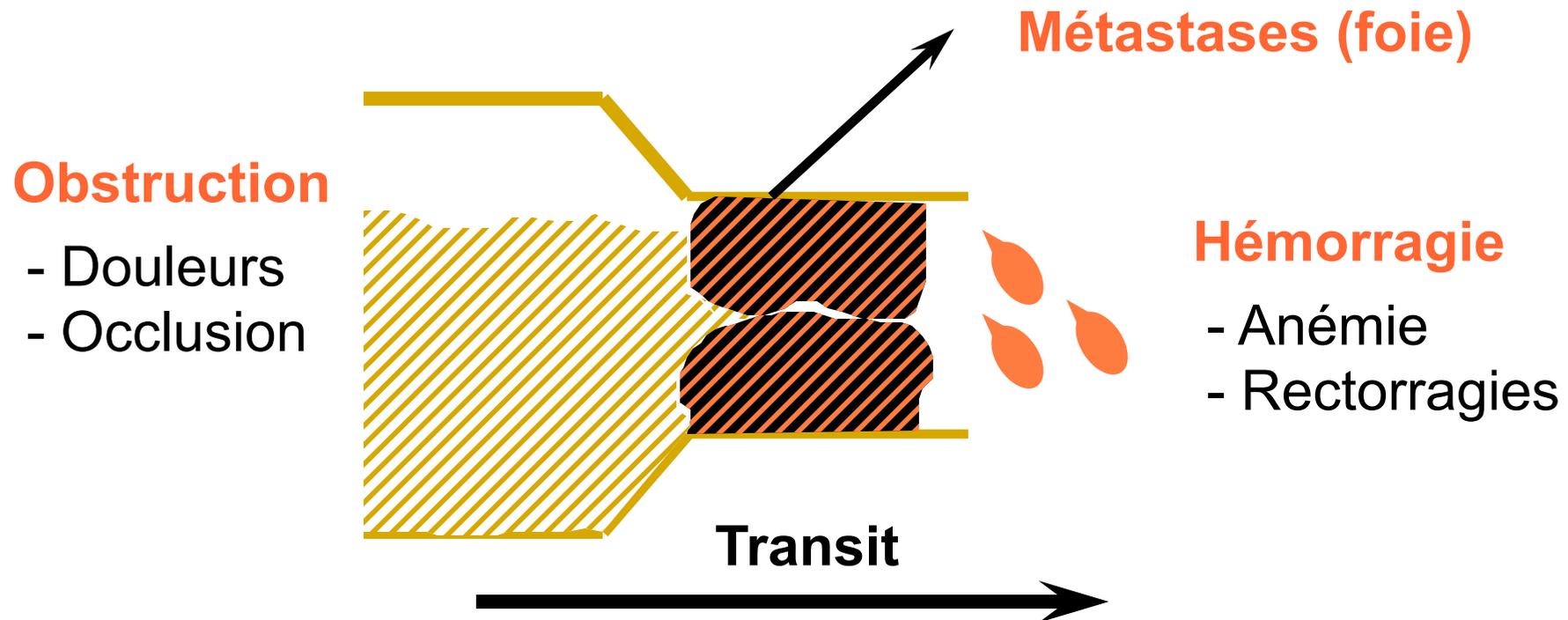
# Survie à 5 ans



# CLINIQUE

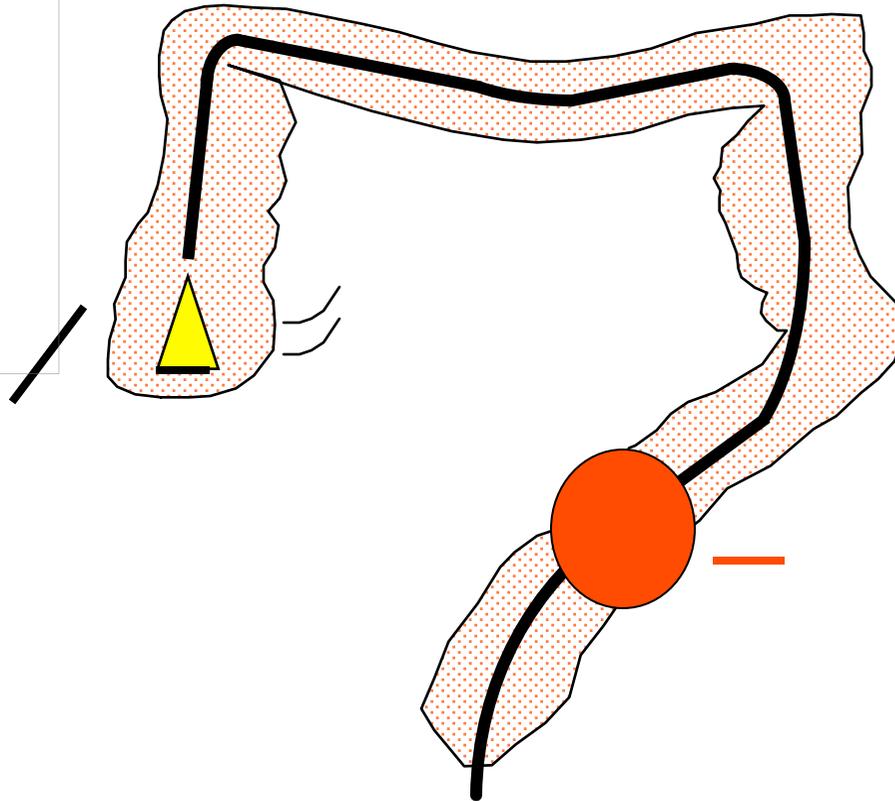
# Symptômes du cancer colorectal

Symptômes généraux: fatigue, perte de poids



# Diagnostic: coloscopie

✘ Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.



✘ Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.

# Coloscope



# Mortalité du cancer colorectal

**50 %**

# Critères de qualité de la coloscopie

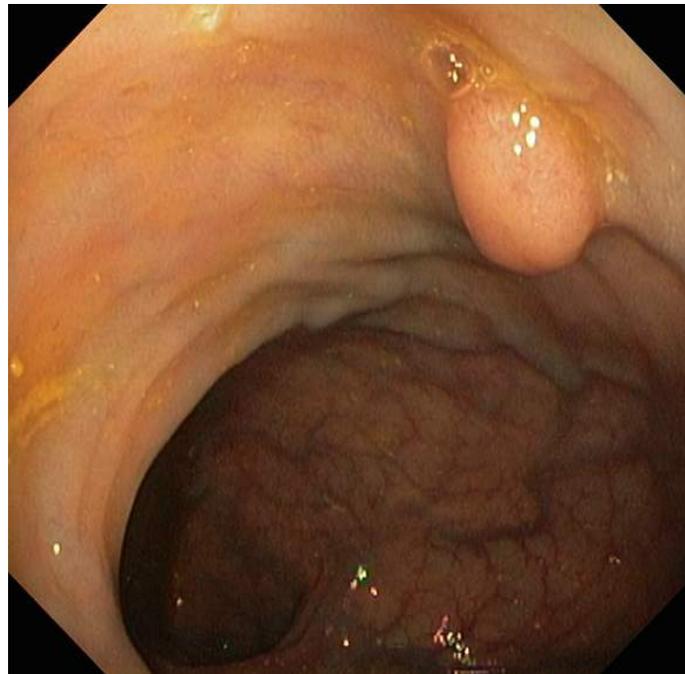
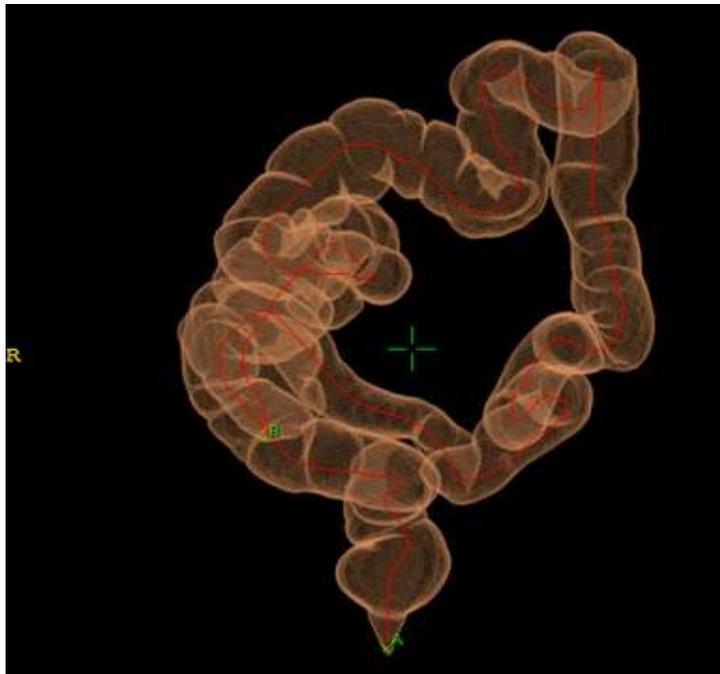
## Résultats de la taskforce ASGE-ACG en 2006

**Table 4.** Summary of Proposed Quality Indicators for Colonoscopy\*

Quality indicator	Grade of Recommendation
1. Appropriate indication	1C +
2. Informed consent is obtained, including specific discussion of risks associated with colonoscopy	3
3. Use of recommended postpolypectomy and postcancer resection surveillance intervals	1A
4. Use of recommended ulcerative colitis/Crohn's disease surveillance intervals	2C
5. Documentation in the procedure note of the quality of the preparation	2C
6. Cecal intubation rates (visualization of the cecum by notation of landmarks and photo documentation of landmarks should be present in every procedure)	1C
7. Detection of adenomas in asymptomatic individuals (screening)	1C
8. Withdrawal time: mean withdrawal time should be >6 minutes in colonoscopies with normal results performed in patients with intact anatomy	2C
9. Biopsy specimens obtained in patients with chronic diarrhea	2C
10. Number and distribution of biopsy samples in ulcerative colitis and Crohn's colitis surveillance. Goal: 4 per 10-cm section of involved colon or approximately 32 specimens per case of pancolitis	1C
11. Mucosally based pedunculated polyps and sessile polyps < 2 cm in size should be endoscopically resected or documentation of unresectability obtained	3
12. Incidence of perforation by procedure type (all indications vs screening) is measured	2C
13. Incidence of postpolypectomy bleeding is measured	2C
14. Postpolypectomy bleeding managed nonoperatively	1C

# Indicateurs de qualité de la coloscopie

- ✓ Excellente technique pour voir la muqueuse
- ✓ Identification et résection de polypes
- ✓ Réduction de l'incidence du cancer colique



**European Journal of Anaesthesiology**  
**European Society of Anaesthesiology**

*Issue: Volume 28(8) pgs. 547-610 August 2011*



INVITED COMMENTARY

**Guidelines on non-anaesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: a double-edged sword**

Christian Werner, Andrew Smith and Hugo Van Aken

SPECIAL ARTICLE

**Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a Consensus Statement of 21 European National Societies of Anaesthesia**

Azriel Perel

# Cours de formation



## SSG

- Cours annuel « propofol » (médecins/nurses)
- Cours REA tous les 2 ans (médecins/nurses)



## CHU

- 1. Introduction à la sédation et ses risques
- 2. Pharmacologie des médicaments de sédation et de réanimation
- 3. Soins : sédation et surveillance

# Qualité de l'examen

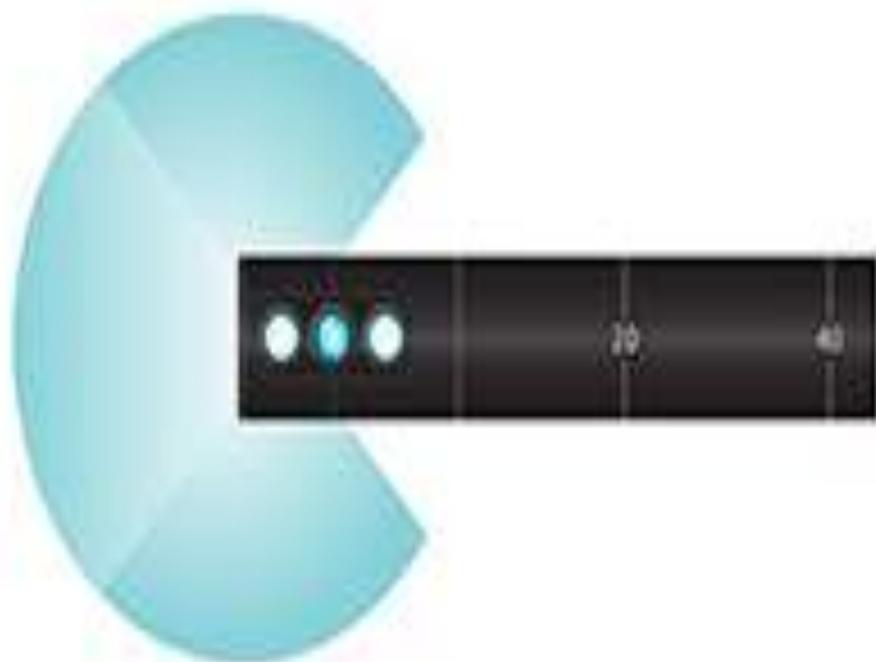
- Vision de tout le colon ( $> 95\%$ )
- Imager caecum (et iléon): valve, appendice
- ARD (Adenoma Rate Detection):
  - 25% chez les hommes  $> 50$  ans
  - 15% chez les femmes  $> 50$  ans



Traditional Endoscope  
**Limited 170° Field of View**



Fuse™ Endoscope  
**Full 330° Field of View**



# Qualité de la préparation

- Documenter la qualité de la préparation

- Excellent
- Bon
- Moyen
- Mauvais



- Scores endoscopiques ?

- Boston (Boston Bowel Preparation Scale): score 0-3
- Ottawa: score 0-4

# Score de Boston

Scores	Description
0	Côlon non préparé. Muqueuse non visualisée à cause de matières solides qui ne peuvent pas être aspirées
1	Des portions de muqueuse sont vues tandis que d'autres ne sont pas vues à cause de matières solides ou de liquide teinté
2	Résidus minimes de selles ou de liquide teinté, mais le segment est globalement bien vu
3	Muqueuse parfaitement bien vue, sans aucun résidu

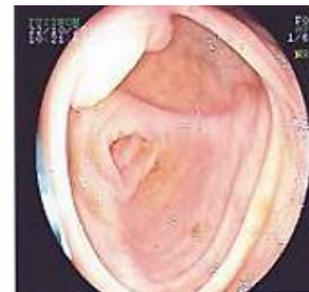
Le score de 0 à 3 s'applique à chaque segment colique : côlon droit, côlon transverse incluant les angles droit et gauche, côlon gauche. Le score global, somme des scores des trois segments, varie de 0 à 9.



Côlon gauche  
Score 2



Côlon transverse  
Score 1



Côlon droit  
Score 3

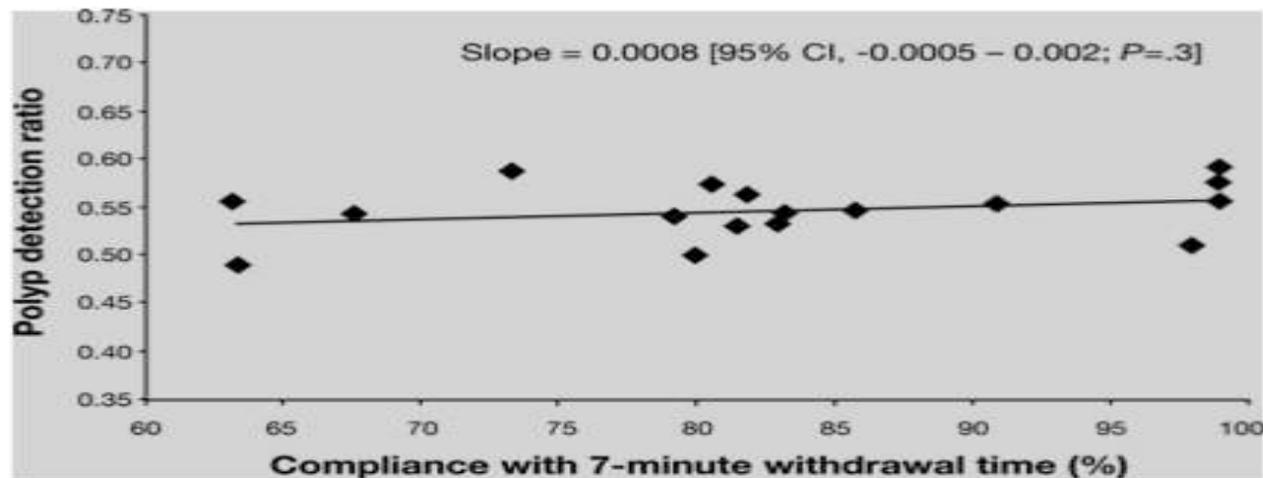
Total Score 6 : Préparation insuffisante

# Impact d'une mauvaise préparation colique

- préparation insuffisante dans **25%** des cas
- préparation insuffisante augmente:
  - lésions manquées
  - Temps d'examen et risques de complications
  - Insatisfaction patient
  - Difficulté d'implémentation des programmes de dépistage
  - Coût de la santé:
    - **coloscopies répétées = 20'000/an** selon enquête SFED 2006 (2j)
    - coûts indirects des lésions manquées

# Temps de retrait de l'endoscope

Relation linéaire avec le taux de polypes détectés



*Sawhney et al. Gastroenterology 2008;135:1892-8*

# Nouvelles méthodes ?

Problème d'adhérence à l'endoscopie

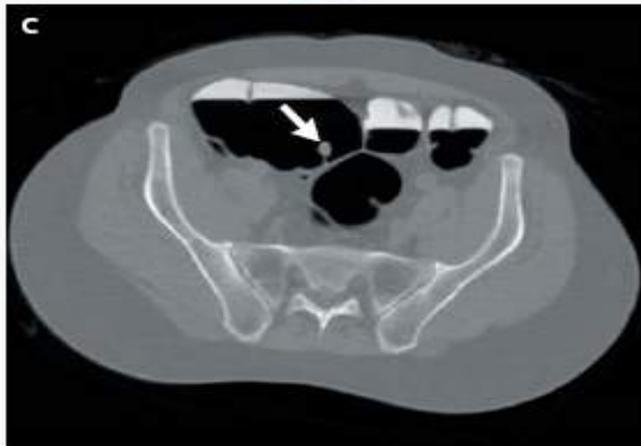
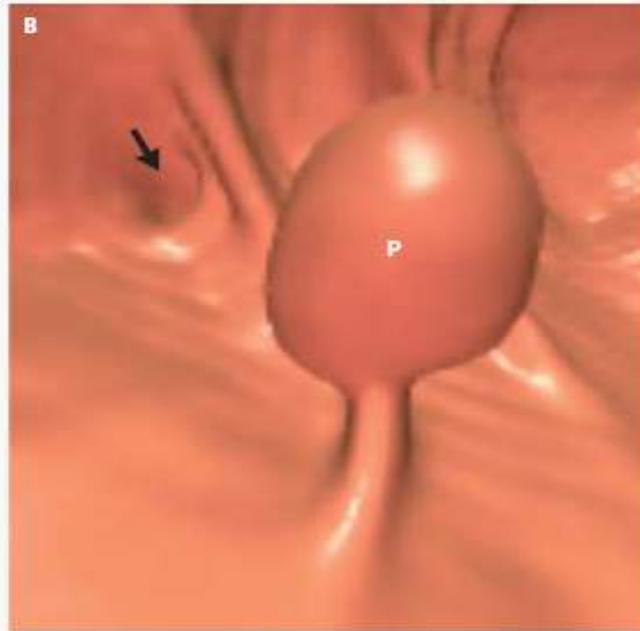
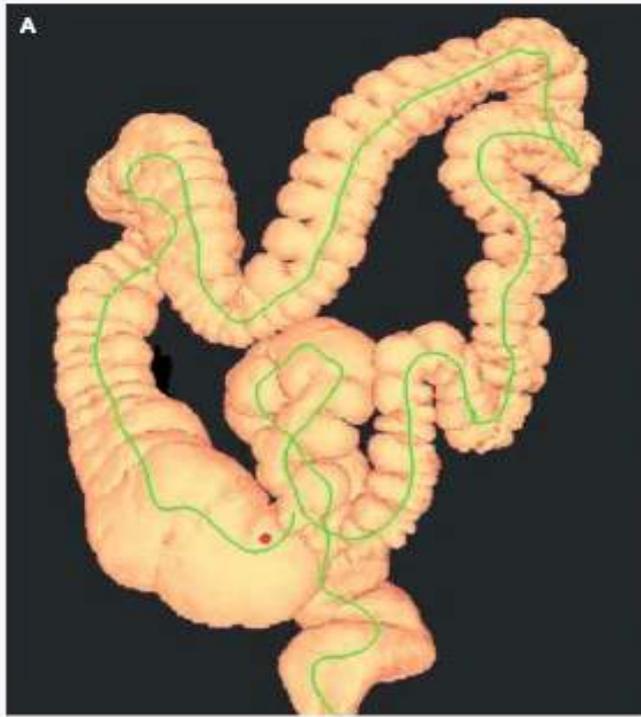


Intérêt financier majeur...

Concerne 136 millions de personnes dans la CE

- Colo CT
- DNA fécal
- Capsule colique
- Marqueurs sériques ?

# COLOSCOPIE VIRTUELLE OU COLO CT



# Colo-CT

- Bonne sensibilité (90%) et spécificité lésions >10mm

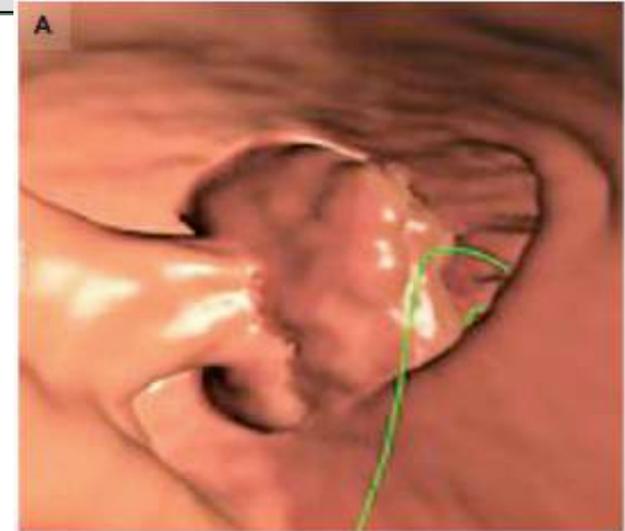
Johnson et al, NEJM 2008

- Inconvénients

Lésions <10mm?, planes?

Irradiation (1x/5 an?)

Incidentalomes (6-24%)



# Missed polyps

## Coloscopie optique

<b>Adenomas &gt; 1 cm</b>	<b>0%-6%</b>
Adenomas 6-9 mm	12%-13%
Diminutive polyps < 5 mm	15%-27%

Hixson et a. J Natl Cancer 1991

## Coloscopie CT

<b>Polyps &lt; 1 cm</b>	<b>12%-17%</b>
-------------------------	----------------

Pickhardt et a. Ann Intern Med 2004

# DNA fécal

- Première génération tests

Sensibilité CCR 51% et adénomes avancés 18%

Imperiale et al NEJM 2004

- 2ème génération tests

Sensibilité >80% et adénomes avancés 70%

Allison et al JNCI, Itzkowitz et al CGH 2007

Performance des tests encore incertaine

Pas d'évaluation dans population dépistage

Coût élevé

Tests positifs, mais coloscopie négatifs? Intervalle de surveillance?

# Analyse sanguine comme test de dépistage du cancer colorectal ?

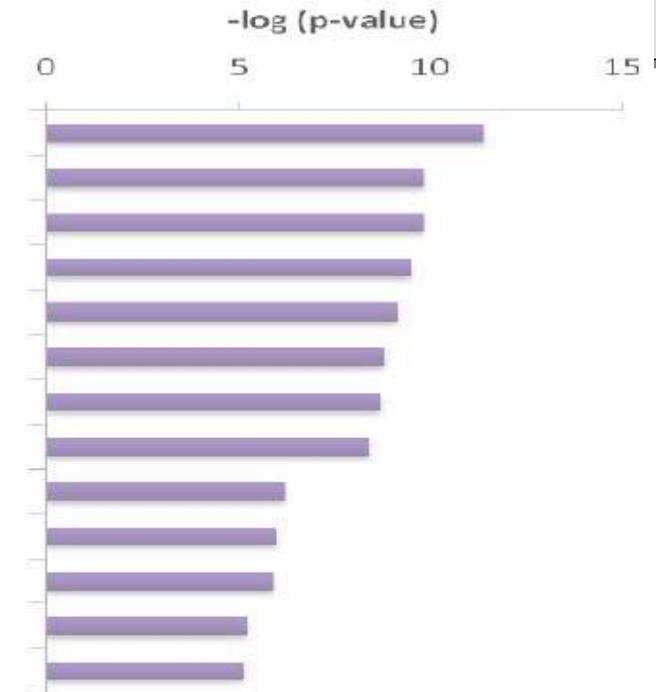
## Le Saint Graal ?





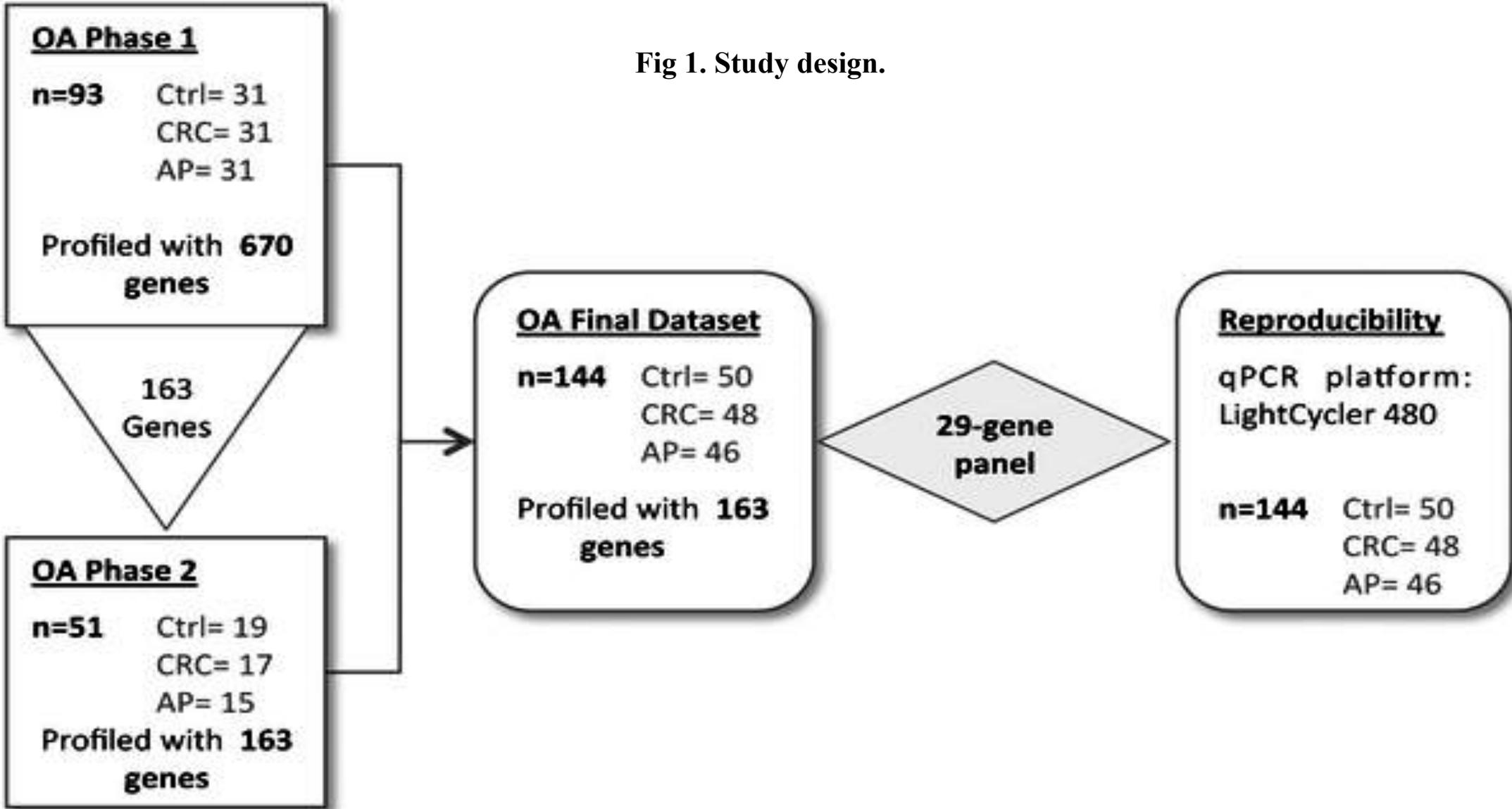
# COLOX (Diagnoplex)

**Cellular Movement**  
**Cell-To-Cell Signaling and Interaction**  
**Tissue and cellular Development**  
**Cancer**  
**Hematopoiesis**  
**Cellular Growth and Proliferation**  
**Hematological & Inflammatory Diseases**  
**Cell Cycle & Cell Death**  
**Immunological Disease**  
**DNA Replication, Recomb. and Repair**  
**Gastrointestinal Disease**  
**Inflammatory Response**  
**Cell Morphology**



- 179 patients
- 60 biomarqueurs

Fig 1. Study design.



Ciarloni L, Hosseini S, Monnier-Benoit S, Imaizumi N, Dorta G, et al. (2015) Discovery of a 29-Gene Panel in Peripheral Blood Mononuclear Cells for the Detection of Colorectal Cancer and Adenomas Using High Throughput Real-Time PCR. PLoS ONE 10(4): e0123904. doi:10.1371/journal.pone.0123904

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0123904>



# COLOX

- Algorithmes développés sur
  - 75 contrôles,
  - 61 large polypes  $\geq 1$  cm
  - 45 cancer colorectal
  - Puis validés sur
    - 74 contrôles,
    - 42 larges polypes
    - 52 cancer colo rectal (23 stages I-II)
    - 245 cas avec autres pathologies coliques non tumorales



# COLOX (Diagnoplex)

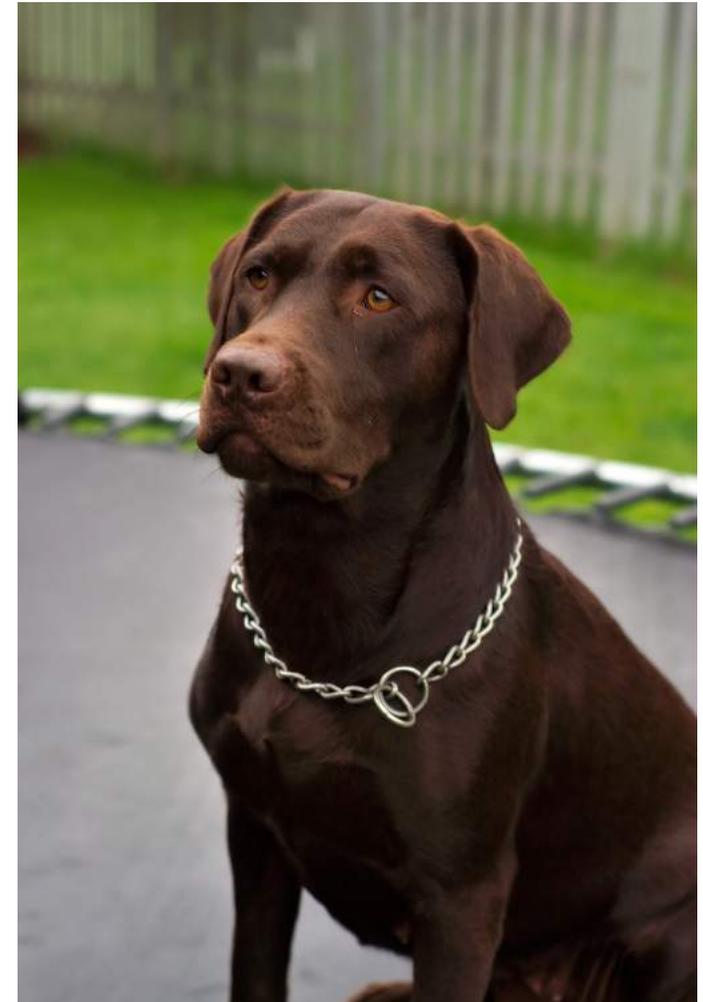
- Colox mesure la combinaison du profil de 29 gènes des cellules mononuclées et la concentration de 2 marqueurs tumoraux (CEA et CYFRA21-2)
- Colox a détecté 78% des patients avec CCR
- Colox a détecté 52% des patients avec polype adénomateux



# COLOX (Diagnoplex)

- Colox mesure la combinaison du profil de 29 gènes des cellules mononuclées et la concentration de 2 marqueurs tumoraux (CEA et
- Colox a détecté 78% des patients avec CCR
- Colox a détecté 52% des patients avec polype adénomateux

# FUTUR



	Air expiré	Watery stools
Sensibilité	91%	97%
Spécificité	99%	99%

Sonoda et al. Gut 2012

# Recommendations 2010

	US Preventive Task Force 55 à 75 ans	American Cancer Society US Multi-Society Task force American College of Radiol
<b>RSOF</b>	1x/an	1x/an
<b>Sigmoidoscopie</b>	1x/5 ans + RSOF 1x/3 ans	1x/5ans
<b>Coloscopie</b>	1x/10 ans	1x/10 ans
<b>Lavement baryté</b>	Pas recommandé	1x/5 ans
<b>Colo-CT</b>	Pas recommandé	1x/5ans
<b>DNA fécal</b>	Pas recommandé	Recommandé (intervalle incertain)

# CONCLUSIONS N° 1

- Les tests validés restent la RSOF et l'endoscopie
- L'observance reste le problème principal du dépistage.
- Biomarqueurs sériques prometteurs ?

