

JFHOD 21-24 MARS
PARIS
2013



Actualités et nouveaux outils dans le dépiantage du cancer colorectal

Dr Patrice Pienkowski

Clinique du Pont de Chaume-Montauban

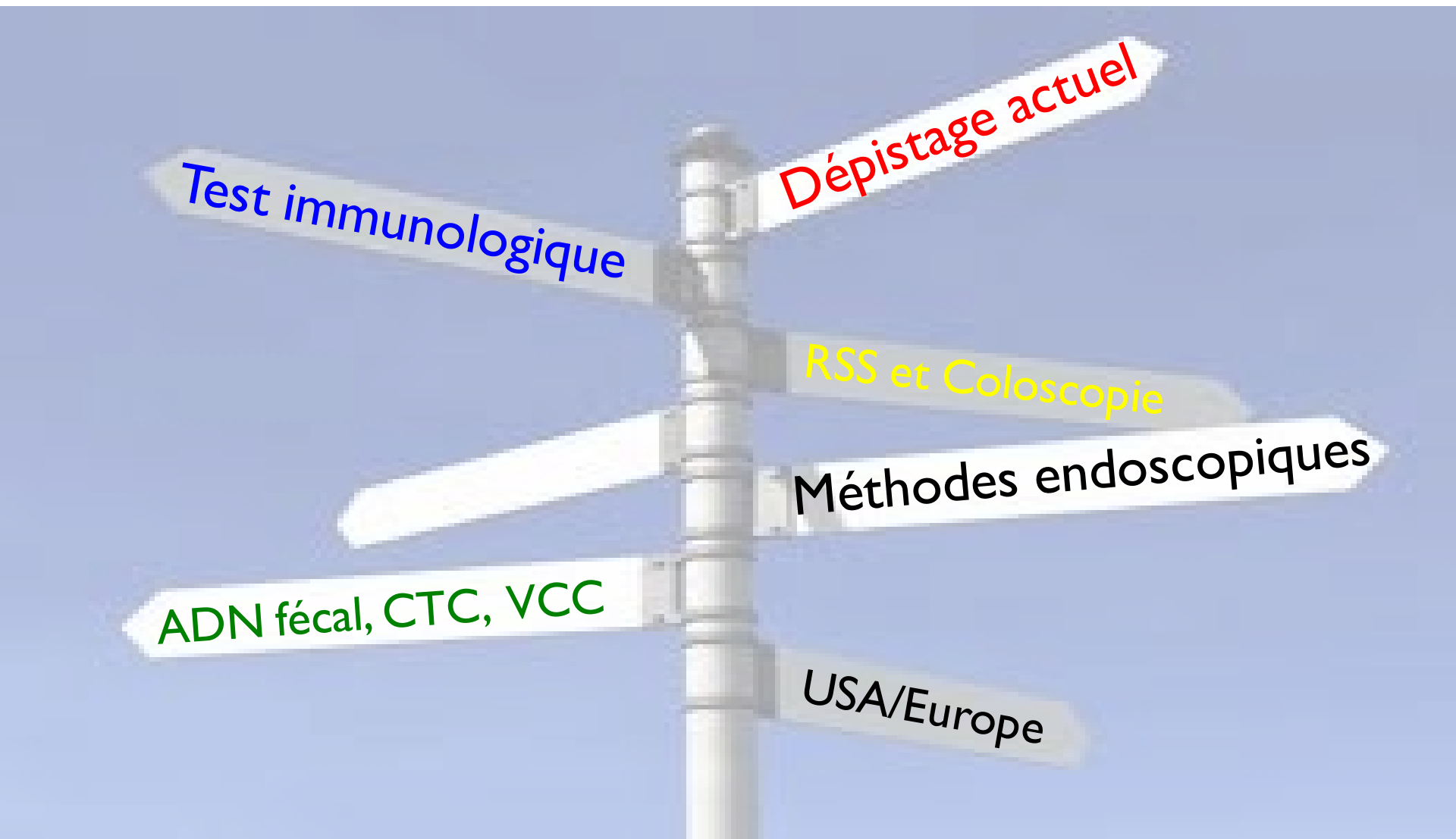
Objectifs pédagogiques

- Quels sont les résultats actuels du dépistage organisé du CCR en France
- Quelles sont les conséquences pratiques de l'utilisation du test immunologique
- Quelles sont les autres techniques de dépistage du CCR
- Etat des lieux des pratiques à l'étranger et recommandations internationales

Conflits d'intérêts

-Aucun conflit en rapport avec la thématique

Etat des Lieux	FIT	Endoscopie	Autres	Monde
----------------	-----	------------	--------	-------



➤ Rationnel pour l'utilisation du test Hémocult™

Etude contrôlée	Mortalité
Mandel (<i>NEJM 1993;328:1365-71</i>) Minnesota (1993)	-33% à 13 ans Test réhydraté-annuel
Krönborg (<i>Lancet 1996;348:1437-74</i>) Funen (1996)	-18% à 10 ans
Hardcastle (<i>Lancet 1996;348:1472-77</i>) Nottingham (1996)	-15% à 8 ans
Faivre (<i>Gy 2004;126:1674-80</i>) Bourgogne (2004)	-16% à 11 ans
Lindholm (<i>Br J Surgery 2008;95:1029-36</i>) Göteborg (2008)	-16% à 9 ans

➤ Indicateurs de résultats

- **Taux de participation (INVs)**

- 2009-2010 : **34%**
- 2010-2011 : **32%**
- Disparités géographiques : 16,4 % à 55,0 %

- **Nombre de coloscopies**

- SFED 2011 : 55.000
- SFED 2012 : 42.000
- CNAMTS 2012 : 70.000 (**5/6%**)

Taux de recours à la coloscopie :
0.50 à 0.82%
de la population cible

- **Cancers d'intervalle (Sensibilité) = 50%**

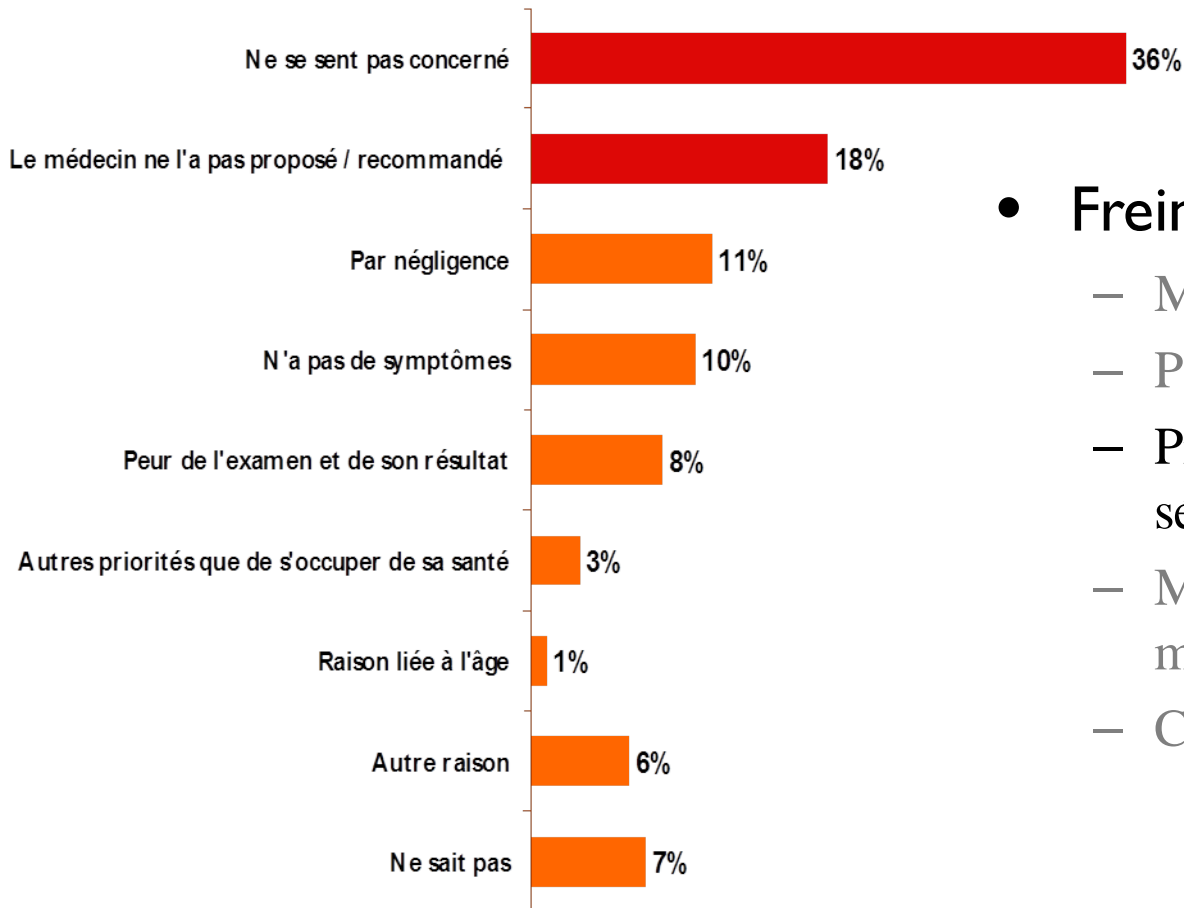
Nottingham : 51.3%

Funen : 55%

Bourgogne : 59%

Ecosse (1) : 52%

➤ Freins et limites



- **Freins (1)**

- Manque de sensibilisation
- Peur du résultat
- Procédure contraignante et peu séduisante
- Manque de conviction de médecin traitant
- Couverture sociale et précarité

➤ Conditions de validation

Participation	Mortalité	Coût
100%	-40%	
65%	-22%	2700€ (-20%)
50%	-20%	3375€
45%	-13%	4400 € (+31%)
35%	-9%	6200 € (+86%)
10%	-4%	

Lejeune. Int J Technol Assess Health Care 2004;20 :434-9.

Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer.



➤ Test immunologique

	Test Immunologique	Test au gaïac
Spécificité	AC anti globine Spécifique Hb humaine	Activité peroxydasique hème NON spécifique Hb humaine
Performances	Sensibilité : 70 à 85% Spécificité : 95% Déetecte saignements faibles	Sensibilité : 50% Spécificité : 98% Moins de coloscopies « inutiles »
Prélèvements	1 à 2 sur 2 selles Procédure optimisée Fragile	6 sur 3 selles Stable 14 jours
Lecture	Automatisée Quantitative Seuil de positivité ajustable	Visuelle colorimétrique Qualitative : positif/négatif
Coût global	5.2 à 9.75€	6.84€

➤ Etudes cliniques

Etudes contrôlées randomisées en population

	Van Rossum (2008)	Hol (2010)	Guittet (2007)	Faivre (2012)
Méthodologie	N=20.600 OC-sensor	N=15.000 OC-sensor	N=10.600 Magstream (20- 50-75mg)	N=85.000 Comparaison des 3 tests
Taux de participation	47% vs 60%	49% vs 61%		
Taux de positivité	2.4% vs 5.5%	2.8% vs 4.8%	X : 1 à 2.8	X 2 à 2.4
Taux de détection	PA : X 2.1 CCR : X 3.6	PA : X 2 CCR : X 1.8	PA : X 1.7 à 3.6 CCR : X 1 à 1.5	PA : X 3 à 4 CCR : X 1.6 à 2

➤ Conséquences attendues

Simplicité et ergonomie



Acceptabilité

Participation

+10 à 12 pts >> 45%

Performances

Sensibilité: 70-85%

Augmentation du nombre de coloscopies

+160 à 200.000/an; >3% population cible

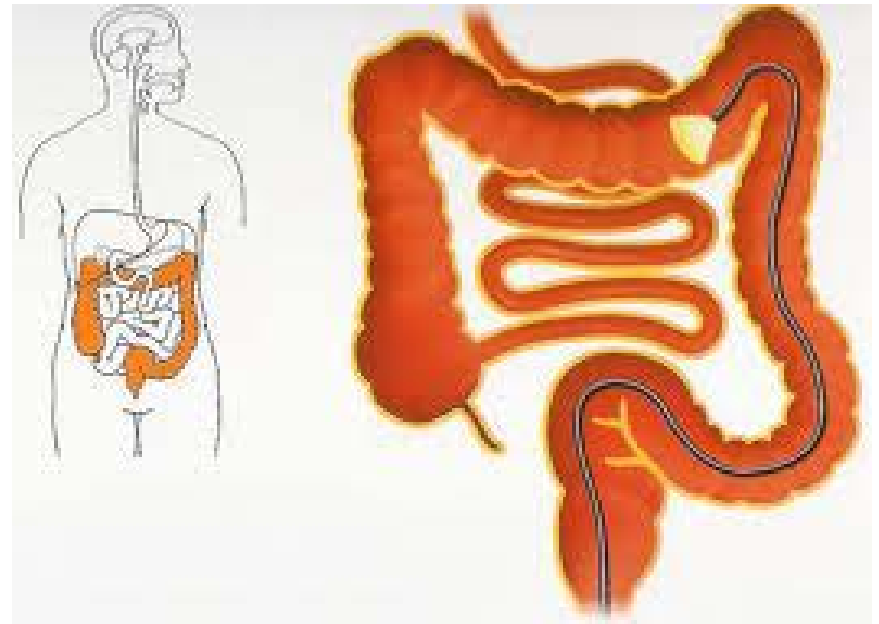
Taux de détection lésionnel (X 2 à 3)

Gain de mortalité

➤ Endoscopie



Rectosigmoidoscopie



Coloscopie totale

➤ Rectosigmoïdoscopie (RSS)

	Atkins (1) UK (2010)	Segnan (2) Italie (2011) SCORE	Hoff (3) Norvège (2009) NORCCAP	Schoen (4) USA (2012) PLCO trial
Méthode	1994-1999 RSS 11 ans	1995-1999 RSS 10,5 ans	1999-2000 RSS 7 ans	1993-2001 2 RSS 12 ans
Population randomisée	57.230 (55-64 ans)	17.140 (55-64 ans)	13.820 (55-64 ans)	77.450 (55-74ans)
Participation	71% (*)	58%	65%	83,5%
Coloscopie	5%	8,4%		22%
Incidence Colon G/Dt	-23% (36 / 2%)	-18% (24 / 9%)	NS	-21% (29 / 14%)
Mortalité	-31%	NS	NS	-26%



➤ Rectosigmoïdoscopie (RSS)

	Atkins (1) UK (2010)	Segnan (2) Italie (2011) SCORE	Hoff (3) Norvège (2009) NORCCAP	Schoen (4) USA (2012) PLCO trial
Méthode	1994-1999 RSS 11 ans	1995-1999 RSS 10,5 ans	1999-2000 RSS 7 ans	1993-2001 2 RSS 12 ans
Population randomisée	57.230 (55-64 ans)	17.140 (55-64 ans)	13.820 (55-64 ans)	77.450 (55-74ans)
Participation	71% (*)	58%	65%	83,5%
Coloscopie	5%	8,4%		22%
Incidence	-23% (36 / 2%)	-18% (24 / 9%)	NS	-21% (29 / 14%)
Mortalité	-31%	NS	NS	-26%



➤ Coloscopie

- Absence d'études contrôlées randomisées en population
- Etudes en cours
 - Europe du Nord : NordICC Trial (1)
 - Coloscopie vs surveillance (*ClinicalTrials.gov* number, NCT00883792)
 - Norvège, Pologne, Pays-Bas (2009-2026)
 - Espagne : ColonPrev Study (2)
 - Coloscopie vs FIT biannuel (*ClinicalTrials.gov* number, NCT00906997)
 - 2008-2021
 - USA : CONFIRM Study
 - Coloscopie vs FIT annuel (*ClinicalTrials.gov* number, NCT01239082)
 - Administration des Veterans (2012-2025)

➤ I : Etudes observationnelles (Cas-témoins)

	Population	Risque	Commentaires
Baxter <i>Ann Intern Med</i> 2008	1996-2001 Ontario	-31% à 8 ans	•31% colo index/HGE •Colo complète : 80%
Singh <i>JAMA</i> 2006	1989-2003 Manitoba	-72% à 10 ans	•37% internistes & HGE
Brenner 1 <i>J Natl Cancer Inst</i> 2010	2005-2007 Sarre	-48% à 10 ans	•98% colo totale
Brenner 2 <i>Ann Intern Med</i> 2011	2003-2004 Rhin-Neckar	-77% à 10 ans D/G : -54% / -84%	•91% colo totale

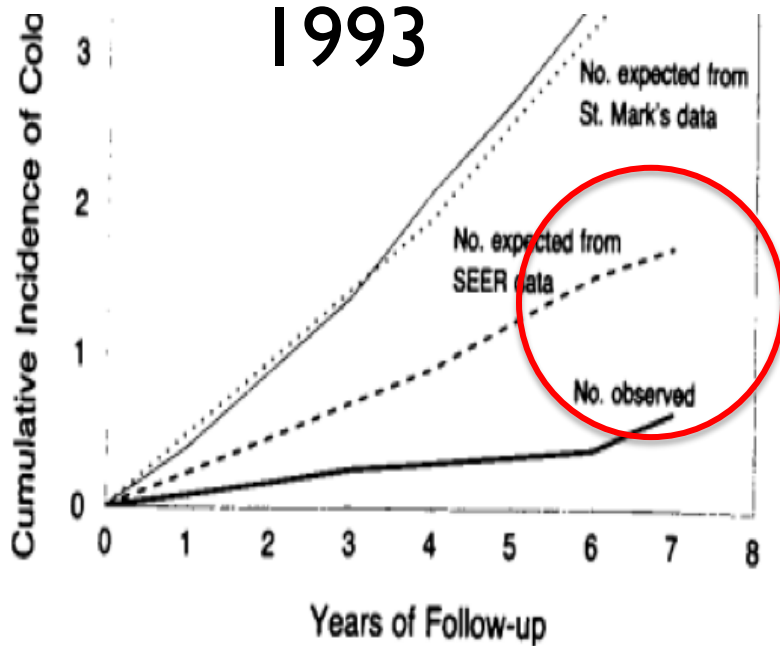
➤ 2 : Etudes populationnelles avec l'Hemoccult™

	MINNESOTA	NOTTINGHAM
Population	1975-1977 31000/15000	1981-1991 76000/76000
Méthodologie	Annuel/Biannuel Test réhydraté	Biannuel Test NON héhydraté
Mortalité	-33% à 13 ans (1)	-13% à 11 ans (2)
Incidence	-17 à 20% à 18 ans (3)	NS à 19 ans (4)
Participation	75 à 78%	57%
Taux positivité test	9.8%	2.1%
Taux de coloscopie (population invitée)	22%	5%

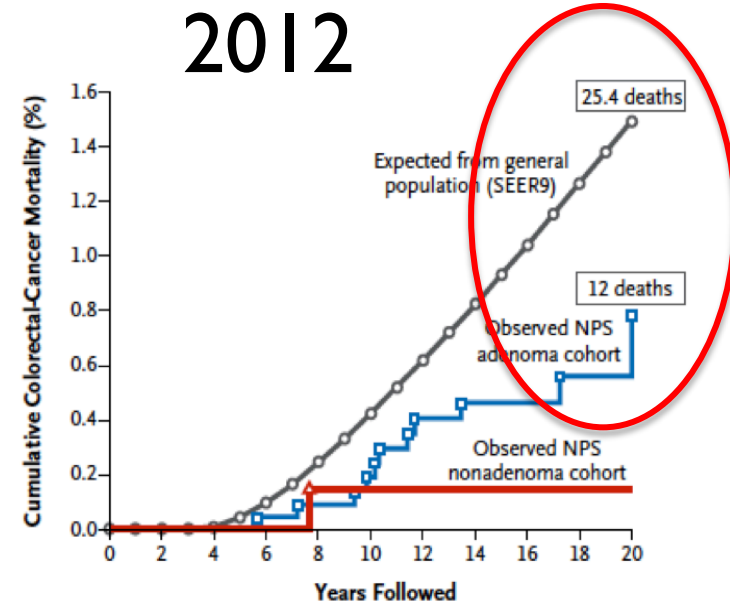
(1) Mandel NEJM 1993, (2) Hardcastle Lancet 1996, (3) Mandel NEJM 2000, (4) Scholefield Gut 2012

➤ 3 : National Polyp Study (NPS)

Suivi d'une cohorte multicentrique de 2600 patients polypectomisés entre 1980 et 1990



Réduction d'incidence de 76%
à 6 ans ($p < 0.001$)



Réduction de mortalité de 53%
($p = 0.008$)

➤4 : Après coloscopie normale

Plusieurs études montrent une diminution prolongée du risque de CCR après coloscopie normale ou après exérèse de lésion non adénomateuse

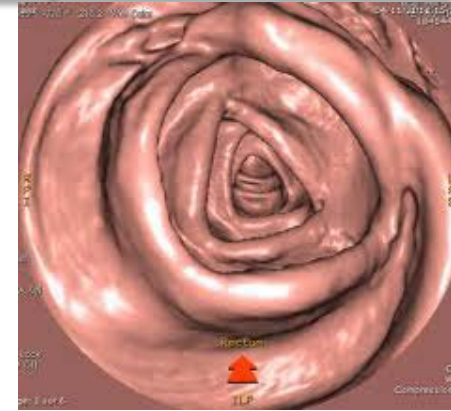
70% à 10 ans

Rationnel pour
une coloscopie unique
ou tous les 10 ans

Brenner. Gut 2006;55:1145-50
Brenner Gastroenterology 2010
Singh. JAMA 2006;295:2366-73
Imperiale. NEJM 2008;359:1218-24



➤ Coloscanner (à l'air)



- Performances diagnostiques comparables à la coloscopie
 - 96% des CCR (*Pickhardt Radiology 2011*)
 - >90% des polypes supracentimétriques (*Johnson, NEJM 2008*)
- Sensibilité moindre pour les lésions de 6-10 mm et ≤ 5 mm (*Cotton, JAMA 2004*)
- Meta-analyse (2011) : 6 études en dépistage – 4900 patients
- Acceptabilité probablement meilleure : 34 vs 22% (*Stoop, Lancet Oncol 2012*)
- Coloscopie diagnostique nécessaire si lésion détectée

➤ VideoCapsule Colique (VCC)



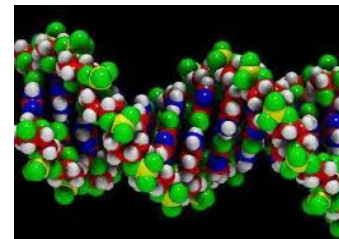
	VCC-1 Van Gossum (1)	VCC-2 Eliakim(2)	VCC-2 Spada (3)
Effectifs	320	98	109
Polypes ≥ 6mm	64%	89%	84%
Se/Sp	84%	76%	64%
Polypes ≥ 10 mm	60%	88%	88%
Se/Sp	98%	89%	95%

- Taux d'exploration complète : 83% (ONECC : 75%)
- ESGE (4) : données disponibles insuffisantes en dépistage

(1) Van Gossum, NEJM 2009; (2) Eliakim, Endoscopy 2009; (3) Spada, Gastrointest endosc 2011),
 (4) Spada Endoscopy 2012

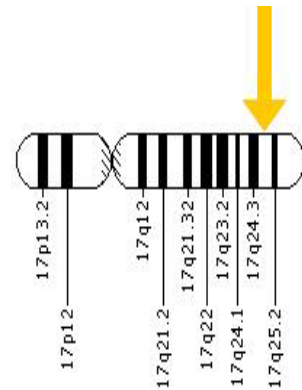
➤ Biologie Moléculaire : (I) ADN fécal

- Détection des altérations du DNA dans les cellules exfoliées
- Marqueurs moléculaires multiples (gènes de la physiologie cellulaire)
 - **mutation** de gènes (*APC, Kras, P53 ...*)
 - anomalie de **méthylation de l'ADN** (gènes *Wif1, Vimentin, Septin...*)
- Etudes initiales discordantes (*Ahlquist, Imperiale, Itzkowitz - 2004 & 2008*)
- Etudes en cours
 - Cologuard™ (Mayo Clinic : multimarqueurs vs FIT)
 - Colohybridotest™ (APHP – essai VATNIMAD : FOBT +)
- Limites :
 - *Technologie sophistiquée,*
 - *Analyse sur une selle entière,*
 - *Coût élevé*



➤ Biologie Moléculaire : (2) tests sériques

- Détection de l'ADN tumoral libre extra-cellulaire dans le sang
- Marqueur : Septin 9
 - Méthylation du gène Septin 9 (Ch17q25)
 - Études rétrospectives publiées (4300 sujets)
 - Etude prospective (n=8000) : sensibilité 88%, spécificité 67% (1)
 - Test de 2^e génération :
 - Sensibilité 99%, Spécificité 81%, VPN 99,9% (2)
 - Performances identiques colon droit/colon gauche



(1) Weiss, European Oncology 2009; (2) Beck, CO 80 JFHOD 2012



➤ Recommandations européennes

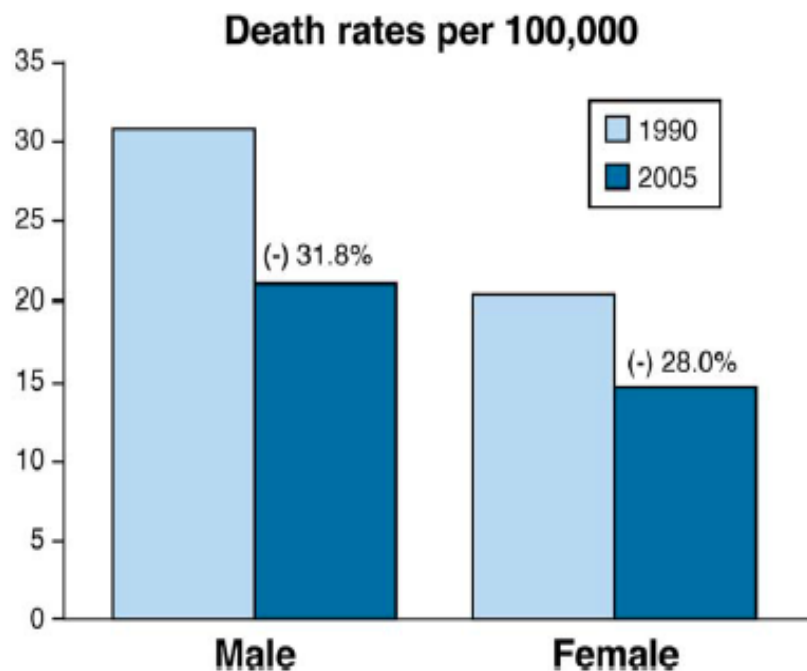
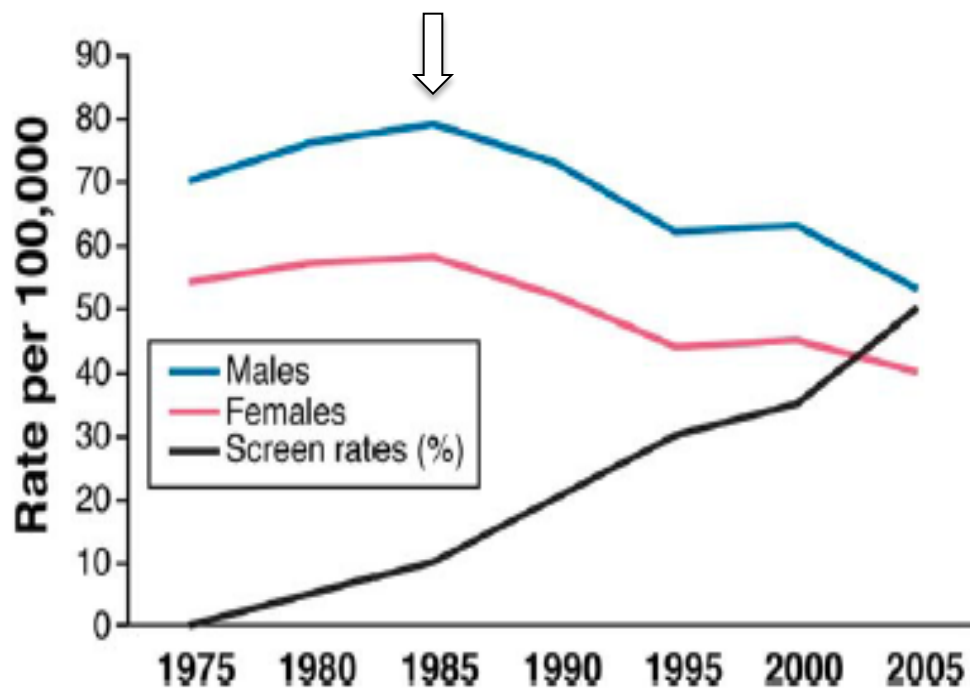
2010	
gFOBT	<ul style="list-style-type: none">-méthode de référence-rythme \leq 2 ans-cible « minimale » : 60 à 64 ans ...
FIT	<ul style="list-style-type: none">-supériorité validée-rythme \leq 3 ans-remplacement du gFOBT non explicitement recommandé
RSS	<ul style="list-style-type: none">-avancées prises en compte-évaluation systématique des résultats-cible : 55 à 64 ans-intervalle « optimal » : tous les 10 à 20 ans
Coloscopie	<ul style="list-style-type: none">-possible compte tenu de l'impact sur mortalité et incidence-coloscopie unique à 55 ans
Autres	<ul style="list-style-type: none">-en cours d'évaluation

➤ Recommandations pour le dépistage du CCR aux USA

2008	ACS-MSTF-ACR	USPSTF	ACG
gFOBT annuel	Oui Test sensible	Oui Test sensible	Oui Test sensible
FIT	Oui	Oui	Oui Test de Référence
ADN fecal	Acceptable (Intervalle?)	Non	Oui (3 ans) Préférer le FIT
RSS	Oui tous les 5 ans	Oui Tous les 3 ans + gFOBT	Oui tous les 5 à 10 ans
LB	Oui (par défaut)	Non	Non
Coloscanner tous les 5 ans	Oui (et colo si +)	Non	Oui
Coloscopie tous les 10 ans	Oui	Oui	Oui Méthode préférée

➤ Etat des lieux du dépistage aux USA

CCR : évolution de l'incidence et de la mortalité (1975-2005)





**Take
home message*

➤ Conclusions (1)

- Avec un taux de participation insuffisant, le DO du CCR tel qu'il est pratiqué actuellement en France **ne remplit pas tous ses objectifs**. Le **test Hemocult™** ne représente plus aujourd'hui la stratégie optimale.
- Par leur **acceptabilité** et leurs **performances** les **tests immunologiques** représentent un **progrès considérable** et devraient permettre une plus forte réduction de mortalité. Ils doivent devenir le **test de référence** pour le dépistage du CCR dans le cadre d'une stratégie en 2 temps.
- La **coloscopie** est un examen efficace pour **réduire le risque, l'incidence et la mortalité** par CCR chez les individus qui en bénéficient. **Le dépistage « opportuniste »** par coloscopie unique à 55 ans chez les individus à risque moyen **ne doit pas être découragé**. En population, **le taux de recours à la coloscopie** conditionne le résultat d'ensemble.
- Une **RSS unique** réalisée avant 60 ans permet de réduire l'incidence et la mortalité du CCR; ce bénéfice porte essentiellement sur le colon distal.



**Take
home message*

➤ Conclusions (2)

- Le **Coloscanner** présente des **performances identiques à la coloscopie pour le dépistage des CCR et des polypes de plus de 10mm**; lorsque le coloscanner est proposé, il se positionne comme un **test de sélection** et doit être suivi, lorsqu'il est positif, d'une coloscopie diagnostique.
- La **VCC** est une méthode potentiellement intéressante mais des études cliniques spécifiques au dépistage de patients à risque moyen sont nécessaires. **La biologie moléculaire** est en plein essor et le développement de **tests sériques** pourrait révolutionner le dépistage du CCR dans un avenir proche.
- **Le taux de participation** est la « **pierre angulaire** » de tout dépistage en population, conditionnant son efficacité.
- Le **dépistage organisé** permet de **maîtriser les coûts** et **d'assurer un contrôle de qualité** à tous les niveaux. La **stratégie pragmatique** laissant le libre choix du test de dépistage permet **des taux de couverture** de la population plus élevés.

Points forts

1-Avec une participation de la population de 32 à 34%, le dépistage du CCR tel qu'il est pratiqué actuellement en France ne remplit pas tous ses objectifs. Le tests au gâiac ne représente plus aujourd'hui la stratégie optimale.

2-Les tests immunologiques sont supérieurs à la fois en terme d'acceptabilité et de performances et devraient permettre une plus forte réduction de la mortalité par CCR. Ils doivent devenir le test de référence pour le dépistage organisé du CCR dans le cadre d'une stratégie en 2 temps.

3-La coloscopie est un examen efficace pour réduire le risque, l'incidence et la mortalité par CCR chez les individus qui en bénéficient. Des études contrôlées sont en cours pour confirmer son bénéfice en population. La coloscopie fait partie des options de dépistage possibles aux Etats Unis et figure dans les dernières recommandations européennes.

4-Le coloscanner présente des performances identiques à la coloscopie pour le dépistage de polypes de plus d'un cm et des cancers. Quand il est validé, il se positionne comme un test de sélection et doit être suivi, lorsqu'il est positif, d'une coloscopie diagnostique.

5-La recherche de l'ADN fécal n'est pas à ce jour une stratégie validée mais la biologie moléculaire représente une technique d'avenir prometteuse susceptible de faciliter et de simplifier le dépistage du CCR, notamment grâce au développement de tests sériques.