

## **Dépistage du cancer colorectal en 2006**

## **Screening for colorectal cancer in 2006**

Patricia PIRONT, E. LOUIS, J. BELAICHE, M. POLUS

*Department of Gastroenterology, CHU of Liège, and CBIG-GIGA University of Liège (Belgium)*

### **RÉSUMÉ**

Le cancer colorectal est un cancer fréquent dans nos pays du Nord de l'Europe ; la mortalité reste élevée malgré de nombreuses et nouvelles possibilités thérapeutiques.

Le dépistage de masse, dont le but est de réduire la mortalité de ce cancer, devrait être une priorité politique à l'échelon national.

Les techniques de dépistage sont nombreuses, plus ou moins invasives mais aucune ne fait l'objet de recommandations unanimes.

A l'avenir, les progrès de la technologie médicale dans les domaines de l'imagerie, de l'endoscopie et de la biologie moléculaire devraient permettre un dépistage plus efficace tout en restant tolérable par le patient ainsi que sur le plan du coût.

### **SUMMARY**

Colorectal cancer is the second leading cause of death in Northern countries and needs a national screening program to reduce mortality and improve quality of life.

Screening has to be cost-effective and acceptable for patients. Many screening tools, invasive or not, are existing and often debated: FOBT, sigmoidoscopy and complete colonoscopy.

New tools are in development and have to be evaluated in current practice: virtual colonoscopy, new endoscopic technologies, DNA on faeces or proteomics with markers in serum.

**Mots-clés :** cancer colorectal ; dépistage ; nouvelles technologies.

**Key-words :** colorectal cancer ; screening ; novel technologies.

### **INTRODUCTION**

En Europe, le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de décès par lésion néoplasique et représente en Belgique 6.000 nouveaux cas par an et 3.000 décès.

Il s'agit du cancer digestif le plus fréquent pour les deux sexes confondus ; il arrive chez l'homme en troisième position après le cancer du poumon et de la prostate et chez la femme en deuxième position après le cancer du sein.

La mortalité reste élevée (40-50 % après 5 ans) ; son incidence est faible avant l'âge de 50 ans mais augmente pour chaque décade supplémentaire. L'âge moyen du diagnostic est de 72 ans chez la femme et 69 ans chez l'homme. L'incidence s'est accrue en Europe au cours des dernières décennies [1].

Le dépistage et la prévention de cette affection maligne fréquente en Europe devraient être une priorité politique

nationale dans le domaine de la santé publique.

Le dépistage comporte un grand nombre de méthodes invasives ou non, mais peut réduire la mortalité.

### **Le dépistage de masse**

Dans la population générale, le but du dépistage est de réduire la mortalité par CCR grâce à un diagnostic précoce et à l'exérèse des adénomes, lésions pré néoplasiques.

L'installation d'un dépistage de masse doit prendre en compte les répercussions économiques liées aux examens recommandés et à leurs éventuelles complications, mais aurait un effet bénéfique sur la qualité de vie [1].

La population concernée oscille entre 50 et 75 ans ; elle est asymptomatique, avec un risque moyen de CCR sporadique. Les principes d'un dépistage de masse sont : bonne sensibilité, haute spécificité, simplicité d'exécution, bonne reproductibilité, risques faibles et faible coût [1].

Au-delà de 75 ans, les avantages d'un dépistage systématique dépendent de l'espérance de vie de l'individu en regard des risques encourus [2].

### **Dépistage dans une population à haut risque**

Une population à haut risque présente un risque accru de CCR par rapport à la population générale.

Des antécédents personnels d'adénome et de CCR constituent des facteurs de risque élevé de récurrence et justifient une surveillance étroite.

Des antécédents personnels de cancer du sein chez la femme s'accompagnent d'un risque accru de développer des adénomes colorectaux [3].

Les syndromes bien connus de prédispositions familiales au CCR (PAF polypose adénomateuse familiale, HNPCC hereditary non polyposis colorectal cancer) sont rares et représentent 6 % de la totalité des cas ; dans ce groupe de patients le risque de CCR est très élevé [4].

A côté de ces syndromes génétiques bien connus, les parents proches de patients souffrant de CCR sont exposés à un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer la maladie. Le risque dépend de l'âge au diagnostic du cas index, du degré de parenté et du nombre de parents affectés [4]. Par conséquent, ces cas familiaux sporadiques ne doivent pas être sous-estimés et justifient une anamnèse précise.

Les maladies inflammatoires digestives chroniques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn, sont associées à un risque accru de lésion colorectale maligne ; il est plus élevé en cas de jeune âge au diagnostic, de pancolite, d'antécédents familiaux d'adénome et/ou cancers colorectaux et pour la RCUH, de cholangite sclérosante associée [5,6].

En cas d'acromégalie, les risques d'adénomes colorectaux et de cancer sont également accrus, probablement en relation avec la production d'hormone de croissance et d'IGF1 [7].

## **TESTS DE DÉPISTAGE**

### **Hémocult (FOBT)**

L'hémocult est de réalisation facile, peu coûteux, et dépourvu d'inconvénient majeur. Sa spécificité est de 98 %, sa sensibilité de 50-60 % et sa valeur prédictive positive est environ de 10 % pour le cancer et 30-40 % pour les adénomes [8].

L'hémocult est le seul test ayant démontré son efficacité au cours d'études contrôlées randomisées avec une diminution de la mortalité par CCR, en partie du fait d'une détection précoce du cancer et d'autre part, du fait de la résection éventuelle de polypes adénomateux. Trois études randomisées européennes ont montré une diminution de la mortalité (14 à 18 %) grâce à des hémocults répétés à intervalle de 2 ans chez des sujets adultes asymptomatiques de 50-74 ans, avec une durée médiane de surveillance de 10 ans [8-12]. L'efficacité sur le degré de mortalité dépend de la compliance du patient, du nombre de dépistages, et de la compliance aux

examens coloscopiques lorsque le test est positif [8-12]. Le test doit être réalisé 1 à 2 fois par an pour être efficace.

Sur base de ces résultats, les autorités sanitaires françaises ont décidé d'entreprendre un programme de dépistage pilote chez des sujets âgés de 50 à 74 ans, ceci dans 20 départements [8].

### **Rectosigmoïdoscopie flexible**

La sigmoïdoscopie flexible permet de visualiser le tiers inférieur du côlon ainsi que de réaliser des biopsies au niveau d'éventuelles lésions suspectes. Une sédation n'est pas nécessaire et la préparation peut être obtenue par un simple lavement [8-13]. Les patients porteurs de polype décelé par sigmoïdoscopie flexible ont un risque accru de lésion au niveau de la partie proximale du côlon. Un examen positif doit être complété par coloscopie complète.

Le risque de méconnaître un cancer proximal dans un cas de sigmoïdoscopie flexible normale est évident [1,13].

Aucune étude randomisée n'a prouvé l'efficacité de la rectosigmoïdoscopie dans la réduction de la mortalité par CCR [3,17]. Cet examen endoscopique peut être associé à l'hémocult en vue d'améliorer la sensibilité mais le coût et les désavantages sont ainsi cumulés et l'efficacité n'est pas prouvée [13].

Chez la personne âgée, la sigmoïdoscopie flexible peut constituer un moyen de dépistage sûr pour détecter des lésions pathologiques en dépit de difficultés techniques liées à l'âge [14].

La rectosigmoïdoscopie serait moins performante chez la femme ; dans une étude publiée récemment, il y aurait davantage de lésions proximales avancées lors des coloscopies totales réalisées chez des femmes à risque moyen de cancer colorectal et ce, en l'absence de lésions gauches. Une sigmoïdoscopie de dépistage aurait donc sous estimé le nombre de lésions significatives [15,16].

En tant qu'outil de dépistage, la sigmoïdoscopie avec ou sans hémocult est suffisante à intervalle de 5 ans ainsi que l'a démontré récemment une étude américaine [17].

### **Coloscopie**

La coloscopie nécessite au préalable un régime pauvre en fibres, une préparation laxative la veille et une sédation profonde qui représentent des désavantages pour la majorité des patients. Les complications majeures sont rares mais sont le plus souvent, des hémorragies et des perforations.

Le coût de l'examen et de ses complications éventuelles ne doit pas être négligé [18]. L'investigation permet de visualiser la totalité du côlon et éventuellement la résection des adénomes. La sensibilité est élevée mais aucune étude randomisée n'a démontré son efficacité en tant que facteur de réduction de la mortalité par CCR [18].

Cet examen est le plus efficace mais constitue le dépistage le plus invasif [18].

Si le dépistage par coloscopie est choisi chez des patients motivés et bien informés, il doit être pratiqué à partir de 50 ans et répété tous les 10 ans [18].

## **TECHNIQUES DE DÉPISTAGE EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT**

### **Examens radiologiques**

#### *Coloscopie virtuelle*

La coloscopie virtuelle est une technique d'imagerie non invasive, en cours de développement, et qui semble prometteuse dans la détection des polypes et cancers du côlon et du rectum.

La technique nécessite encore une préparation colique et une insufflation du côlon mais les risques liés à la sédation et la perforation sont minimes. Evidemment, l'examen ne permet pas l'exérèse de polype.

Récemment, certains essais ont rapporté d'excellents taux de sensibilité mais d'autres ont montré des performances relativement médiocres ; la sensibilité pourrait être supérieure à 90 % chez les patients à haut

risque mais varie de 55 à 94 % dans une population à risque moyen, ceci dans le cadre du dépistage [19-22].

Le test ne permet pas de diagnostiquer des polypes de taille inférieure à 10 mm qui est la limite admise pour parler d'« adénomes avancés » [20,21].

Les lésions planes et les adénomes déprimés sont plus rares mais sont plus fréquemment méconnus au cours de la coloscopie virtuelle; ces lésions sont cependant connues comme facteurs précurseurs importants de dégénérescence maligne [19].

Si la colonographie est utilisée pour le dépistage, l'exposition radiologique doit être prise en compte ; il semble que l'irradiation soit inférieure à celle du CT Scanner abdominal standard [19,21].

La coloscopie virtuelle peut jouer un rôle important dans les cas suivants : échecs de la coloscopie, lésion obstructive du côlon gauche et contre-indications à la coloscopie ou à l'anesthésie [21,22].

Un avantage relatif de cette coloscopie virtuelle est de permettre un examen plus large que celui du côlon ; les structures extra-coliques de l'abdomen et du pelvis peuvent être évaluées et à cette occasion, des lésions extra-coliques peuvent être incidemment détectées [21].

En conclusion, la coloscopie virtuelle n'est pas encore recommandée comme moyen de dépistage du cancer colorectal en raison des larges variations entre les résultats obtenus selon les études ainsi que du peu de données concernant son application en pratique clinique [19-22].

#### *Dans le futur, amélioration technique*

Le marquage des selles (ingestion par voie orale de baryum dilué ou de produit de contraste iodé) peut potentiellement améliorer la précision de la colonographie et en pareil cas, un laxatif n'est pas nécessaire [19]. Opacifié, le contenu intraluminal (d'apparence blanche) peut être distingué clairement par le radiologue ou soustrait de façon digitale grâce à un logiciel spécialisé [19].

Le développement de préparation dépourvue de laxatif comportant un produit de contraste oral pourrait rendre la technique plus attractive dans le dépistage de la population générale [19].

Le logiciel permettant une reconstruction en 3 dimensions (3D) de la lumière intestinale peut améliorer la performance de la méthode car des polypes de petite taille peuvent être méconnus par l'imagerie en 2 dimensions (2D) ; l'imagerie en 3 D augmente le taux de radiations, le nombre d'images à lire et le temps d'interprétation. Il expose au risque de surestimer des selles résiduelles ou des structures normales prises pour des polypes [19].

Une stratégie optimale n'est pas encore clairement définie et devrait probablement inclure une combinaison des formats en 2D et 3D. Le développement de techniques de détection assistée par ordinateur (DAO) devrait procurer un système informatique automatisé cohérent, digne de confiance, marquant les lésions suspectes grâce à un balayage des « polypes possibles » et permettant une lecture plus rapide de la surface muqueuse « normale » [21,23].

La DAO est un logiciel de détection des lésions colorectales dont la morphologie est suggestive d'un polype [21]. L'aspect de la lésion, son atténuation, sa consistance, sa mobilité et sa localisation sont des éléments importants permettant de distinguer une néoplasie d'un côlon normal et de résidus coliques intraluminaux [21, 23]. L'enjeu du DAO est d'incorporer l'ensemble de ces facteurs dans un algorithme computerisé résultant en un compromis acceptable entre les limites de sensibilité et de spécificité [23]. Certaines études suggèrent que les algorithmes de DAO sont très sensibles mais ont une spécificité limitée avec de nombreux faux positifs. Une étude récente suggère que l'analyse d'images en 3D augmente la précision de la lecture des polypes possibles identifiés grâce au DAO [24].

Concernant le taux d'irradiation, le développement de la coloscopie virtuelle par résonance magnétique constituerait une solution [19].

## Tests non invasifs

### *Protéomique*

La protéomique est une étude du protéome, c'est-à-dire la somme des protéines humaines et la façon dont elles interagissent entre elles et avec l'environnement. *Via* des systèmes de bioinformatique, cette information peut conduire à l'identification de biomarqueurs associés au cancer.

Le biomarqueur idéal devrait être détectable dans un liquide facilement accessible (sérum) et devrait refléter non seulement la présence de la maladie mais aussi son degré d'avancement [25,26]. La majorité de leur application dans le dépistage du CCR l'ont été sur la base de tests sériques.

L'utilisation de la spectrométrie de masse SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight) a fait progresser considérablement la protéomique. Après séparation des protéines, des systèmes d'intelligence artificielle automatisés permettent de détecter rapidement les protéines anormales. Les avantages de la technique sont une identification sérique rapide et peu coûteuse.

Les applications cliniques préliminaires se sont avérées prometteuses, par exemple dans le dépistage du cancer de la prostate.

La SELDI-TOF a été appliquée dans la recherche du CCR ; des études sur des petits échantillons ont montré des résultats satisfaisants avec des taux de sensibilité et spécificité intéressants. Il persiste des problèmes spécifiques notamment de reproductibilité mais la technique s'avère très prometteuse pour le futur [25,26].

Il existe d'autres nouvelles cibles diagnostiques potentielles [25,26] :

- les protéines matricielles nucléaires trouvées dans l'urine et le sérum des patients cancéreux ;
- les protéines liées aux minichromosomes fécaux qui sont des marqueurs potentiels d'une prolifération non régulée et d'une dysplasie ;
- le test basé sur l'ARN messager ; par exemple, le COX 2 ARNm est surexprimé dans plus de 80 % des CCR par rapport aux contrôles normaux ;
- les marqueurs néoplasiques : l'hyper- et l'hypométhylation de l'ADN, l'instabilité des microsatellites, la perte d'hétérozygotie.

Ces techniques sont très prometteuses mais aucune d'elles n'est jusqu'à présent prête pour une application clinique.

### *Dépistage fécal* [26,27]

Le dépistage fécal est une technique non invasive qui requiert une préparation purgative incommode, et une prise en charge médicale bien définie. Il permet de refléter la totalité de la surface colorectale.

Le test basé sur l'ADN fécal est une technique de pointe porteuse de promesses. Beaucoup d'altérations spécifiques du néoplasme ont été caractérisées ; les marqueurs ADN semblent stables dans le milieu fécal. L'ADN humain représente 0,01% de l'ADN fécal total ; les autres 99,99 % n'ont pas une origine humaine et proviennent de la microflore et de l'alimentation.

La technique utilise la capture de séquence hybride spécifique.

Les candidats marqueurs sont :

- ADN humain quantitativement élevé dans les selles de patients porteurs de CCR (exfoliation accrue) ; les longs fragments d'ADN (>200 paires de bases) semblent être des marqueurs de néoplasie colorectale mais ne sont pas spécifiques (élevés dans un état inflammatoire) ;
- les mutations et les altérations génétiques des gènes suppresseurs de tumeur et des oncogènes (K-ras, APC, et p53), la détection d'instabilité microsatellite (MSI) et la perte d'hétérozygotie (APC, p53) peuvent être utilisées

comme marqueurs de dépistage;

- les marqueurs épigénétiques : l'hyperméthylation aberrante souvent au niveau de la région promotrice des gènes affectés.

Aucun marqueur pris isolément n'a démontré une sensibilité parfaite ; plusieurs combinaisons de marqueurs sont en cours d'étude clinique et ont permis des taux de détection élevés tant pour le CCR que les adénomes avancés. Les observations fondées sur de larges populations représentatives font encore défaut et la fréquence optimale des tests demeure encore sujette à caution. La performance devrait s'améliorer par la découverte d'autres facteurs et de technologie d'identification plus raffinée.

De nouvelles applications cliniques pourraient être la recherche de cancer aérodigestif supracolique ou de dysplasie dans la colite ulcéreuse.

### **Nouveaux outils endoscopiques**

#### *Coloscopie avec chromoscopie et optique grossissante*

La coloscopie avec chromoscopie et optique grossissante utilise une image fortement agrandie avec ajout d'agents colorant le tractus digestif capables de révéler les microstructures de l'épithélium colique. La technique améliore considérablement la détection des lésions planes et des adénomes déprimés porteurs d'un pouvoir de dégénérescence maligne supérieure aux lésions polypoides classiques [28,29]. Le grossissement permet de détecter des modifications subtiles telles une pâleur de la muqueuse ou un érythème, ou des modifications de l'irrigation vasculaire et guide par conséquent les biopsies. Cette technique est déjà disponible et son apprentissage est capital. La coloscopie avec chromoscopie et optique grossissante devrait connaître un usage élargi dans la surveillance des patients à haut risque tels que ceux souffrant de colite ulcéreuse. Aux Etats-Unis, cet examen fait partie de la batterie des tests de surveillance de la colite ulcéreuse [30].

#### *Imagerie à bande étroite (IBE)*

L'imagerie à bande étroite est une technique optique qui donne des images représentatives de la microvascularisation de la muqueuse par illumination du tissu en surface à travers des filtres spéciaux. Le résultat obtenu est le même que celui de la chromoscopie mais sans coloration, et elle est focalisée sur les capillaires. L'IBE et la chromoscopie ont le même taux de sensibilité. (100 %) et de spécificité (75 %) dans le diagnostic différentiel entre lésion néoplasique et non néoplasique. Elles sont, l'une et l'autre, supérieures à la coloscopie conventionnelle [30].

#### *Endoscopie avec fluorescence*

Cette technique peut révéler des lésions néoplasiques soit par autofluorescence soit par fluorescence induite grâce à un produit de contraste: l'acide 5-aminolevulinique (5-ALA) semble prometteur en application locale plutôt que par administration systémique [30].

#### *Tomographie avec cohérence optique (TCO)*

La TCO est un analogue optique de l'ultrasonographie qui procure des taux de résolution de 10 µm et des images en temps réel de coupes de la lumière intestinale. Il donne une valeur prédictive précise de l'infiltration maligne de la sous-muqueuse. Néanmoins, une amélioration de la résolution à la fois axiale et latérale est nécessaire à l'interprétation satisfaisante du degré d'envahissement en profondeur [30].

#### *Endomicroscopie laser confocale*

Elle consiste en l'adjonction d'un microscope miniaturisé confocal incorporé à un coloscope conventionnel ; elle a été récemment développée et permet des biopsies et également un traitement immédiat et ciblé [30].

### **CONCLUSION**

Le CCR est la lésion cancéreuse la plus fréquente dans de nombreux pays européens, venant après le cancer du sein et de la prostate. La mortalité reste élevée.

Le dépistage de masse pourrait réduire cette mortalité et améliorer la qualité de la vie mais il doit présenter un rapport coût/bénéfice intéressant et être acceptable par les patients. Le dépistage doit être une priorité de santé publique et nécessite de grandes campagnes nationales comme c'est le cas par exemple pour le cancer du sein.

Pour un groupe à risque moyen, le dépistage devrait débiter à l'âge de 50 ans ; l'hémocult est le seul test qui a prouvé son efficacité dans la réduction de la mortalité. Dans un programme national bien défini, les patients devraient décider de leur participation en fonction de choix personnel et d'une information adéquate : hémocult annuel, hémocult annuel et sigmoïdoscopie tous les 5 ans ou coloscopie tous les 10 ans.

La coloscopie virtuelle n'est pas recommandée dans un dépistage à grande échelle en raison du manque de données confirmant sa reproductibilité dans une large population à risque moyen. Les indications acceptées sont actuellement l'échec de la coloscopie, les contre-indications de la coloscopie ou l'obstruction du côlon gauche par une lésion.

A l'avenir, nous devons rester attentifs et former les nouveaux spécialistes aux nouvelles technologies : amélioration des tests radiologiques avec détection assistée par ordinateur, nouvelles techniques endoscopiques performantes, progrès en biologie moléculaire grâce à des tests sériques sophistiqués et analyse de l'ADN fécal.

Le dépistage de population à haut risque est un tout autre problème qui demande une surveillance spécialisée à intervalles bien déterminés.

Les patients symptomatiques ne sont pas concernés par le dépistage ; ils doivent absolument être soumis à une coloscopie en vue d'un diagnostic et d'un traitement éventuel.

## RÉFÉRENCES

1. Hakama M, Hoff G, Kronborg O, Pahlman L. Screening for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44:425-39.
2. Ko C, Sonnenberg A. Comparing risks and benefits of colorectal cancer screening in elderly patients. *Gastroenterol* 2005; 129:1163-70.
3. Oehsenkuhn T, Bayerdorffer E, Meining A, Spath L, Mannes G, Wiebecke B, Eiermann W, Sackmann M, Goke B. Increased prevalence of colorectal adenomas in women with breast cancer. *Digestion* 2005; 72:150-5.
4. Tejpar S. Risk stratification for colorectal cancer and implications for screening. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:241-52.
5. Carter M, Lobo A, Travis S. Guidelines for the management of inflammatory bowel diseases in adults. *Gut* 2004; 53: V1-V16.
6. Itzkowitz S, Present D. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:314-21.
7. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1154-60.
8. Faivre J. Screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood tests: trial evidence and beyond. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:243-44.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-71.
11. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tori MA, Lamour J, Gerard D. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French control study. *Gastroenterology* 2004; 126:1674-80.
12. Janssens JF. Faecal-occult-blood test as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 244-46.
13. Janssens JF. Flexible sigmoidoscopy as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol belg* 2005; 68:248-9.
14. Pabby A, Suneja A, Heeren T, Farraye FA. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening in the elderly. *Dig Dis Sci* 2005;50:2147-52.
15. Schoenfeld P, Cask B, Rood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A, Lieberma D. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352:2061-68.

16. Binder H. Colonoscopy is superior to flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening: now beyond a reasonable doubt? *Gastroenterology* 2005; 129:1793-1800.
17. Burke C, Elder K, Lopez R. Screening colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5 year interval appropriate? A comparison of the detection of neoplasia 3 yr versus 5 yr after a normal examination. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1329-32.
18. Schapira M, Adler M. Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:251-6.
19. Nicholson F, Barro J, Bartram C, Dehmeshki J, Halligan S, Taylor S, Kamm M. The role of CT colonography in colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2315-23.
20. Heitman S, Manns B, Hildsen R, Fong A, Dean S, Roma-gnuolo J. Cost effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *CMAJ* 2005; 173:877-81.
21. Macari M, Bini E. CT Colonography: where have we been and where are we going? *Radiology* 2005; 237:819-33.
22. Op De Beeck B, Van Cutsem E. Computed tomographic colonography. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:258-60.
23. Summers R, Yao J, Pickhardt P, Franaszek M, Bitter I, Brick-man D, Krishna V, Choi J. Computed tomographic virtual colonoscopy computed-aided polyp detection in a screening population. *Gastroenterology* 2005; 129:1832-44.
24. Shi R, Schraedley-Desmond P, Napel S, Olcott E, Jeffrey R, Yee J, Zalis M, Margolis D, Paik D, Sherbondy A, Sundaram P, Beaulieu C. CT colonography: influence of 3D viewing and polyp candidate features on interpretation with computer-aided-detection. *Radiology* 2006; 239:768-76.
25. Feldman A, Espina V, Petricoin E, Liotta L, Rosenblatt K. Use of proteomic patterns to screen for gastrointestinal malignancies. *Surgery* 2004; 135:243-7.
26. Regueiro C. AGA future trends committee report colorectal cancer: a qualitative review of emerging screening and diagnostic technologies. *Gastroenterology* 2005; 129:1083-1103.
27. Osborn N, Ahlquist D. Stool screening for colorectal cancer molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128:192-206.
28. Hurlstone D, Karajeh M, Cross S, Mcalindon M, Brown S, Hunter M, Sanders D. The role of High-Magnification-Chromo-scopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective "back-to-back" endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2167-73.
29. Kiesslich R, Neurath M. Magnifying chromoendoscopy for the detection of premalignant gastrointestinal lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:59-78.
30. Kiesslich R, Hoffman A, Neurath MF. Colonoscopy, tumors, and inflammatory bowel disease - new diagnostic methods. *Endoscopy* 2006; 38:5-10.



## **INTRODUCTION**

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer death in Europe with for example in Belgium, 6000 new cases per year and 3000 deaths each year.

It is the most frequent digestive cancer in both sexes; it is the third cancer for men after lung and prostate and second for women after breast cancer.

Mortality is high (40-50 % after 5 years); the incidence is low before 50 years but becomes higher and higher for each decade. Median age at diagnosis is 72 years for women and 69 years for men. The incidence has increased during the last decades in Europe [1].

Screening and prevention must be a public health priority for this most frequent malignancy in Europe. Screening can prevent mortality with a number of methods, invasive or not.

### **Large screening**

Screening in general population must be able to reduce colorectal cancer mortality with an earlier diagnosis and removing of adenomas, slow growing precursor lesion. Screening has also effects on economic costs and on quality of life [1].

The concerned population is 50-75 years, asymptomatic with a median risk of sporadic cancer. Principles of large screening are: good sensibility, high specificity, simplicity, reproducibility, low risks, and low costs [1]. After 75 years, the advantage of colorectal cancer screening depends on the balance between risks and life expectancy [2].

### **Screening in high risk people**

High risk people have a higher risk of colorectal cancer than general population.

Personal antecedents of adenomas or colorectal cancer are factors of high risk of recurrence and need close surveillance. Personal antecedent of breast cancer in women accompanies a higher risk of colorectal adenomas [3]. The well recognised familial colorectal cancer syndromes (FAP, HNPCC) are rare and represent 6 % of all cases; it is a group of patients with very high risk of colorectal cancer [4].

Beside these well recognised genetic syndromes, the immediate family members of patient with sporadic colorectal cancer have a twofold or threefold increased risk of disease. The risk depends on the age at diagnosis of the index case, the degree of kindship and the number of affected relatives [4]. Consequently, these familial sporadic cases must not be underestimated and need a close interview.

The inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's colitis, are associated with an increased risk of colorectal malignancies; the greatest risk concerns those with extensive colitis, colitis of 8 years or more, family history of colorectal cancer, primary sclerosing cholangitis, and early age at diagnosis [5,6]. In acromegaly, the risk of colorectal adenomas and cancer is also higher, probably in relation with growth hormone and IGF1 [7].

## **SCREENING TESTS**

### **Faecal occult blood test (FOBT)**

FOBT is easy to perform, inexpensive, without great inconvenience. The specificity is 98 %, the sensibility is 50-60% and the positive predictive value is around 10% for cancer and 30-40 % for adenomas [8].

FOBT is the only test that has demonstrated efficacy in randomised controlled trials to decrease mortality from colorectal cancer, partly from early cancer detection, and partly as a consequence of adenomatous polyps removal. Three European population-based randomised studies have shown a mortality reduction (14 to 18 %) with FOBT repeated at least every 2 years in asymptomatic adults 50-74 and with a median follow-up of 10 years [8-12]. The efficacy on degree of mortality depends on the compliance, the number of screenings and compliance to diagnostic colonoscopy if test is positive [8-12]. Test has to be realised once or twice per year to be efficient. With these results, French health authorities decided to start a pilot program in subjects aged 50-74

years in 20 areas [8].

### **Flexible rectosigmoidoscopy**

Flexible sigmoidoscopy provides direct visualisation of the lower third of the colon and permits biopsies of suspicious lesion. Sedation is not required and preparation can be achieved with a simple enema [8,13]. Patients with polyp found with flexible sigmoidoscopy have an increased probability of more proximal lesions. A positive exam has to be completed with a complete colonoscopy. But the risk of missing cancer in the case of normal sigmoidoscopy is evident [1,13].

None randomized study has proven efficacy of rectosigmoidoscopy in reduction of mortality in colorectal cancer [3,17]. This endoscopic exam can be coupled with FOBT to increase the sensibility; but the costs and disadvantages will be additional and the efficacy is not proven [13]. In the elderly, flexible rectosigmoidoscopy could be a safe screening test, detecting significant pathology despite technical difficulties linked with age [14]. In average risk women, the burden of advanced neoplasia in the proximal colon is greater than in men and the performance of sigmoidoscopy may be worse: the majority of cases of advanced neoplasia in women could be missed by screening flexible sigmoidoscopy [15,16].

As screening tool, sigmoidoscopy with or without FOBT is sufficient every 5 years, as recently confirmed by an American trial [17].

### **Colonoscopy**

Colonoscopy needs low fibre diet, bowel laxative preparation and deep sedation which are uncomfortable for patients. Main complications are rare but are haemorrhage and perforations and the cost of the exam and possible complications are not negligible [18]. The test permits the examination of the entire colon and adenomas removal if necessary. Sensibility is high but no randomised studies have demonstrated efficacy in reducing colorectal cancer mortality [18]. This exam is the most effective but also the most invasive screening test [18].

If screening with colonoscopy is chosen in motivated, well informed patients, it has to begin at 50 years and be repeated every 10 years [18].

## **EMERGING SCREENING TECHNOLOGIES**

### **Radiological tests**

#### *Computed tomographic colonography*

Computed tomographic colonography (also known as virtual colonoscopy) is an evolving non-invasive imaging technique that has shown promises for the detection of polyps and cancers of the colon and rectum. The technique still requires bowel preparation and colonic insufflating but sedation and risk of perforation are minimal. Obviously, it does not permit polyp removal. Recently some trials have reported excellent sensitivity but others have shown relatively poor sensitivity; sensitivity could be more than 90 % in high risk patients but varies from 55 to 94 % in average risk people, concerned with screening [19-22].

The test does not permit to diagnose polyp smaller than 10 mm, the size threshold for « advanced adenomas» [20, 21]. The flat lesions and depressed adenomas are less common but are more easily missed during colonography; these lesions are known as important precursors of malignancy [19].

If colonography is used for screening, radiation exposure may be a concern; it may be repetitive although radiation dose is decreased compared to standard abdominal CT [19,21].

Clinical situations where virtual colonoscopy may play an important role are: failed colonoscopy, obstructing lesion in left colon, and contraindications to colonoscopy or sedation [21,22]. A relative advantage with tomographic colonography is the opportunity to evaluate more than the colon only; extra colonic structures in the abdomen and pelvis should be evaluated and incidental extracolonic findings may be detected [21].

In conclusion, virtual colonoscopy is no yet advocated for colorectal cancer screening because of wide variation in results and insufficient data on the use in clinical practice [19-22].

### *In the future, improving the technique*

Faecal tagging (orally ingested dilute barium or iodinated contrast medium) can potentially improve colonography accuracy and additional cathartic preparation may not be required [19]. Opacified, intraluminal contents (appeared white) can be distinguished visually by the radiologists or digitally subtracted with specialized software [19].

Development of laxative free preparation with oral contrast would make the technique more attractive for population screening [19]. Software that allows 3D reconstruction of the lumen may improve the test performance because small polyps may be missed on 2D imaging; 3D imaging may increase the radiation dose, the number of images to be reviewed and the interpretation time. It may over interpret residual stool or normal structures as polyps [19].

The optimal strategy is not clear yet but will probably involve a combination of 2 and 3 D formats. The development of computer-aided detection techniques (CAD) should provide consistent, confident automated computer marking of suspicious lesions with highlighting «polyp candidates» and allowing more rapid review of the remaining «normal» colon [21,23].

CAD software can detect colorectal lesions that have morphologies suggestive of a polyp [21]. Lesion shape, attenuation, texture, motility and location are important to distinguish neoplasia, normal colon or residual bowel contents [21, 23]. The challenge of CAD is to incorporate all these factors into a computerized algorithm resulting in an acceptable compromise between sensitivity and specificity [23]. Some reports suggest that CAD algorithms are highly sensitive but have limited specificity with many false positive. A recent study suggests that 3D viewing increases reading accuracy in polyp candidates identified with CAD [24].

For radiation exposure, the development of magnetic resonance colonography may be a solution [19].

### **Non invasive tests**

#### *Proteomics*

Proteomics is the study of the proteome: the sum of human proteins and how they interact between each other and the environment. Through the use of bio-informatics systems, this information can lead to identification of cancer-associated biomarkers.

The ideal biomarker would be detectable in a readily accessible fluid (serum) and would reflect not only presence of the disease but status of the disease too [25, 26]. Much of their application for colorectal cancer screening has explored serum-based tests.

The use of SELDI- TOF (surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight) mass spectroscopy has greatly advanced proteomics. After proteins were separated, automated artificial intelligence systems can rapidly detect abnormal proteins. The advantages are: rapidly performing on serum, inexpensive and accommodating high throughput.

Preliminary clinical applications have been promising in prostate cancer for example.

Seldi-Tof has been applied to colorectal cancer research; small studies have shown good results with interesting sensibility and specificity. It remains specific concerns, including reproducibility and validity but the technique is greatly promising for the future [25, 26].

Beside proteomics, there are other potential new diagnostic targets [25,26] ;

- nuclear matrix proteins found in the urine and serum in cancer patients ;
- minichromosome maintenance proteins from stools are a potential marker of unregulated proliferation and dysplasia;
- messenger RNA based test; for example COX 2 mRNA is over expressed in > 80 % of colorectal cancer compared with normal controls;

- epigenetic cancer markers: hyper and hypomethylation of DNA, microsatellite instability, loss of imprinting.

These technologies are very promising but none are ready yet for clinical application.

#### *Stool screening [26,27]*

Stool testing is non invasive and requires no unpleasant cathartic preparation, formal health care visit or time away from routine activities. It can reflect the full length of the colorectum.

Stool based DNA testing is an emerging technology; it shows increasing promises. Many neoplasm-specific DNA alterations have been characterized; DNA markers appear to be stable in stool Human DNA is present in roughly 0.01 % of total stool DNA; the other 99.99 % is non human, coming from the microflora and the diet.

The technique used is sequence specific hybrid capture.

Candidate markers:

- total human DNA quantitatively elevated in stools from patients with colorectal cancer (increased exfoliation); long fragment DNA (>200 base pairs) appears to be an informative marker for colorectal neoplasia but is non specific (elevated in inflammation) ;

- genetic mutations and alterations on tumor suppressor genes and oncogenes (K-*ras*, APC, and p53), detection of MSI (microsatellite instability) and loss of heterozygosity (APC, p53) can be used as screening markers;

- epigenetic markers : aberrant hypermethylation often on the promoter region of affected genes.

No single marker has shown perfect sensitivity ; several combinations of markers in early clinical studies have produced high detection rates of both colorectal cancer and advanced adenomas. Observations from large representative populations are lacking and questions remain on optimal frequency of test for example. The performance has to be improved with further markers discovery and technologic refinements.

New clinical applications could be: supracolon cancer or dysplasia in ulcerative colitis.

### **New endoscopic tools**

#### *High magnification chromoscopic colonoscopy*

High magnification chromoscopic colonoscopy uses a highly magnified image with addition of dyeing agents to the gastrointestinal tract revealing detailed structure of colonic epithelium. The technique greatly improves detection of flat lesions and depressed adenomas that may have greater malignant potential than polypoid lesions [28, 29]. Magnification allows detection of subtle changes such as mucosal pallor or erythema or changes in vascular pattern and guides the biopsies. The technology is readily available and training in the use would be critical High magnification chromoscopic colonoscopy will gain probably wider use in surveillance of high risk patients such as those with ulcerative colitis. This exam has now been incorporated into the guidelines for surveillance of ulcerative colitis in the United States [30].

#### *Narrow-band imaging (NBI)*

NBI is an optical technology that can provide imaging of microvasculature in the mucosa by illuminating the tissue surface using special filters. The result is the same image as chromoendoscopy without staining, focusing on the capillaries. NBI and chromoendoscopy have the same sensibility (100 %) and specificity (75 %) in differentiating between neoplastic and non neoplastic lesions. Both are superior to conventional colonoscopy [30].

#### *Fluorescence endoscopy*

This technique can reveal neoplastic lesions, either with autofluorescence or with fluorescence induced by contrast agents: 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more promising with local application than systemic administration [30].

### *Optical coherence tomography (OCT)*

OCT is the optical analogue of ultrasonography, providing 10 µm resolution and real time cross sectional imaging of the lumen. It may provide accurate prediction of malignant infiltration into the submucosa. However improvement in axial and lateral resolution is needed to be satisfactory in grading the depth of invasion [30].

### *Confocal laser endomicroscopy*

It consists in a miniaturized confocal microscope that can be incorporated in a conventional colonoscope; it has been recently developed and allows biopsies or immediate and targeted therapy too [30].

## **CONCLUSION**

Colorectal cancer is the most common cancer in many European countries after breast and prostate and mortality is high. Screening could reduce mortality and improve quality of life but has to be cost-effective and acceptable for patients. Screening has to be a public health priority and needs a nationwide campaign as for example breast cancer.

For average risk groups, screening should start at 50 years; FOBT is the only test which has proven efficacy in reducing mortality. Without national program well defined, patients should decide according to personal choices and adequate information: annual FOBT, annual FOBT and sigmoidoscopy every 5 years or colonoscopy every 10 years.

Computed tomographic colonography is not yet recommended as large screening tool because of the lack of data confirming its reproducible value in large average risk population. Recognised indications are actually failed colonoscopy, contraindications of colonoscopy or lesion obstructing the left colon.

In the future, we have to pay attention and to form new specialists at novel technologies: improving radiological test with computer aided detection, new and performing endoscopic tools and progress in molecular biology with sophisticated serum tests and DNA analysis on faeces.

Screening of high risk people is another debate and requires specialised surveillance at specific intervals. Symptomatic people are not concerned by this point of view; they absolutely need colonoscopy for diagnosis and therapy if needed.