

# Dépistage du cancer colorectal



# Problème de santé publique

- Fréquent : (Amérique Nord; Europe de l'ouest; Japon ; Australie)
- Grave : Mortalité élevée

Chiffres alarmants .....

1 million de Nx cas / an  
500 000 Dc / an  
50 % de survie à 5ans



Airbus de 300 places qui  
s'écrase chaque semaine



# Pourtant .....

**GUERI**  
=  
Diagnostic et Traitement  
précoce

**CCR**

**PREVENU**  
=  
Dépistage Traitement  
de l'adénome



# Rationnel

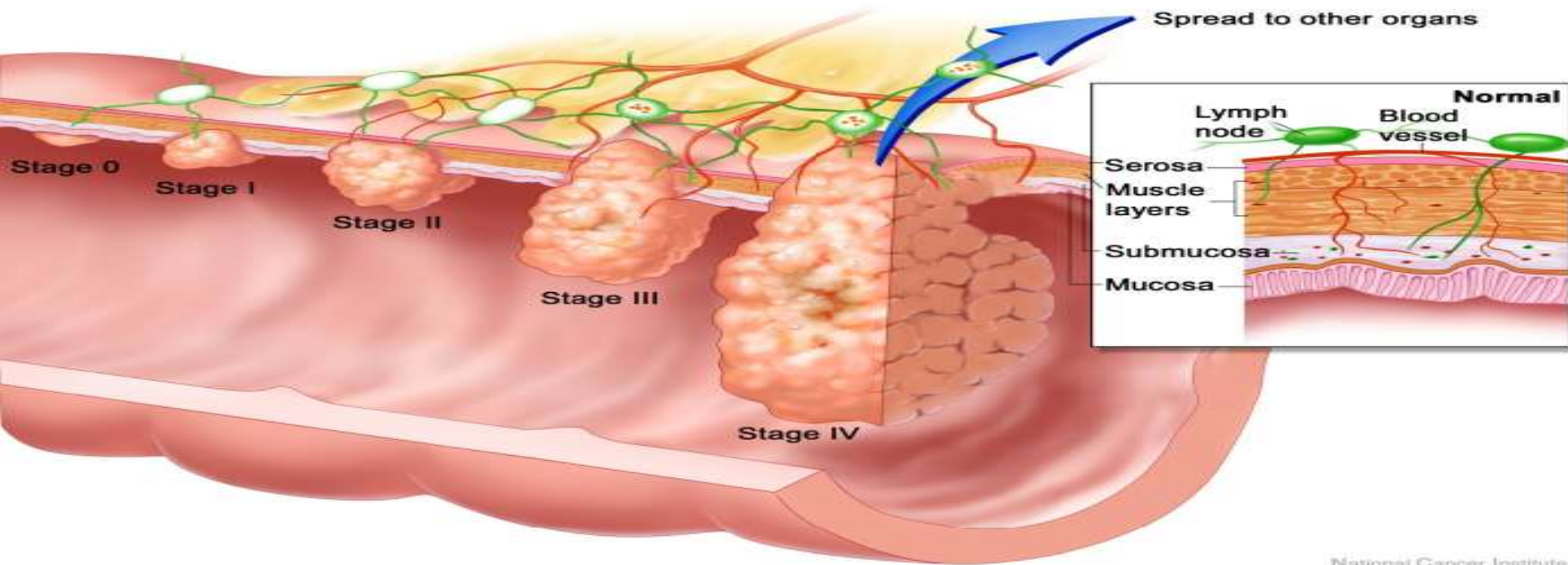
## 1- Histoire Naturelle connue



***Adénome = Lésion précancéreuse***

# Rationnel

## 2- Survie liée au stade de la maladie



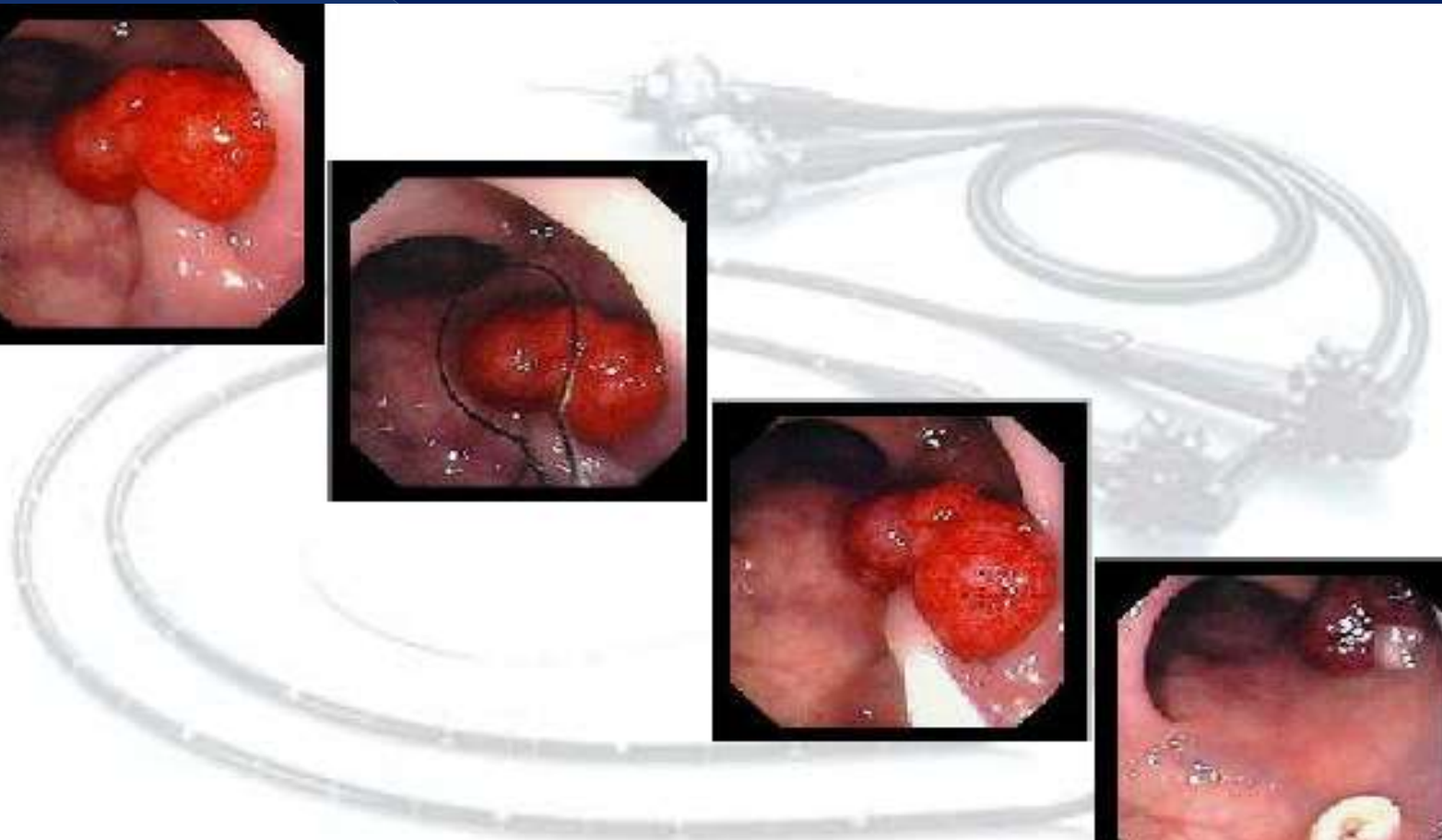
National Cancer Institute

	Extension	Survie relative à 5 ans
Stade I	Paroi jusqu'à la musculuse	94%
Stade II	Paroi au-delà de la musculuse, organe adjacent	80%
Stade III	Ganglions envahis	47%
Stade IV	Métastases viscérales	5%

Source : Francim 2007 (étude portant sur 1708 cas diagnostiqués en 1990 venant de 7 registres)

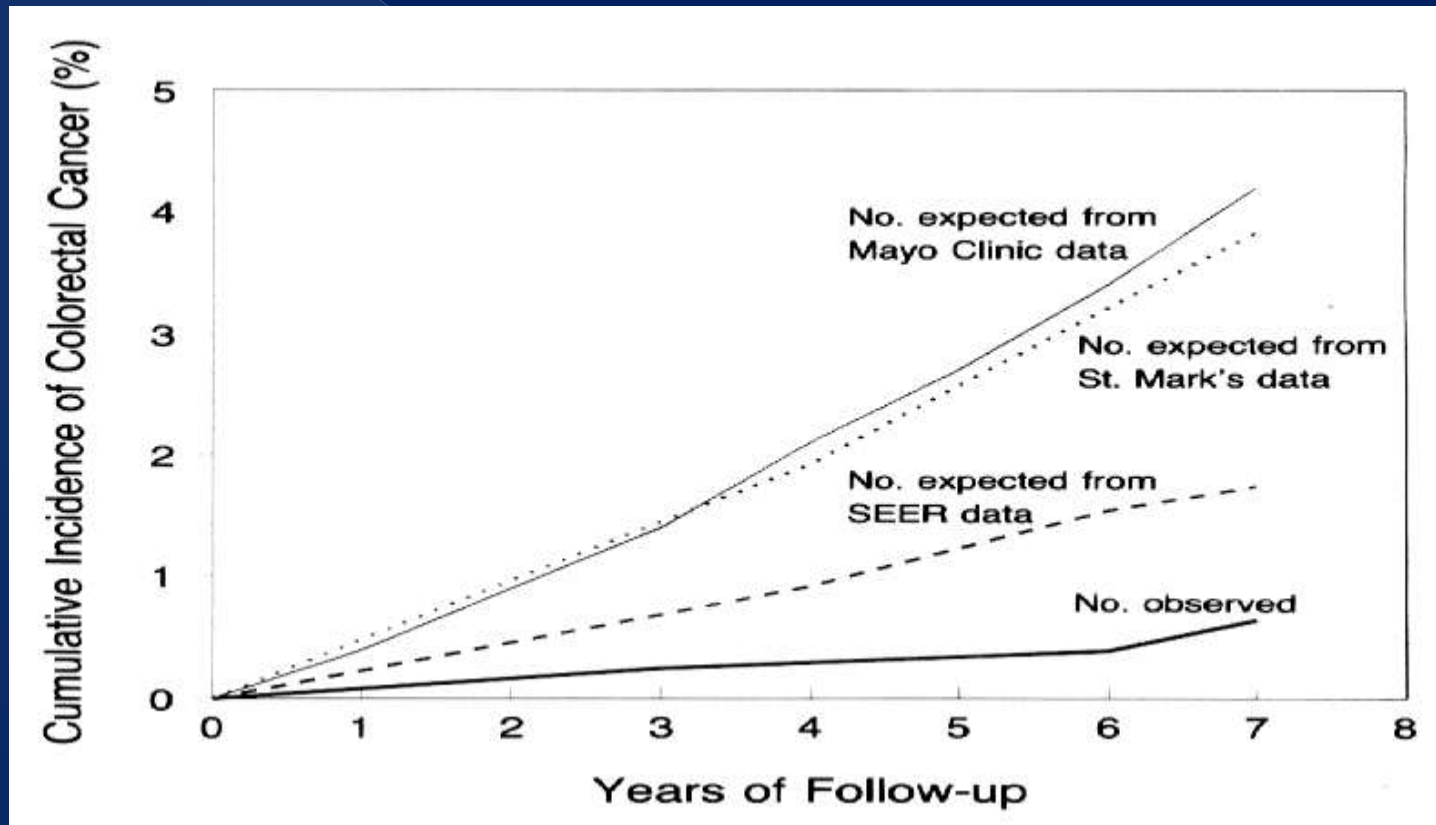
# Rationnel

3 - Coloscopie = Outil Diagnostic et Thérapeutique



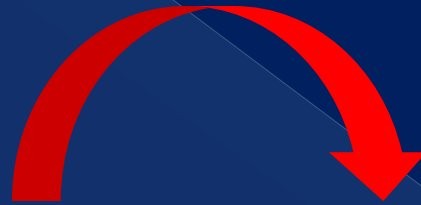
# Rationnel

4 - Polypectomie réduit le risque de CCR : 76-90%



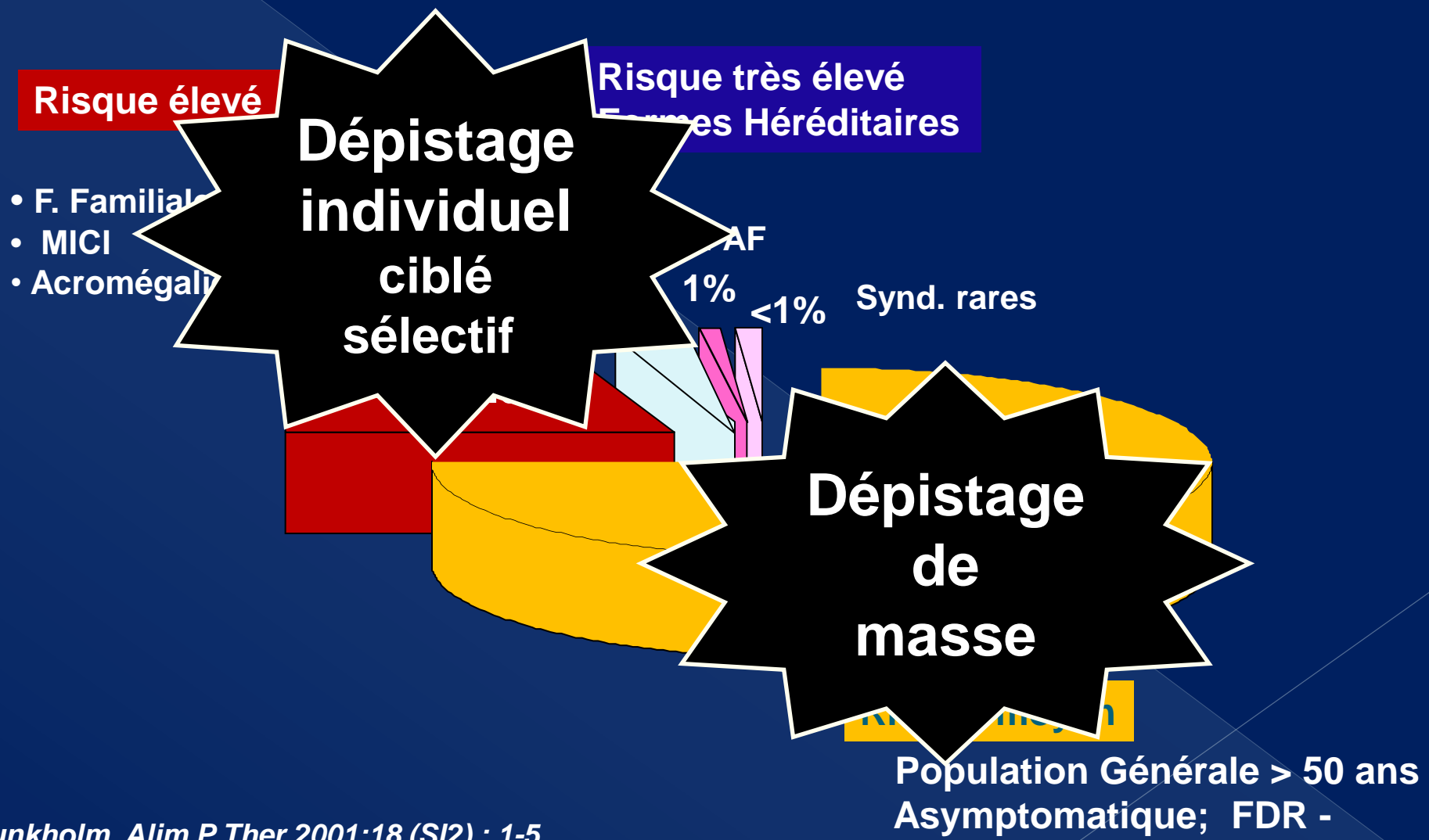
# Objectifs du dépistage

Détection et traitement de l'adénome / Cancer  
au stade précoce



Réduction de l'incidence du Cancer colorectal  
Réduction de la mortalité

# Populations à Risques de CCR



Munkholm Alim P Ther 2001;18 (SI2) : 1-5  
Burt Gastroenterol 2000;119 :837-853

# *Dépistage de masse*

## *- Modalités -*

# Deux étapes +++++

## Test de sélection

- Recherche de sang occulte dans les selles
- Rectosigmoidoscopie
- Lavement baryté
- Nouvelles techniques

≠  
Sen. Spf  
Sécurité  
Coût

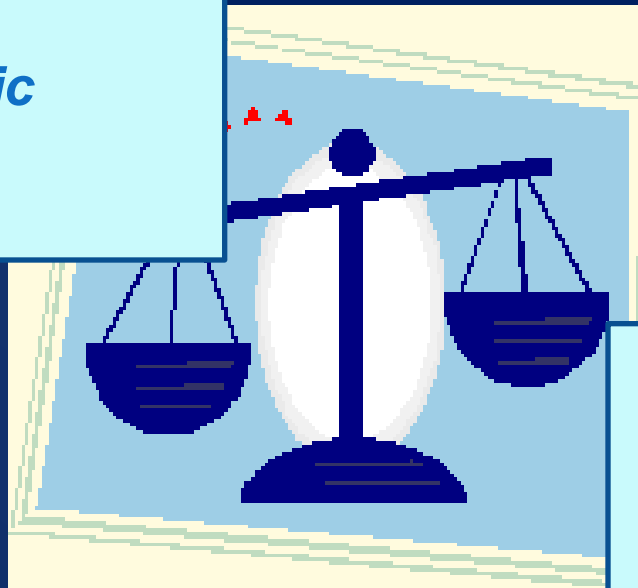
## Test Diagnostic

- Coloscopie

## Test Idéal



- Simple
- Acceptable
- Sans danger
- Peu onéreux
- Efficace



- Coût élevé
- Complications
- Cancers intervallaires
- Compliance
- Nbre d'opérateur

## Inconvénients



## Une étape

Test diagnostic  
et thérapeutique

Coloscopie d'emblée à  
partir de 50 ans  
USA - RFA

# Recherche d'un saignement occulte dans les selles

## Hémoglobine

```
graph TD; H[Hémoglobine] --> Heme[Hème]; H --> Globin[Globine]; Heme --> Gaiac[Test au Gaïac: Hemocult II]; Globin --> FIT[Test Immunologique: FIT];
```

Hème

Globine

### *Test au Gaïac: Hemocult II*

- Détecte la présence de peroxydase
- Non spécifique de l'Hb Humaine
- Interférence: Viande, fruits, légumes, AINS, Vc, Fer
- Détecte le sang (Estomac, IG, Colon)

### *Test Immunologique: FIT*

- Ac anti-globine
- Spécifique de l'Hb Humaine
- Détecte le sang provenant du colon

# Hemoccult II

« Méthode de référence »

2 prélèvements sur 3 jours consécutifs

- Taux de positivité = 2 %
- Spécificité « Cancer » : 98% ++++
- Sensibilité « Cancer » = 40%

## *Inconvénients :*

- *Non spécifique à Hb Humaine*
- *Lecture manuelle ( opérateur dépend.)*
- *Régime alimentaire*
- *Manipulation des selles ( 3 fois)*



# Test immunologique des selles: FIT

- Technique simple
- Pas de restriction alimentaire
- Lecture automatisée
- Résultat quantitatif : concentration Hb (selles)
- Cut off de positivité ajustable selon l'objectif fixé

## Test Magstream 1000\*

**Seuil**  
**20 ng /ml**

- Taux de positivité = 5,6 %
- Sensibilité «Cancer» : 65,8 %\*
- Spécificité «Cancer» : 94,6% \*



↑ Faux positifs augmente  
↑ Nbre coloscopies inutiles

\* Morikawa .T 2005



# FIT : Performances

Fecal Hb ng/ml	CANCER		CANCER + ADVANCED ADENOMA	
	Sen %	Spc %	Sen %	Spc %
50	100	84,4	72,5	88,6
<b>75</b>	<b>94,1</b>	<b>87,5</b>	<b>67</b>	<b>91,4</b>
100	88,2	89,7	61,5	93,4
125	82,4	91,5	53,8	94,6
150	82,4	91,9	53,8	95

Cut off = 75 ng / ml



Equilibre entre sensibilité et spécificité

# FIT Vs Hémoccult II

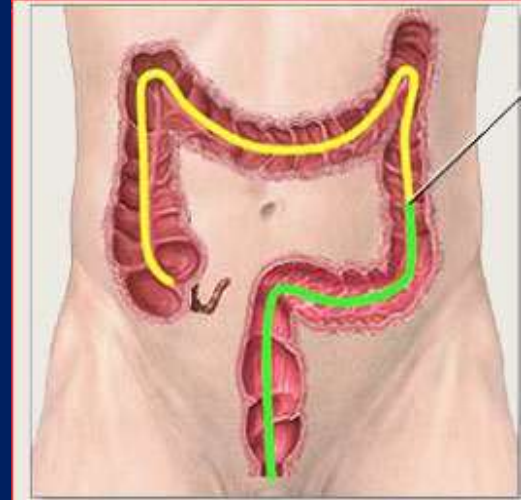
Etude randomisée : 20 623 Pts ( 50 - 75 ans)

	Hemoccult II	FIT ( O- Sensor) 100ng/ml	Stat.
Taux de participation	46,9 %	59,6 % <b>(+12%)</b>	p <0,01
Taux de positivité	2,4 %	5,5 % <b>(+3,1)</b>	p < 0,01
Nbre de Coloscopies	103	280 <b>(x 2,7)</b>	
Nbre (Cancer + Ad Avancés)	11+48	24 +121 <b>(x 2 ; x 2,5)</b>	p<0,05
VPP	55,3 %	51,8 %	NS
Spécificité	99 %	97 ,8 % <b>(-1,3)</b>	p <0,01

# Recto sigmoidoscopie



- Test positif : 20 %
- Sensibilité : 60 -70 % (Cancer / Ad. avancés)

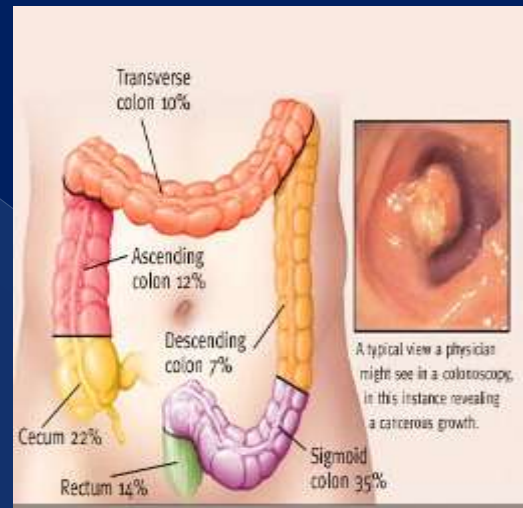


## Cependant ....

50 % lésions proximales avancées



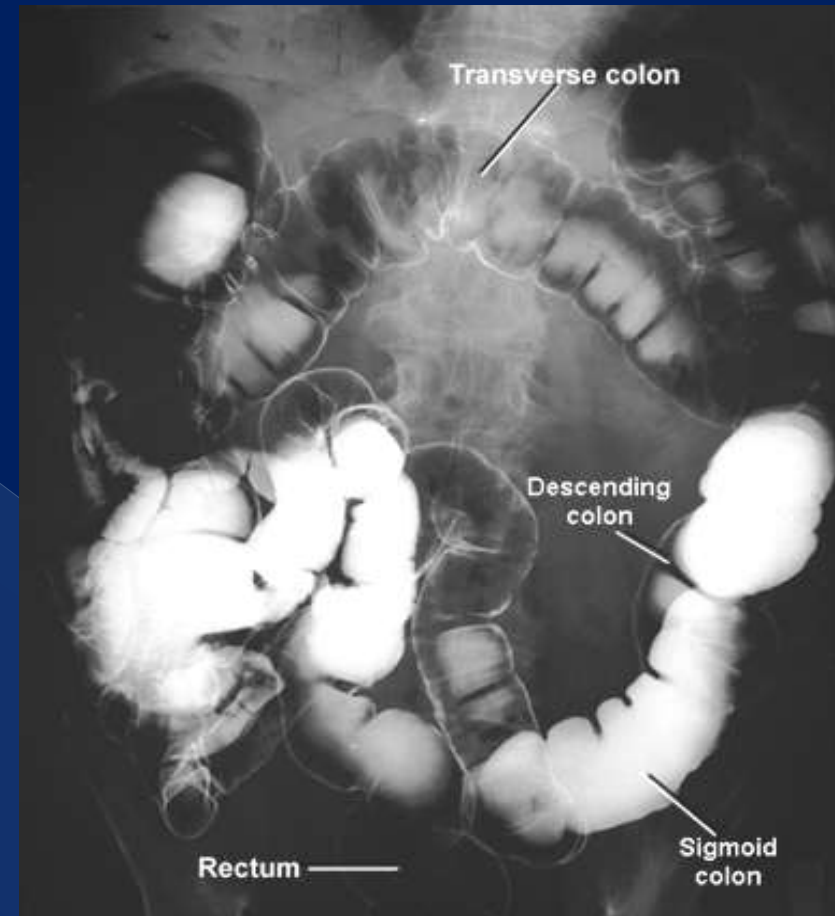
Sigmoidoscopie normale



# Lavement Baryté « double contraste »

Explore tout le colon  
Moindre coût

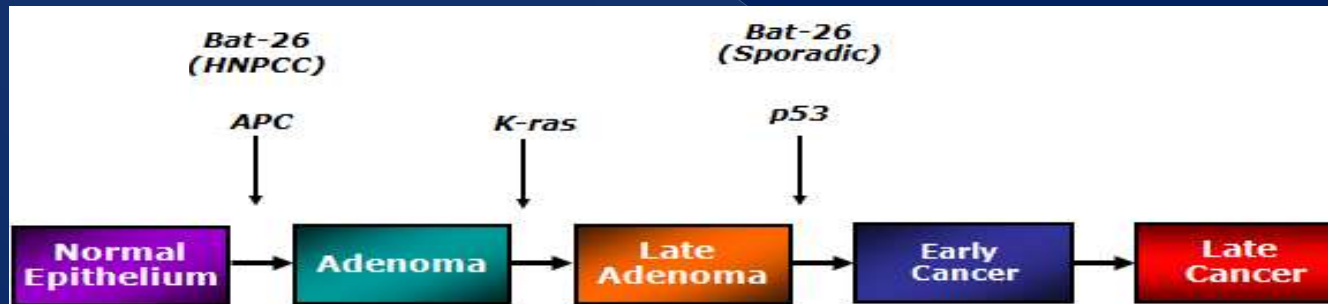
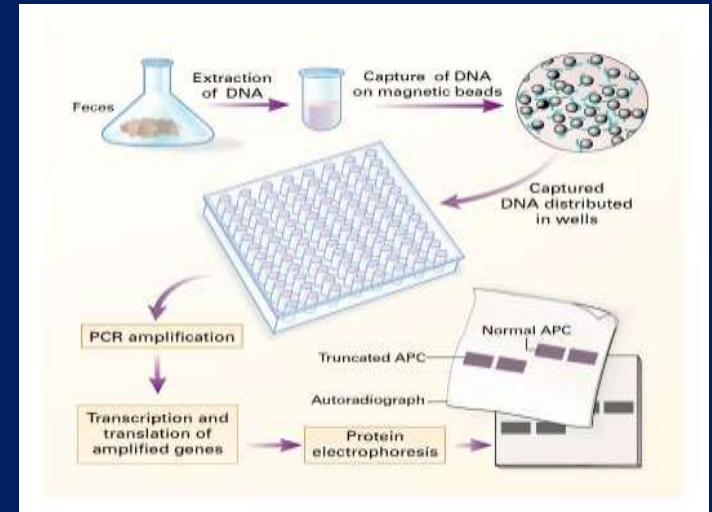
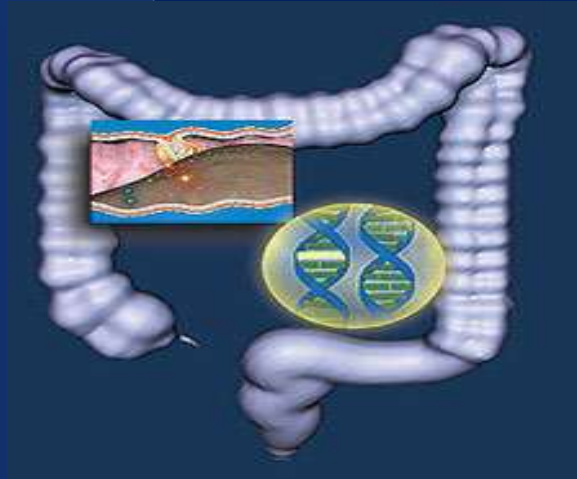
- Sensibilité : Faible  
**Polype > 1cm : 48 %**  
Cancer : 85% - 97%.
- Spécificité : Faible
- Faux positifs +++



*Mayo Clin Proc 1999;74:1207-13  
N Engl J Med 2000;342:1766-72  
Gastroenterology 1997;112:17-23.*

*Nouvelles techniques  
en cours d'évaluation*

# DNA Tumoral dans les selles



## Fecal Multi-target DNA- based assay Panel

Version 1: *K-ras, APC, p53, BAT-26, Long DNA*

Version 1.1: *PreGen Plus +++*

Version 2: *DIA + Vimentin / Vimentin*

# Test DNA Tumoral dans les selles

## Performances

	Sensibilité	Spécificité
Imperiale (Ver 1) NEJM 2004	51,6 % (12,9% Hemoccult)	94 % ( 95,2 % Hemoccult)
Whitney (Ver 1.1) J Mol Diag 2004	70%	94 %
Itzkowitz (Ver 2) Clin Gastro. Hepatol 2007	87, 5%	82%

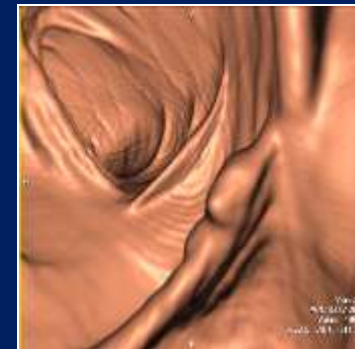
- A quel rythme répéter le test ?
- Que faire si test positif et coloscopie normale?

# Coloscopie virtuelle

- Scanner multibarettes 16 – 64
- Analyse du relief muqueux en 2D et 3D
- Analyse des organes péri coliques
- Préparation colique et marquage  
« tagging » des selles ( baryte) +++
- Insufflation colique : CO2
- Temps de lecture > 30 mn
- Pas de sédation



# Coloscopie virtuelle



**CCR : Sensibilité et spécificité : 100% (1)**

**Polypes: Hétérogénéité +++ (2)**

	Sensibilité	Spécificité
< 6 mm	48 %	91 %
6 - 9 mm	70 - 86 %	93 %
> 9 mm	85 - 93%	97 %

CO > CV

CO ≈ CV

CO=CV

# Coloscopie thérapeutique : A qui ?

## Attitude consensuelle US

Polypes $\geq$ 10 mm	Risque significatif	<b>Coloscopie + Polypectomie Immédiate</b>
Polypes 6- 9 mm	Risque intermédiaire DHG: 2-7% C. Invasif <1%*	<b>Pas de consensus :</b> <b>1/ Coloscopie + Polypectomie</b> <b>2/ « Watch en wait »</b> <b>CV / 3ans</b>
Polype < 5 mm ou Pas de Polype	Risque Négligeable (0,2%)	<b>CV / 5 ans</b>

### Questions non résolues

- ⊗ Taille seuil pour la Polypectomie ?
- ⊗ Rythme de surveillance ?
- ⊗ Variabilité inter-observateur ?
- ⊗ Faut-il négliger petits polypes ?
- ⊗ Polypes plans (Sensibilité très faibles)
- ⊗ Lésions extra-coliques?



**Etudes en cours**  
**USA, Europe ,**  
**France**

*Pickhardt Radiology 2006*  
*Kim NEJM 2007*  
*ACS 2008*

# Videocapsule endoscopique



- Technique non invasive ,simple , mais coûteuse
- Exploration de l'ensemble du colon
- 4 études Multicentriques : intérêt détection des polypes > 5mm

- Premiers résultats encourageants  
- Nécessité d'études de populations

*Eliakim Endoscopy 2006*  
*Deviere UEGW 2007*  
*Lewis non publiée*  
*Deviere AGA 2006*

# Guidelines dépistage de Masse Europe – France <sup>(1)</sup>

Sujets ( 50-75 ans)  
Asymptomatiques  
FDR –

Hemocult  
tous les 2ans

+

Coloscopie

Coloscopie Virtuelle  
si Coloscopie :

- *Incomplète*,
- *Contre-indiquée*
- *Refus du patient*

Réduction  
Mortalité  
CCR  
– 17% à  
– 20 % <sup>(2)</sup>

1- RPC ANAES 2004

2 – Towler Cochrane Database Syst Rev 2000 (2) : CD001216

# US Guidelines 2008

*American Cancer Society ; US Multi-Society Task Force on CRC ,  
American College of Radiology*

## Test that detect Adenomatous Polyps and Cancer

- Flexible sigmoidoscopy every 5 years or,
- Colonoscopy every 10 years or,
- Double Contrast Barium enema every 5 years , or
- **Computed Tomographic colonography every 5 years**

## Tests that Primarily detect Cancer

- Annual Guaiac-Based Fecal occult blood test with high test sensitivity for cancer or,
- Annual fecal immunochemical test with high test sensitivity for cancer or,
- **Stool DNA test with high sensitivity for cancer interval uncertain**

*Dépistage individuel*

## Risque élevé

- ATCD personnel d'adénome ou de CCR
- ATCD au 1<sup>er</sup> degré de CCR / Adénome >1cm
- ATCD personnel de MICI
- Acromégalie

## Risque très élevé

*Sujets appartenant à une famille atteinte de maladies héréditaires:*

- Polypose adénomateuse familiale
- HNNPC (syndrome de Lynch)
- Autres polyposes :Peutz-Jeghers,juvénile,Cowden

## Coloscopie Optimisée

*Préparation colique  
Chromoscopie ( IC)  
Magnification*

# *Dépistage et Surveillance*

## *Sujets à risque élevé*

# ATCD Personnels de polype Surveillance après Polypectomie

RPC ANAES  
2004

## POLYPE HYPERPLASIQUE

Après exérèse de polype hyperplasique  $\geq 1$  cm et/ou multiple ( $n \geq 5$ ) de siège colique et/ou siègeant sur le côlon proximal dans un contexte d'ATCD familial de polypose hyperplasique

**Coloscopie**

**5 ans /10 ans**

## ADENOMES EN DYSPLASIE DE BAS GRADE ET AVANCES

Exérèse incomplète d'un adénome en dysplasie de bas grade (catégorie 3) ou avancé de catégorie 4.1 et 4.2

**Coloscopie**

**3 ans**

Exérèse complète d'un adénome avancé, ou d'un nombre d'adénome  $\geq 3$ , ou d'un adénome chez un patient ayant un ATCD familial de CCR

**Coloscopie**

**3 ans puis  
5 /10/20 ans**

Exérèse complète d'un adénome non avancé et d'un nombre d'adénomes  $< 3$ , et absence d'ATCD familial de CCR

**Coloscopie**

**5 ans puis  
10 / 20ans**

## ADENOMES TRANSFORMES

Exérèse incomplète d'un adénome transformé de catégorie 4

**Coloscopie**

**3 mois / 3ans**

Exérèse complète d'un adénome transformé de catégorie 4

**Coloscopie**

**3 ans**

Exérèse d'un adénome transformé de catégorie 5 sans colectomie complémentaire

**Coloscopie**

**3mois / 3ans**

# ATCD personnel de CCR (après chirurgie curative)

Coloscopie pré-op.  
incomplète :



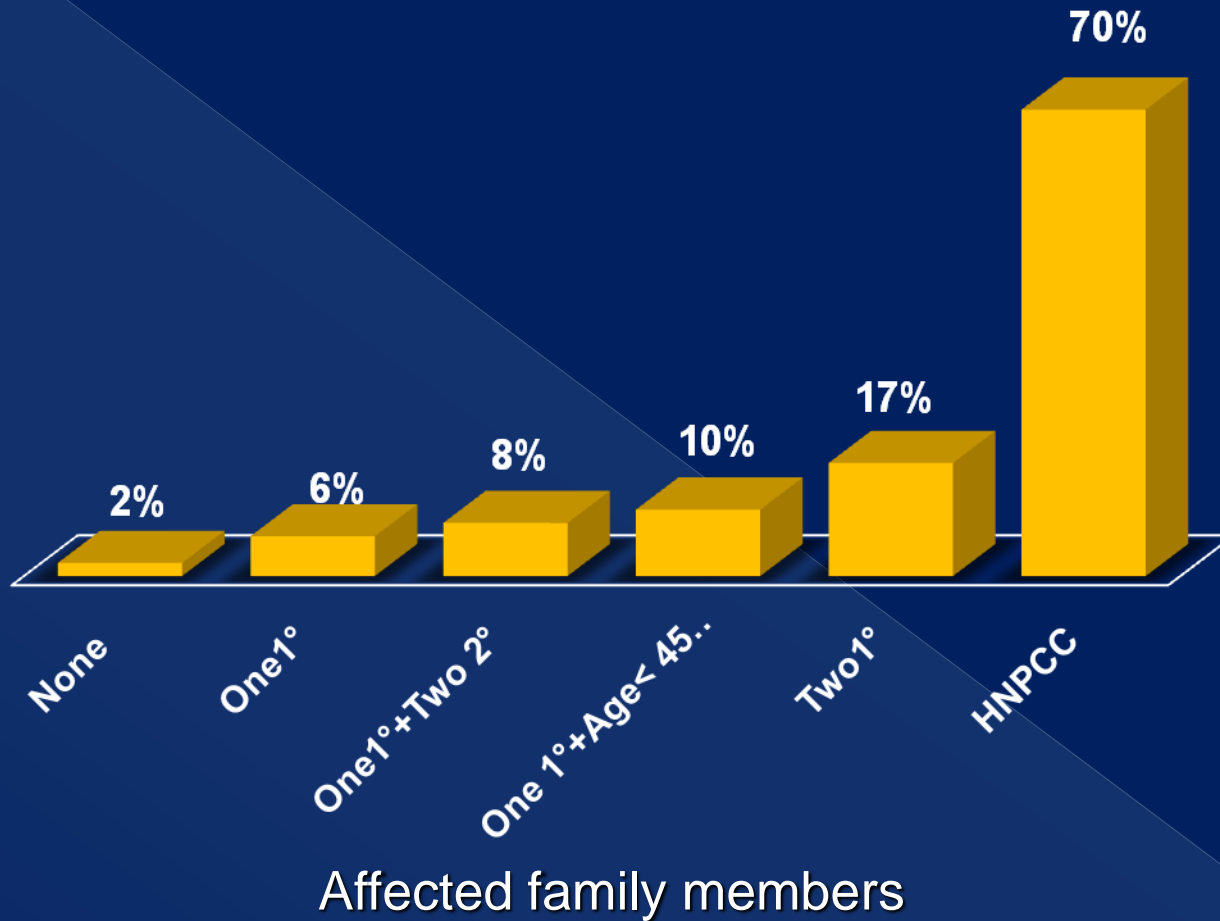
Contrôle à 6mois,  
puis 3 ans, puis 5ans

Coloscopie pré-op  
complète :



Contrôle à 1 an  
puis 3 ans puis 5ans

# ATCD Familial et CCR



# ATCD Familial et CCR

- 1 cas CCR / Adénome chez un parent au 1 degré < 60 ans
- 2 cas de CCR chez des parents au 1 degré



- Coloscopie totale à partir de 45 ans ou 5 ans avant le cas index
- Si normale : à 5 ans / 10 / 20 ans

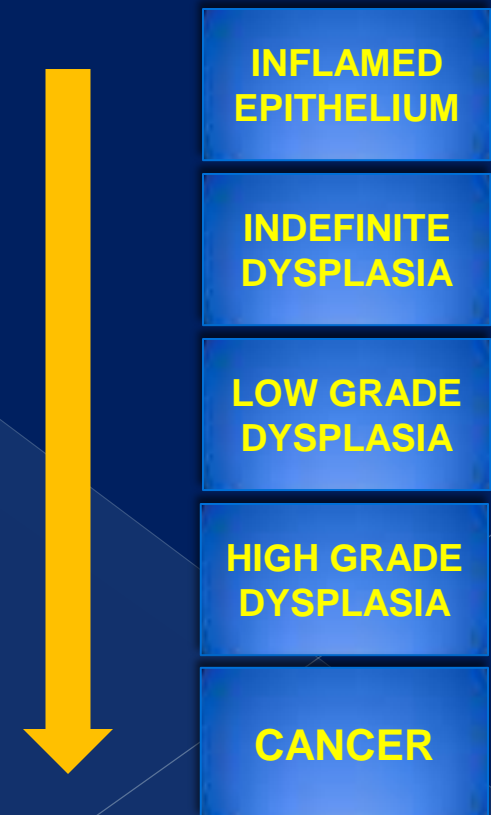
- CCR/ Adénome chez le sujet index > 60ans :  
Pas de recommandation

# ATCD Personnel de MICI

Risque de CCR en cas de RCH / MC : (1,2)  
2 % après 8 à 10 ans; ↑ de 0.5 -1 % / an

## FACTEURS DE RISQUE

- Durée d'évolution
- Extension de la colite
- Cholangite sclérosante primitive
- Antécédent familial de CCR
- Précocité de la maladie
- Sévérité de l'inflammation
- Pseudo polypes
- Iléite par reflux



# ATCD Personnel de MICI

Coloscopie totale + Biopsies / les 2ans → 20 ans puis chaque année

- 8 à 10 ans après le début des symptômes (pancolites)
- 15 ans après le début des symptômes (colite gauche)
- Dès le diagnostic si CSP

**Biopsies (minimum : 33 Bx)**

- Systématiques 4 x 10 cm
- Dirigées : Lésions en relief,  
Zones suspectes (après IC / BM + zoom)

**DYSPLASIE**



**COLECTOMIE**

# *Dépistage et Surveillance*

## *Sujets à risque très élevé*

**P. Hamartomateuses:**  
Synd. Peutz Jeghers (CCR : 50%)  
P. Juvenile Familiale (CCR : 40%)

**CCR Héréditaires**

AD

1%

3-5%

Autosomal . D

Polyposes Adénomateuses Familiales

HNPPC  
CCR sans Polypose

CCR : 82%

Mutation APC

Mutation MYH

Autosomal . D

Autosomal . R

PAF Classique

PAF Atténuée « AFAP »

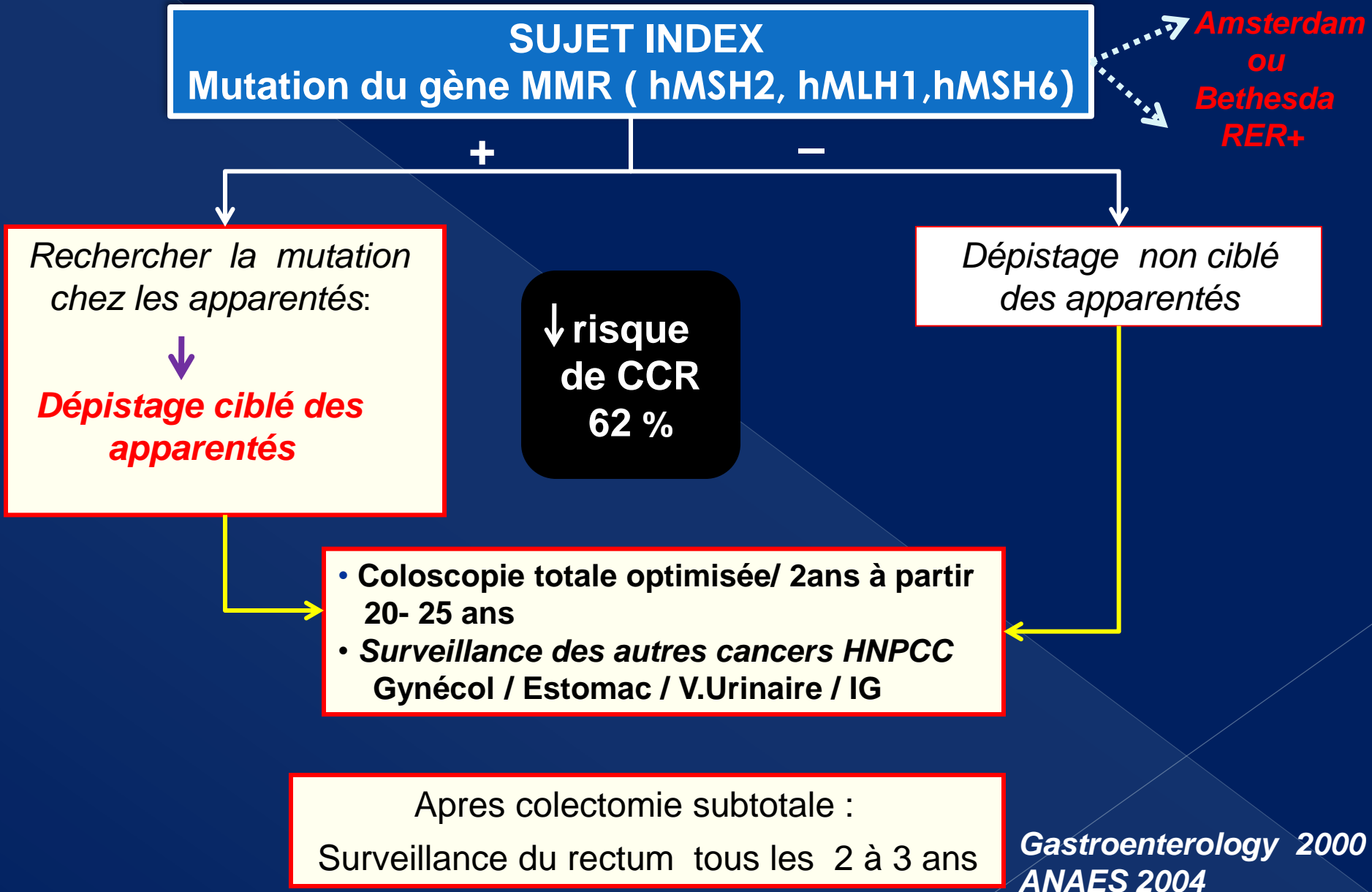
PA Liée MYH « MAP »

Mutation des gènes réparation du DNA  
MMR  
« Mis match repair »

CCR : 100%

CCR : 70 - 80%

# Dépistage : Histoire Familiale HNPCC



# Polyposes Adénomateuse Familiales

**SUJET INDEX**  
Mutation APC +

## Phénotype « classique »

### Membres porteurs de la mutation

- ❖ Recto - sigmoïdoscopie à partir de 10-12 ans /an
- ❖ Après colectomie prophylactique (15-25 ans) :
  - Recto sigmoïdoscopie 1 fois /an ( Rectum restant)
  - Duodenoscopie + Bx papille tous les 1- 2 ans ( > 20ans)

## Phénotype « atténuée »

### Membres de la Famille

- ❖ Coloscopie totale + chromoscopie à partir de 30 ans/an
- ❖ Après colectomie prophylactique
  - Recto sigmoïdoscopie 1 fois /an ( Rectum restant)
  - Duodenoscopie + Bx papille tous les 1-2ans ( > 20ans)

**SUJET INDEX :**  
Mutation APC –

Rechercher la mutation biallélique MYH  
Si présente : coloscopie de dépistage aux  
membres de la famille à partir de 30ans

**Si le test n'est pas disponible : Dépistage non ciblé de tous les apparentés**

# Polypose Hamartomateuses

## Polypose juvénile

- Transmission AD
- Polypes hamartomateux coliques  $\geq 3$
- Hamartomes extra coliques ( Estomac / Intestin grêle)
- Syndrome malformatif
- Age Dc : 18 ans
- CCR : 34 ans

### ***Cas index et apparentés***

- *Coloscopie à partir de 10-15 ans ou plutôt si symptômes puis tous les 1-2 ans*

***ANAES 2004***

## Syndrome de Peutz- Jeghers

- Transmission AD
- Polypose digestive ( I. Grêle +colon ) et Lentiginose CM caractéristique ++
- Age du Dc: 13 ans
- CCR : 45 ans

### ***Cas Index et apparentés***

- *Coloscopie à partir de 18 ans et tous les 2 à3 ans*

***ANAES 2004***

***Trt endoscopique intensif des lésions  
Colectomie : formes profuses incontrôlables***

