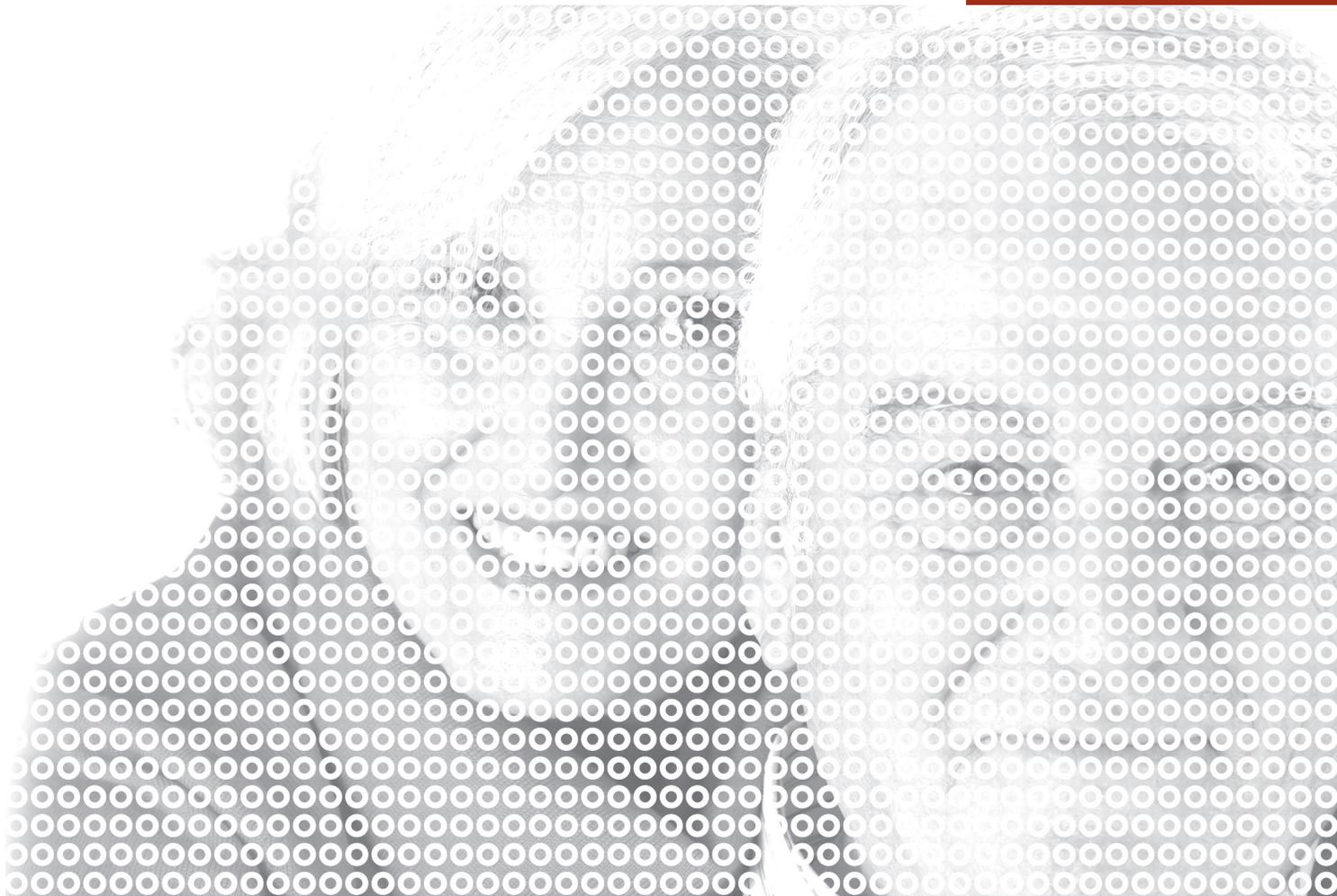


REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE POPULATIONNEL DU CANCER COLORECTAL DE LA POPULATION À RISQUE MOYEN

SEPTEMBRE 2007



Institut national de santé publique du Québec

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE POPULATIONNEL DU CANCER COLORECTAL DE LA POPULATION À RISQUE MOYEN

SEPTEMBRE 2007

Direction des systèmes de soins et politiques publiques
Programmes de dépistage, génétique et lutte au cancer

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURS

Mélanie Drolet, Ph. D.
Unité programmes de dépistage, génétique et lutte au cancer
Direction des systèmes de soins et services
Institut national de santé publique du Québec

Bernard Candas, Ph. D.
Unité programmes de dépistage, génétique et lutte au cancer
Direction des systèmes de soins et services
Institut national de santé publique du Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

FINANCEMENT

Cette étude a été financée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Direction de la santé publique (Direction de la prévention clinique et de la biovigilance) et Direction générale des services de santé et médecine universitaire (Direction de la lutte contre le cancer).

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier sincèrement les docteurs Wilbert Deck, Anthony Miller et Linda Perron ainsi que monsieur Robert Jacob d'avoir accepté de réviser le présent rapport et de nous avoir fait bénéficier de leur expertise à travers leurs commentaires pertinents et judicieux.

Enfin, le mérite de la mise en forme de ce document revient à madame Isabelle Cliche.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2008
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-54888-1 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-51393-3 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2008)

FAITS SAILLANTS

Le dépistage du cancer colorectal par recherche de sang occulte dans les selles

Deux essais cliniques majeurs

Deux études cliniques randomisées évaluant l'efficacité populationnelle d'un éventuel programme se démarquent par leur qualité méthodologique élevée et par le choix d'algorithmes cliniques potentiellement généralisables au système de soins. Ces essais ont été réalisés au Royaume-Uni et au Danemark. Ils sont basés sur la recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) non réhydratées, effectuée tous les deux ans, chez les personnes de 50 à 74 ans. Entre 60 et 67 % des personnes invitées ont complété au moins un cycle de dépistage.

Deux autres études (Minnesota-États-Unis et Suède) ont utilisé un test de RSOS réhydraté, moins spécifique, qui entraîne la réalisation de coloscopies chez un nombre de personnes de cinq à sept fois plus élevé. Dans l'étude du Minnesota, les participants ne sont pas directement issus de la population générale. Dans l'étude suédoise, les sujets n'ont été invités qu'à deux cycles de RSOS et le protocole d'investigation diagnostique est complexe. Pour ces raisons principalement, la pertinence des résultats obtenus dans ces deux études est moindre que celle des deux études précédentes. Ainsi, même si les bénéfices du dépistage atteints dans l'étude du Minnesota sont impressionnants, ces résultats ne peuvent être utilisés pour éclairer la décision d'implanter actuellement un programme populationnel de dépistage du cancer colorectal qui se baserait sur les procédures cliniques utilisées.

15 à 18 % de réduction de la mortalité par cancer colorectal sur environ 10 ans, mais l'effet est probablement moins important à plus long terme

Après trois à six cycles de RSOS bisannuelle effectués sur une période de 8 à 10 ans, la mortalité par cancer colorectal a été réduite de 15 à 18 %. Au-delà de cette période, l'étude du Royaume-Uni montre une légère érosion de l'effet avec une réduction de la mortalité spécifique qui n'atteint plus que 13 % lors d'une évaluation cinq ans après le dernier test de RSOS. L'étude danoise montre une détérioration marquée du bénéfice après 13 et 17 ans de RSOS bisannuelle. Les réductions de la mortalité spécifique, qui ne sont plus significatives, passent respectivement à 14 et 11 %. Les résultats publiés ne permettent pas d'évaluer les bénéfices en termes d'années de vie sauvées.

L'impossibilité de s'assurer que le dépistage et le traitement n'entraînent pas une surmortalité par autres causes

Les données disponibles actuellement ne permettent pas de s'assurer que l'effet du dépistage sur la mortalité par cancer colorectal n'est pas amoindri, voire annulé ou renversé, par une augmentation de la mortalité par autres causes que le cancer colorectal.

Aucune réduction de l'incidence du cancer colorectal

Le dépistage par RSOS bisannuelle ne modifie pas l'incidence du cancer colorectal. Le dépistage n'engendre donc pas de surdiagnostic ni de surtraitement en comparaison avec la pratique courante. Les polypectomies réalisées lors des coloscopies d'investigation diagnostique ne diminuent pas l'incidence ultérieure du cancer colorectal.

Un effet modeste sur le devancement du stade au diagnostic

Le dépistage par RSOS bisannuelle permet de diagnostiquer les cancers à un stade plus précoce chez un faible pourcentage des patients atteints. Dans le groupe de dépistage, les cancers de stade A (échelle Duke) passent de 11 à 20-22 % des cas. Les cancers de stade D demeurent peu ou pas diminués et représentent toujours 20-22 % des cas.

Des risques sérieux associés aux procédures cliniques de dépistage

Les complications sérieuses à la coloscopie (saignements et perforations) sont fréquentes, mais néanmoins comparables avec les données rapportées dans le cadre régulier des soins de santé ailleurs dans le monde. Les essais ne mentionnent pas les complications cardio-respiratoires, neurologiques ou infectieuses, moins fréquentes, mais possiblement tout aussi sérieuses. Aucun essai clinique n'a rapporté de décès associés à la coloscopie.

Le dépistage du cancer colorectal par sigmoïdoscopie

Trois essais cliniques de qualité intermédiaire

Le Royaume-Uni, l'Italie et les États-Unis ont entrepris des essais cliniques de qualité intermédiaire sur l'effet du dépistage du cancer colorectal par sigmoïdoscopie unique chez les personnes de 55-64 ans (Royaume-Uni, Italie) ou par sigmoïdoscopie répétée après 2-3 ans chez les personnes de 55-75 ans (États-Unis). De 10 à 39 % selon l'étude, les pourcentages de participation de la population cible initialement contactée sont faibles, ce qui laisse présager une faible acceptabilité de cette option de dépistage.

Aucun résultat disponible sur la réduction de la mortalité par cancer colorectal

Les premiers résultats sur l'effet du dépistage par sigmoïdoscopie devaient être publiés en 2005. La fin de ces études est prévue entre 2010 et 2014. La présélection des sujets sur la base du volontariat limitera toutefois la généralisation des résultats à un contexte de dépistage populationnel.

Une distribution des stades des cancers diagnostiqués nettement favorable

Les pourcentages de cancers de stade précoce (A sur l'échelle Duke) varient entre 54 et 62 % tandis que les cancers de stade D sont inférieurs à 4 %. Cette distribution des stades au diagnostic est un résultat intermédiaire encourageant, mais insuffisant pour conclure à l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.

Un taux de complications préoccupant à la sigmoïdoscopie et à la coloscopie

Les taux de complications cumulés des deux techniques endoscopiques atteignent des niveaux plus élevés que dans les essais cliniques sur la RSOS et comptent même un total de 5,7 décès par 10 000 examens dans l'étude britannique. Exprimée par 10 000 examens, la sigmoïdoscopie a provoqué jusqu'à 22 saignements sérieux, de 0,25 à 1 perforation et 1,5 décès. Toujours exprimée par 10 000 examens, la coloscopie d'investigation diagnostique, suite à une sigmoïdoscopie positive, a provoqué de 13 à 67 saignements sérieux, de 13 à 17 perforations et jusqu'à 4 décès.

Autres options de dépistage

À notre connaissance, il n'existe aucune étude randomisée en cours pour évaluer l'efficacité du dépistage par coloscopie ou par lavement baryté double contraste pour réduire la mortalité par cancer colorectal.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VII
GLOSSAIRE	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES	XI
1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIF	3
3 MÉTHODOLOGIE	5
3.1 Identification et sélection des articles	5
3.1.1 Essais cliniques	5
3.1.2 Méta-analyses	5
3.2 Critères d'appréciation de la qualité des essais cliniques	6
3.2.1 Essais cliniques	6
3.2.2 Méta-analyses	8
4 RECHERCHE DE SANG OCCULTE DANS LES SELLES : ESSAIS CLINIQUES	9
4.1 Recension, sélection et analyse de la qualité des essais cliniques	9
4.1.1 Essais cliniques répertoriés et retenus	9
4.1.2 Caractéristiques des essais cliniques	9
4.2 Synthèse des résultats des essais cliniques	15
4.2.1 RSOS et examens diagnostiques	15
4.2.2 Effet sur la mortalité	19
5 RECHERCHE DE SANG OCCULTE DANS LES SELLES : MÉTA-ANALYSES	23
5.1 Recension, sélection et analyse de la qualité des méta-analyses	23
5.1.1 Méta-analyses répertoriées et retenues	23
5.1.2 Caractéristiques des méta-analyses	23
5.2 Synthèse des résultats des méta-analyses	28
5.2.1 Incidence du cancer colorectal	28
5.2.2 Mortalité par cancer colorectal	28
5.2.3 Mortalité de toutes causes et par autres causes	28
6 SIGMOÏDOSCOPIE : ESSAIS CLINIQUES	29
6.1 Recension, sélection et analyse de la qualité des essais cliniques	29
6.1.1 Essais cliniques répertoriés et retenus	29
6.2 Synthèse des résultats des essais cliniques	34
6.2.1 Participation	34
6.2.2 Résultats de la sigmoïdoscopie	34
6.2.3 Investigation diagnostique	34
6.2.4 Taux de détection	34
7 DISCUSSION ET CONCLUSIONS	37
7.1 Le dépistage par la recherche de sang dans les selles	37
7.2 Le dépistage par sigmoïdoscopie	38
8 BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXE A PLAN DE TRAVAIL DE L'INSPQ POUR L'ÉTUDE DE LA FAISABILITÉ D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE POPULATIONNEL DU CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES À RISQUE MOYEN AU QUÉBEC	45

ANNEXE B RECHERCHE INITIALE DES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES DANS MEDLINE	51
ANNEXE C RECHERCHE INITIALE DES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES DANS LA LIBRAIRIE DE LA COLLABORATION COCHRANE.....	61
ANNEXE D ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES RETENUES DANS CE RAPPORT POUR LE DÉPISTAGE PAR RSOS.....	83
ANNEXE E ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES RETENUES DANS CE RAPPORT POUR LE DÉPISTAGE PAR SIGMOÏDOSCOPIE.....	87
ANNEXE F RECHERCHE INITIALE DES MÉTA-ANALYSES DANS MEDLINE	91
ANNEXE G RECHERCHE INITIALE DES MÉTA-ANALYSES DANS LA LIBRAIRIE DE LA COLLABORATION COCHRANE.....	109
ANNEXE H MÉTA-ANALYSES RETENUES DANS CE RAPPORT	113
ANNEXE I CLASSIFICATION DES STADES DU CANCER COLORECTAL AU DIAGNOSTIC	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Critères d'appréciation de la qualité des essais cliniques évaluant l'efficacité des tests de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal	7
Tableau 2.	Critères d'appréciation des qualités des méta-analyses évaluant l'efficacité des tests de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal	8
Tableau 3.	Caractéristiques et appréciation de la méthodologie et des procédures cliniques des essais évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.....	11
Tableau 4.	Résultats intermédiaires des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.....	17
Tableau 5.	Résultats sur la mortalité spécifique, toutes causes et autres causes des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.....	21
Tableau 6.	Sources des données des méta-analyses évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.....	25
Tableau 7.	Appréciation des qualités des méta-analyses publiées sur l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal	26
Tableau 8.	Appréciation des qualités méthodologiques des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal	31
Tableau 9.	Principaux résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal.....	36

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Cadre d'analyse de la faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal	49
-----------	--	----

GLOSSAIRE

Biais d'information : Erreur systématique qui provient d'une collecte d'information erronée. La variable n'est pas mesurée correctement. Par exemple, la cause de décès pourrait être erronée et un décès pourrait être classé dans les décès pour autres causes alors que le décès serait attribuable au cancer colorectal.

Biais de confusion : Erreur systématique qui provient de l'effet combiné de deux facteurs. L'effet d'une exposition sur une issue est confondu par la présence d'un facteur externe. Le biais de confusion est, entre autre présent, lorsque les caractéristiques de deux groupes (exposés ou non à l'intervention) sont différentes. L'effet de l'intervention peut donc provenir de l'intervention, mais aussi des caractéristiques qui sont différentes entre les deux groupes. La randomisation aléatoire des sujets en deux groupes permet de répartir les caractéristiques similairement entre les deux groupes et constitue le meilleur moyen de contrôle de ce biais.

Biais de sélection : Erreur systématique qui provient de la procédure utilisée pour la sélection des sujets et des facteurs qui influencent la participation à l'étude. Le biais est présent lorsque l'association entre l'exposition et la maladie diffèrent entre les gens qui participent ou non à l'étude et qui subissent ou non l'intervention.

Validité externe : La validité externe d'une étude concerne la capacité d'extrapoler les résultats d'une étude à d'autres populations que celle étudiée. Le potentiel de généralisation est faible lorsque les sujets à l'étude ne sont pas représentatifs de la population générale vers laquelle on veut appliquer les résultats. Nous avons élargi la définition de la validité externe pour également inclure le potentiel de généralisation de l'intervention de l'étude qui pourrait ou non être répliquée en dehors du contexte de l'étude.

Validité interne : La validité interne d'une étude représente la qualité intrinsèque méthodologique de l'étude et est influencée par trois types de biais : les biais de sélection, d'information et de confusion. La présence de l'un ou l'autre de ces biais occasionne un problème de validité interne de l'étude et peut invalider les résultats.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES

CaCR	Cancer colorectal
CETS	Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec
IC	Intervalle de confiance
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NA	Non applicable
ND	Non disponible
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NSC	<i>National Screening Committee</i>
p-ans	Personnes-années
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial</i>
RR	Risque relatif
RSOS	Recherche de sang occulte dans les selles
RSOS +	Recherche de sang occulte dans les selles positive

1 INTRODUCTION

Dans un rapport publié en 1999¹, le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS) concluait qu'un programme de dépistage du cancer colorectal permettrait de réduire de façon significative la mortalité due à ce cancer. Le Conseil recommandait d'inviter les personnes asymptomatiques de 50 à 79 ans pour un test bisannuel de recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) au gaïac. Des recommandations similaires ont été émises en mai 2002 par le Comité national sur le dépistage du cancer colorectal mis en place par L'Agence canadienne de santé publique du Canada².

Les connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la maladie suggèrent que le cancer colorectal présente une phase de latence asymptomatique d'environ 10 ans. La lenteur de son développement permettrait de le détecter à un stade précoce voire même d'exciser les lésions précancéreuses et ainsi réduire l'incidence du cancer colorectal. Selon l'hypothèse de la séquence adénome-cancer, le côlon normal développerait une hyperprolifération de l'épithélium qui mènerait à la formation de polypes. Ces derniers, plus susceptibles de saigner, quoique très faiblement, seraient détectables par RSOS. Environ la moitié ou les deux tiers des polypes seraient adénomateux et pourraient éventuellement mener au cancer³⁻⁶. Par ailleurs, le stade du cancer au diagnostic s'avère un des facteurs pronostiques les plus importants. La survie à 5 ans d'un cancer colorectal localisé est supérieure à 90 %, elle diminue aux environs de 60 – 75 % pour les cancers avec envahissement régional et chute à 1 % pour les cancers avec métastases à distance^{3, 7}. On suppose donc, qu'avec le dépistage, la détection et l'excision de lésions précoces pourraient réduire l'incidence, et par conséquent la mortalité par cancer colorectal. Cependant, la séquence adénome-cancer pourrait ne pas être sous-jacente à tous les cas de cancers⁵ et il demeure possible que certains types d'adénomes, entre autres, les adénomes plats qui sont le plus susceptibles d'être manqués par le dépistage, soient en fait ceux qui progressent le plus rapidement en cancer⁸.

Brièvement, quatre modalités cliniques de dépistage du cancer colorectal sont envisagées⁹. Premièrement, le test de RSOS permet une utilisation à grande échelle puisqu'il est relativement simple, non invasif et peu coûteux. Les personnes prélèvent et déposent elles-mêmes des échantillons de selles sur des plaquettes qui sont envoyées au laboratoire où elles sont analysées afin de détecter la présence de sang dans les selles. Si le résultat est positif, les personnes doivent se soumettre à un examen d'investigation diagnostique complet du côlon, préférablement par coloscopie, ou par lavement baryté double contraste si la coloscopie est cliniquement impossible. Jusqu'à maintenant, ce sont surtout les tests de RSOS au gaïac qui ont été utilisés. Ce test qualitatif révèle la présence de sang dans les selles par un changement de coloration qui résulte de l'oxydation du gaïac en présence d'hémoglobine. Plusieurs substances alimentaires ou médicamenteuses sont toutefois susceptibles de favoriser ou de bloquer cette oxydation, entraînant ainsi des taux élevés de faux positifs ou de faux négatifs¹⁰. L'effet de ces interactions peut toutefois être minimisé en respectant des restrictions alimentaires et médicamenteuses quelques jours avant le prélèvement. Les tests de RSOS immunochimiques développés récemment présentent une avenue intéressante puisqu'ils sont plus spécifiques à l'hémoglobine humaine¹⁰ et donc moins sujets aux interférences alimentaires et médicamenteuses. De plus, le test

immunochimique est quantitatif et l'analyse des échantillons est automatisée. La RSOS demeure néanmoins caractérisée par une sensibilité et une spécificité considérées faibles pour la détection du cancer colorectal.

En raison de la performance limitée de la RSOS, les examens endoscopiques sont également considérés comme examen initial de dépistage puisqu'ils permettent une visualisation directe. La sigmoïdoscopie permet un examen du rectum et du côlon distal et présente de bonnes sensibilité et spécificité pour les lésions distales¹⁰. L'examen peut être effectué aussi bien à l'hôpital qu'en cabinet privé¹¹, par des médecins ou d'autres professionnels de la santé ayant reçu une formation spécifique. La procédure est généralement réalisée sans sédation, en moins de 10 minutes, après une préparation colique réduite et présenterait un faible risque de complications^{10, 12, 13}. Par contre, la sigmoïdoscopie ne permet pas de visualiser ni d'exciser les anomalies proximales. On estime toutefois que 2/3 des adénomes et des cancers sont localisés au niveau du rectum et du côlon distal. Par ailleurs, entre 20 à 30 % des cancers du côlon proximal sont associés à des lésions distales à haut risque et le suivi par coloscopie généralement réalisé après l'identification de lésions distales permet de détecter ces cancers proximaux^{10, 14}.

La coloscopie, considérée comme l'étalon de référence pour la détection des cas de cancer colorectal⁹, est également proposée comme examen initial de dépistage. Elle permet une visualisation directe et complète du côlon ainsi que l'excision de certaines lésions. La coloscopie nécessite une préparation colique soigneuse débutant environ 24 heures avant l'examen et est réalisée sous sédation. Elle nécessite une formation et une expérience importante de l'endoscopiste. Pour le patient, l'examen dure généralement 30 minutes. Bien que le taux de complications soit généralement peu élevé¹⁵⁻¹⁸, l'éventualité de complications sérieuses telles les hémorragies, les perforations intestinales et même les décès demeure un enjeu important à considérer dans un contexte de dépistage à grande échelle.

Le lavement baryté double contraste, tout comme la coloscopie, permet une investigation complète du côlon, mais présente toutefois des sensibilités et spécificités plus faibles que la coloscopie¹⁰. Par ailleurs, une coloscopie de suivi est nécessaire lorsque des anomalies sont suspectées ou détectées⁹. Pour ces raisons, cette procédure demeure une option initiale de dépistage peu favorisée.

De nouvelles technologies de dépistage sont actuellement en développement, telles que la coloscopie virtuelle et des techniques de détection de marqueurs moléculaires du cancer et de ses altérations génétiques ou biochimiques^{10, 19, 20}. Cependant, ces technologies en sont à leurs débuts et aucun essai clinique randomisé évaluant leur efficacité pour réduire la mortalité par cancer colorectal n'a été répertorié.

2 OBJECTIF

Ce rapport s'inscrit dans le cadre général d'un mandat que le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a octroyé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) afin d'évaluer la pertinence, la faisabilité et les modalités d'un programme de dépistage du cancer colorectal au Québec, compte tenu des technologies et des services de soins disponibles actuellement. Pour répondre à cette demande, l'INSPQ a établi un cadre d'analyse qui, appliqué au contexte spécifique du dépistage du cancer colorectal, a permis de dresser une liste d'études requise pour la réalisation du mandat (Annexe A).

Le présent document fait état de la réalisation, des résultats et des conclusions de la première étude dont l'objectif principal consiste à faire la revue systématique des essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité du dépistage du cancer colorectal pour diminuer la mortalité par ce cancer. Cette revue systématique emprunte une méthodologie structurée inspirée de l'approche développée par le National Institute for Health and Clinical Excellence du Royaume-Uni (NICE)²¹. Elle est restreinte aux essais cliniques randomisés puisque les études observationnelles non randomisées, étant sujettes à de nombreux biais méthodologiques, ne permettent pas de conclure quant au bénéfice d'une intervention. Les études observationnelles sont donc moins pertinentes dans le présent contexte de prise de décision, alors que des données provenant d'essais randomisés sont disponibles.

3 MÉTHODOLOGIE

Une recherche dans les différentes banques de données d'articles scientifiques et de revues de la littérature a tout d'abord été réalisée. Les articles pertinents ont ensuite été sélectionnés, puis leurs validités interne et externe ont été évaluées à partir de critères spécifiques. Finalement, les articles retenus ont été revus pour en extraire les principaux résultats qui font l'objet de cette synthèse.

3.1 IDENTIFICATION ET SÉLECTION DES ARTICLES

3.1.1 Essais cliniques

La banque d'articles scientifiques Medline a été interrogée via PubMed en utilisant les mots-clés (termes MeSH) suivants : « colorectal neoplasm », « mass screening » et le type de publication « randomized control trial » en combinaison avec « occult blood », « sigmoidoscopy », « colonoscopy », « contrast media » ou « endoscopy, gastrointestinal ». Une recherche utilisant les mots-clés « colorectal cancer » et « screening » a également été réalisée dans la section « Clinical trials » de la bibliothèque de la collaboration Cochrane.

Une première épuration des articles répertoriés a été effectuée à la lecture des titres pour éliminer ceux qui, de toute évidence, ne pouvaient pas répondre aux objectifs de cette synthèse. La lecture des résumés des articles a ensuite permis d'identifier les essais cliniques prospectifs évaluant l'efficacité de l'une des options de dépistage mentionnées précédemment parmi une population à risque moyen (c'est-à-dire sans facteur de risque particulier prédisposant les participants au cancer colorectal). La population à l'étude devait être répartie de façon aléatoire en deux groupes : un groupe témoin qui n'était exposé à aucune intervention de dépistage et un groupe exposé à l'une ou l'autre des modalités de dépistage. Des indicateurs d'efficacité tels le taux de détection, l'incidence et la mortalité par cancer colorectal devaient être mesurés.

Une revue manuelle de la bibliographie de tous les articles sélectionnés dans Medline et dans la librairie Cochrane a permis de valider l'exhaustivité de la recherche. Les études retenues ont finalement été regroupées selon la nature de la procédure de dépistage utilisée (par RSOS ou endoscopie).

3.1.2 Méta-analyses

Une recherche utilisant les mots-clés mentionnés précédemment a été effectuée dans la banque Medline via PubMed, en limitant toutefois la recherche au type de publication « review » (terme MeSH). Cette recherche a permis d'identifier toutes les revues de la littérature, systématiques ou non, publiées sur les différentes options de dépistage du cancer colorectal. Les titres et les résumés des articles ainsi identifiés ont été vérifiés afin d'identifier les articles présentant une analyse statistique combinant les estimations de la réduction de mortalité des essais cliniques originaux. La banque de données de la collaboration Cochrane a également été interrogée en utilisant les mots-clés « colorectal cancer » et « screening ». Les articles identifiés dans les sections « Cochrane reviews », « Other reviews », ainsi que

« Methods studies » ont été vérifiés. Finalement, une revue manuelle de la bibliographie de tous les articles de synthèse ainsi sélectionnés a permis de s'assurer de l'exhaustivité des articles rapportant des essais cliniques et des méta-analyses.

3.2 CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DES ESSAIS CLINIQUES

3.2.1 Essais cliniques

Les critères d'appréciation de la qualité des essais cliniques ont été déterminés en s'inspirant du guide développé par le NICE²¹ et sont détaillés au Tableau 1. Ces critères permettent d'évaluer les validités interne et externe des études. La validité interne rend compte de la qualité méthodologique intrinsèque de l'étude. La validité externe réfère à la possibilité d'extrapoler les résultats obtenus dans le cadre particulier d'une étude au contexte d'intérêt. Dans le cas présent, notre définition de la validité externe est déterminée d'une part par la représentativité de la population recrutée, mais également par les caractéristiques cliniques de l'intervention de dépistage et de l'investigation diagnostique. Ces caractéristiques, pour être pertinentes à l'objectif de cette synthèse, doivent pouvoir être déployées à grande échelle dans un programme populationnel de dépistage.

Les auteurs de cette synthèse ont évalué, indépendamment l'un de l'autre, ces critères pour chacun des articles retenus en utilisant les cotes suivantes : ++ Excellent; + Acceptable et - Inacceptable. Le manque d'information sur un critère, dans les publications ou après contact avec les auteurs, a conduit à une cote réduite pour ce critère au même titre qu'une information explicitement défavorable. Les études ont finalement été classées selon trois niveaux :

- Études avec des validités interne et externe supérieures;
- Études avec une validité interne supérieure, mais avec une validité externe limitée;
- Autres études.

Tableau 1. Critères d'appréciation de la qualité des essais cliniques évaluant l'efficacité des tests de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

CRITÈRE	DÉFINITION
VALIDITÉ INTERNE	
1) Sujets	
Randomisation	La répartition aléatoire individuelle des sujets en deux groupes exposés ou non à l'intervention est fondamentale pour ce type d'étude. Une répartition non aléatoire des sujets constitue une faiblesse méthodologique inacceptable, car elle est sujette aux biais de confusion.
Invitation	Il est préférable que les sujets soient invités à chacun des cycles de dépistage afin de maximiser la participation.
2) Intervention	
Test de dépistage et fréquence	Le test utilisé doit être décrit en détail. Les tests pertinents considérés comme examen initial de dépistage sont : <ul style="list-style-type: none"> – la RSOS répétée selon une périodicité annuelle ou bisannuelle (la réhydratation des échantillons affaiblit la validité interne de l'étude puisqu'elle occasionne un niveau de positivité plus élevé, donc un nombre plus important de coloscopies parmi les participants. Il est alors possible qu'une partie du bénéfice du dépistage attribué à la RSOS soit plutôt attribuable au nombre important de coloscopies réalisées) – la sigmoïdoscopie – la coloscopie – le lavement baryté double contraste.
Nombre de cycles	Les personnes doivent avoir été exposées à plusieurs cycles. La périodicité du cycle dépend du test utilisé. De façon générale, plus la sensibilité du test est faible, plus il doit être répété fréquemment.
Investigation diagnostique	L'examen d'investigation diagnostique pour le cancer colorectal doit inclure un examen complet du côlon par coloscopie avec biopsie et/ou excision des anomalies suspectes. La sigmoïdoscopie comme examen diagnostique à la suite d'un résultat positif à la RSOS s'avère une option sous optimale puisqu'elle ne permet pas la visualisation complète du côlon.
3) Mesure des issues	
Classification des causes de décès	La détermination des causes de décès doit avoir été réalisée à l'aveugle (sans connaître le groupe d'étude auquel le sujet a été assigné), selon des critères standardisés et avec confirmation des causes de décès par revue des dossiers médicaux. Tous les décès qui sont la conséquence de la procédure de dépistage et/ou du traitement devraient être considérés dans les décès par cancer colorectal.
Considération des décès par autres causes et de toutes causes	La détermination de la cause principale du décès est un processus ardu qui, même s'il est guidé par une méthodologie précise, fait appel à une certaine part de subjectivité qui engendrera une incertitude sur les résultats. Une mauvaise classification des causes de décès peut biaiser les résultats basés sur la mortalité spécifique ²² . On peut tenter de s'affranchir de ce biais en évaluant l'efficacité du dépistage sur la base de la mortalité totale et de la mortalité par autres causes et non uniquement sur la base de la mortalité spécifique.

Tableau 1. Critères d'appréciation de la qualité des essais cliniques évaluant l'efficacité des tests de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRE	DÉFINITION
VALIDITÉ INTERNE	
4) Analyses	
Comparaison des groupes sur la base de l'assignation randomisée	L'effet du dépistage sur la mortalité doit être analysé en comparant les sujets assignés à l'intervention de dépistage à ceux assignés au groupe sans dépistage, indépendamment du respect du groupe d'assignation par les sujets (« intent-to-treat analysis »). Ceci permet de préserver la comparabilité des groupes obtenus par la randomisation.
VALIDITÉ EXTERNE	
Population et recrutement	Le recrutement des sujets devrait idéalement être réalisé parmi toute la population cible d'une région géographique précisément circonscrite afin de permettre une extrapolation populationnelle des résultats. Toute restriction à la base populationnelle du recrutement affaiblit la validité externe de l'étude.
Applicabilité de l'intervention dans un contexte de dépistage populationnel	Test initial utilisé : Le test initial de dépistage doit pouvoir être utilisé à large échelle. La réhydratation des tests de RSOS affaiblit la pertinence des résultats étant donné l'augmentation des faux positifs occasionnés par cette procédure, la diminution majeure de la valeur prédictive positive, et par conséquent, le nombre important de coloscopies qu'il serait impossible de réaliser dans un contexte de soins réguliers. Suivi diagnostique en présence d'un dépistage positif : L'utilisation combinée de plusieurs examens d'investigation diagnostique affaiblit la pertinence d'une étude puisqu'un tel suivi impose des contraintes organisationnelles majeures dans le cadre d'un programme populationnel.

3.2.2 Méta-analyses

Les critères d'appréciation de la qualité méthodologique des méta-analyses ont été déterminés en s'inspirant du guide développé par le NICE²¹ et sont détaillés au Tableau 2. Les auteurs ont utilisé les mêmes cotes pour évaluer la qualité des méta-analyses.

Tableau 2. Critères d'appréciation des qualités des méta-analyses évaluant l'efficacité des tests de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

CRITÈRE	DÉFINITION
Description de la méthodologie	Une description détaillée de la méthodologie utilisée pour identifier les articles et pour la réalisation des analyses statistiques doit être présentée.
Identification des articles pertinents	La recherche d'articles doit être suffisamment rigoureuse pour permettre l'identification de tous les articles pertinents et disponibles au moment de la réalisation de la méta-analyse. Elle devrait inclure une révision manuelle des bibliographies d'articles clés en plus d'une recherche dans les banques de données électroniques. L'utilisation de résultats non publiés dans une revue scientifique avec révision par un comité de pairs constitue une faiblesse.
Évaluation de la qualité des études	Des critères précis doivent avoir été élaborés et décrits, et les études doivent être évaluées selon ces critères. Les études ne remplissant pas les critères préétablis doivent être exclues des analyses.
Similitude des études combinées	Les études sélectionnées doivent présenter des caractéristiques similaires pour permettre le regroupement des différents résultats en une seule mesure combinée.

4 RECHERCHE DE SANG OCCULTE DANS LES SELLES : ESSAIS CLINIQUES

4.1 RECENSION, SÉLECTION ET ANALYSE DE LA QUALITÉ DES ESSAIS CLINIQUES

4.1.1 Essais cliniques répertoriés et retenus

La recherche bibliographique utilisant les mots-clés mentionnés précédemment a permis d'identifier 141 articles par PubMed (Annexe B) et 302 essais cliniques à partir de la bibliothèque de la collaboration Cochrane (Annexe C). La vérification des titres et des résumés a permis de restreindre la sélection à cinq essais cliniques comparatifs randomisés (14 publications) qui ont évalué l'efficacité d'un dépistage par RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (Annexe D).

Les cinq études cliniques retenues lors du processus de sélection ont été réalisées aux États-Unis^{23, 24}, au Royaume-Uni²⁵⁻²⁷, au Danemark²⁸⁻³⁰, en Suède^{31, 32} et en France³³. Une étude réalisée à New-York a également été identifiée³⁴. Cependant, puisque cette étude n'inclut pas de groupe témoin sans intervention de dépistage et qu'elle compare la sigmoïdoscopie seule à l'utilisation combinée de la RSOS et de la sigmoïdoscopie, elle ne sera pas discutée davantage.

4.1.2 Caractéristiques des essais cliniques

Le Tableau 3 présente les caractéristiques méthodologiques et cliniques des essais retenus ainsi que les cotes qui leur ont été attribuées. Cette évaluation permet de les regrouper en trois catégories.

Seuls deux essais cliniques (Royaume-Uni et Danemark) reçoivent des cotes excellentes pour les validités interne et externe qui permettent de leur attribuer le niveau 1.

Deux autres études (États-Unis et Suède), de niveau 2, présentent plusieurs faiblesses qui en limitent la validité interne, mais surtout la validité externe. Les conclusions de telles études et la transposition des résultats restent assujetties à plusieurs hypothèses et incertitudes. Ces études présentent donc un intérêt moindre et ne peuvent fournir, en elles-mêmes, de réponse définitive. La réhydratation des prélèvements de selles constitue le principal élément limitant la validité externe de ces études. Les tests réhydratés présentent une positivité plus élevée et occasionnent un nombre très élevé de coloscopies qui ne pourrait être envisageable dans un contexte populationnel. Par ailleurs, le recrutement de volontaires dans une cohorte non populationnelle de l'étude des États-Unis (Minnesota) limite également la validité externe de l'étude puisque les participants à l'étude présentent possiblement des caractéristiques différentes de la population cible générale. En dernier lieu, les algorithmes d'investigation diagnostique utilisés dans ces études sont complexes et peu applicables en dehors du contexte des études cliniques. Diverses menaces à la validité interne de ces deux études sont également notées. La réhydratation des tests de RSOS constitue également une limite à la validité interne. En plus de soumettre inutilement un nombre considérable de personnes à la coloscopie ainsi qu'aux risques de complications

inhérents à cet examen, il n'est pas possible de distinguer si l'effet du dépistage sur la mortalité par cancer colorectal serait dû à l'utilisation de la RSOS ou s'il serait plutôt attribuable à la proportion importante de personnes ayant subi une coloscopie. Il faut également noter que les personnes du groupe dépisté de l'étude du Minnesota ont été soumises aux procédures de dépistage sur deux périodes d'environ six ans entrecoupées par une période sans RSOS variant de trois à cinq ans. Quant à l'essai clinique réalisé en Suède, la procédure utilisée pour l'identification des causes des décès est possiblement incomplète, ce qui a pu occasionner un biais d'information dans les résultats.

Enfin, l'étude française ne sera pas retenue dans la revue systématique, car elle ne respecte pas le critère de la randomisation aléatoire des sujets; un critère de qualité fondamental pour l'évaluation de toute intervention. Les chercheurs ont plutôt choisi des districts où la population cible recevrait l'intervention pour la comparer à celle d'autres districts non exposés à l'intervention. Puisque les auteurs ne possèdent pas d'information sur plusieurs caractéristiques de leurs cohortes, la possibilité qu'il existe une différence entre les personnes des deux groupes ne peut être exclue et est susceptible d'entraîner un biais de confusion dans les résultats.

Aucune des études analysées ne présente de méthodologie détaillée sur l'analyse des causes de décès et des complications pouvant survenir à la suite des examens diagnostiques ou des procédures thérapeutiques. Nous savons toutefois que toutes les études ont classé les décès survenus à la suite des traitements chirurgicaux dans les décès attribuables au cancer colorectal. Les données sur d'éventuels décès survenus à la suite des examens diagnostiques n'ont été rapportées que dans les études du Royaume-Uni et du Danemark. Par ailleurs, les complications les plus fréquentes de la coloscopie, tels les saignements et les perforations intestinales, n'ont été rapportées que dans les études du Royaume-Uni et du Minnesota. D'autres complications de la coloscopie, moins fréquentes mais tout aussi sévères, telles les complications cardio-respiratoires, neurologiques ou infectieuses, documentées dans le contexte régulier des soins de santé^{15, 16, 18, 35-38}, n'ont pas été rapportées bien qu'elles puissent potentiellement réduire le bénéfice du dépistage.

Finalement, toutes les études retenues présentent des estimations de la réduction de la mortalité agrégées sur toute la période de suivi. Des analyses optimales présentant les taux de mortalité pour chaque année de suivi auraient permis d'identifier les délais requis avant l'apparition d'un bénéfice³⁹ et d'évaluer les gains en années de vie sauvées.

Tableau 3. Caractéristiques et appréciation de la méthodologie et des procédures cliniques des essais évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

CRITÈRES DE VALIDITÉ INTERNE	Royaume-Uni ^{25, 26}	Danemark ²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota) ^{23, 24}	Suède ^{31, 32 *}	France ³³
1) Sujets					
Randomisation	++ Par résidence; préinvitation N = 150 251 Témoin = 74 998 Dépistage = 75 253	++ Par couple; préinvitation N = 61 933 Témoin = 30 966 Dépistage = 30 967	++ Par individu; postinvitation (uniquement parmi les volontaires ayant répondu) N = 46 551 Témoin = 15 394 Dépistage annuel = 15 570 bisannuel = 15 587	++ Par individu; préinvitation N = 68 308 Témoin = 34 164 Dépistage = 34 144	- Aucune randomisation (12 districts dépistés et 17 districts témoins) N = 91 199 Témoin = 45 557 Dépistage = 45 642
Invitation	++ Par lettre. Initialement seuls les participants au cycle précédent étaient réinvités au cycle suivant. Pour améliorer la participation, toutes les personnes ont ensuite été invitées à tous les cycles	+ Par lettre. Seuls les participants au cycle précédent ont été réinvités au cycle suivant	++ Par lettre. Toutes les personnes invitées à tous les cycles	++ Par lettre. Toutes les personnes invitées aux 2 cycles	++ Par lettre. Toutes les personnes invitées à tous les cycles
2) Intervention					
Test utilisé	++	++	+	+	++
Type	Hemoccult	Hemoccult II	Hemoccult	Hemoccult II	Hemoccult
Réhydratation	Non	Non	82,5 % réhydratés (tous les tests entre 1982 – 1992 réhydratés)	1 ^{er} cycle : 50 %/50 % avec/sans réhydratation 2 ^e cycle : tous réhydratés	Non
Restrictions alimentaires et médicamenteuses	Non sauf pour les reprises de résultats incertains	Oui	Oui	Oui	Non
Fréquence du test	Bisannuel	Bisannuel	1 groupe annuel et 1 groupe bisannuel	2 ^e cycle dans un délai de 16 à 22 mois	Bisannuel

Tableau 3 Caractéristiques et appréciation de la méthodologie et des procédures cliniques des essais évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRES DE VALIDITÉ INTERNE	Royaume-Uni ^{25, 26}	Danemark ²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota) ^{23, 24}	Suède ^{31, 32 *}	France ³³
Fréquence et durée	++	++	++	+	++
Nombre de cycles	De 3 à 6 cycles selon la date d'entrée dans l'étude	9 cycles (analyses après 5, 7 et 9 cycles)	Réalisé en 2 phases: Phase I : Fév. 1976 à Déc. 1982, Arrêt : Janv. 1983 à Janv. 1986, Phase II : Fév. 1986 à Fév. 1992	2 cycles	6 cycles
Durée du dépistage	4 à 10 ans selon date d'entrée dans l'étude (excluant le pilote)	17 ans Analyse 1 : 10 ans Analyse 2 : 13 ans Analyse 3 : 17 ans	Annuel : 11 cycles (phase I : 5 cycles, phase II : 6 cycles) Bisannuel : 6 cycles (phase I : 3 cycles, phase II : 3 cycles) 2 fois 6 ans, séparés par 3 à 5 ans d'arrêt	Moyenne 20 mois (16 – 24 mois)	10 ans
Suivi après le dernier dépistage	Analyse 1 : 4 mois Analyse 2 : 5 ans	Aucun	Analyse 1 : Milieu de phase II Analyse 2 : 1 an	Analyse 1 : 2 à 7 ans Analyse 2 : 11 à 20 ans selon la date d'entrée dans l'étude	1 an
Durée totale (dépistage + suivi)	Analyse 1 : Médiane 7,8 ans (4,5– 14,5) Analyse 2 : Médiane 11,0 ans (8,0 – 18,0)	Analyse 1 : 10 ans Analyse 2 : 13 ans Analyse 3 : 17 ans	Analyse 1 : 13 ans Analyse 2 : 18 ans (périodes incluant l'arrêt de 3-5 ans)	Analyse 1 : Médiane 8,3 ans Analyse 2 : Médiane 15,5 ans	11 ans
Investigation diagnostique	++	++	+	+	++
	Coloscopie et lavement baryté double contraste si coloscopie incomplète.	Coloscopie et lavement baryté double contraste si coloscopie incomplète.	Phase I : Multiples procédures et ajustements incluant sigmoïdoscopie rigide, lavement baryté simple contraste et coloscopie. Phase II : Coloscopie et lavement baryté double contraste si coloscopie incomplète.	1) Évaluation pour déterminer si la personne est symptomatique + toucher rectal + sigmoïdoscopie + lavement baryté double contraste. 2) Si au moins un examen de l'étape 1 est positif, une coloscopie est pratiquée 3) Si tous les examens de l'étape 2 sont négatifs, une reprise de RSOS est effectuée	Coloscopie et lavement baryté double contraste si coloscopie incomplète.

Tableau 3 Caractéristiques et appréciation de la méthodologie et des procédures cliniques des essais évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRES DE VALIDITÉ INTERNE	Royaume-Uni^{25, 26}	Danemark²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota)^{23, 24}	Suède^{31, 32*}	France³³
3) Mesure des issues	++	++	+	+	+
Identification des causes des décès	Évaluation à l'aveugle standardisée. Critères bien définis. Utilisation des certificats de décès et revue des dossiers. Jusqu'à 3 évaluations indépendantes en cas de doute.	Évaluation à l'aveugle standardisée. Critères bien définis et comité d'expert en cas de doutes. Décès des complications du CaCR attribués au CaCR	Évaluation à l'aveugle standardisée. Critères non mentionnés. Comité d'expert en cas de doutes. Utilisation des certificats de décès et dossiers médicaux.	Évaluations faites par un médecin non impliqué dans l'étude. Critères non mentionnés. Décès attribués au CaCR en cas de doute.	Évaluation standardisée. Certificats de décès et questionnaire au médecin traitant pour confirmer les décès, donc possiblement pas à l'aveugle. Comité d'experts en cas de doutes.
Décès liés aux traitements considérés dans les décès par cancer colorectal	Oui Décès ≤ 30 jours d'une chirurgie colorectale revus	Oui	ND Décès ≤ 30 jours d'une chirurgie colorectale revus	Oui En cas de doute, décès attribués au cancer colorectal.	Oui Aucune autre spécification
Considération des décès :	+	+	+	-	-
par autres causes	Mortalité par catégories de causes	Mortalité par catégories de causes (peu détaillée)	Mortalité par catégories de causes	ND	ND
de toutes causes	Mortalité causée par la coloscopie	Mortalité causée par la coloscopie	ND	ND	ND
4) Analyses	++	++	++	++	NA
Comparaison des groupes sur la base de la randomisation	Oui	Oui	Oui	Oui	NA

Tableau 3 Caractéristiques et appréciation de la méthodologie et des procédures cliniques des essais évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRES DE VALIDITÉ EXTERNE	Royaume-Uni^{25, 26}	Danemark²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota)^{23, 24}	Suède^{31, 32 *}	France³³
Population de recrutement	++ Population générale Sujets de 50– 74 ans (4 % de 45 – 49 ans provenant du pilote)	++ Population générale Sujets de 45 – 75 ans	- Groupes d'emploi et communautaires Sujets de 50 – 80 ans	++ Population générale Sujets de 60 – 64 ans	++ Population générale Sujets de 45 – 74 ans
Applicabilité de l'intervention dans un contexte de dépistage populationnel	++ Tests de RSOS non réhydratés et coloscopie pour l'investigation diagnostique	++ Tests de RSOS non réhydratés et coloscopie pour l'investigation diagnostique	- Test de RSOS réhydraté pour la plupart des sujets. Algorithme d'investigation clinique complexe	- Test de RSOS réhydraté pour la plupart des sujets. Algorithme d'investigation clinique complexe	++ Tests de RSOS non réhydratés et coloscopie pour l'investigation diagnostique

ND : non disponible, NA : non applicable.

* Les informations méthodologiques et les résultats de la deuxième analyse de l'étude de la Suède n'ont pas été publiés directement par les auteurs, mais certaines informations ont été rapportées dans la méta-analyse de Hewitson et coll. en 2007⁴⁰.

4.2 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Les Tableaux 4 et 5 présentent respectivement les résultats intermédiaires et les résultats sur la mortalité des essais cliniques retenus en distinguant les études selon leur niveau de validités interne et externe.

4.2.1 RSOS et examens diagnostiques

Participation

Toutes les études avec une base de recrutement réellement populationnelle atteignent des niveaux de participation variant de 53 à 67 % à au moins un cycle de RSOS.

Performance des tests de RSOS

Dans les études de niveau 1, la positivité des tests de RSOS sans réhydratation au premier cycle de dépistage varie de 1,0 à 2,1 % (Tableau 4). Aux cycles suivants, l'étude effectuée au Royaume-Uni observe une positivité qui chute à 1,2 % tandis que celle réalisée au Danemark rapporte une augmentation de la positivité qui atteint 1,2 % au cours des cycles 2 à 5 et 1,6 % sur l'ensemble des cycles 2 à 9. Dans ces deux études, la valeur prédictive positive moyenne est de 11 %, tous cycles confondus.

Les études de niveau 2 utilisant la RSOS avec réhydratation des échantillons, rapportent des positivités d'environ 6 (Suède) à 10 % (Minnesota). Par conséquent, la valeur prédictive positive, c'est-à-dire la proportion de personnes avec une RSOS positive chez qui un cancer est détecté à la coloscopie, passe d'environ 11 % sans réhydratation à seulement 2-5 % avec la réhydratation. La proportion des personnes soumises à une coloscopie s'en trouve ainsi considérablement augmentée. La proportion de coloscopies réalisées parmi les personnes ayant complété au moins un cycle de dépistage est de 44 % dans l'étude du Minnesota, alors qu'elle n'est que de 3 et 5 % respectivement pour les études du Royaume-Uni et du Danemark.

Incidence du cancer colorectal et stade au diagnostic

Une des hypothèses émises sur les bénéfices du dépistage est que l'incidence du cancer colorectal serait réduite par l'excision des polypes et des adénomes détectés à la suite d'un résultat de RSOS positif. Or, d'après les résultats des études de niveau 1, l'incidence du cancer colorectal n'est pas modifiée de façon statistiquement significative. Ces mêmes études nous montrent que la proportion des cancers d'intervalle est de l'ordre de 30 % de tous les cancers diagnostiqués parmi les personnes assignées au dépistage, soit environ autant que le nombre de cancers identifiés par une RSOS positive.

Seule l'étude du Minnesota (niveau 2) présente, après un suivi de 18 ans, des réductions significatives de 20 % et 17 % de l'incidence du cancer colorectal chez les personnes soumises respectivement au dépistage annuel et bisannuel.

On fait également l'hypothèse que le dépistage devrait permettre de détecter des lésions plus précoces et de réduire l'incidence de cancers diagnostiqués à un stade avancé (Annexe I). Dans les études catégorisées de niveau 1, on rapporte effectivement que la proportion des cancers de stade A représente 20 à 22 % des cas du groupe dépisté contre 11 % du groupe témoin (échelle Duke^{41, 42}). Cet accroissement de la proportion des stades précoces ne se traduit toutefois pas entièrement par une réduction des cancers les plus avancés. C'est plutôt l'ensemble des stades B, C et D qui bénéficie d'une légère baisse de fréquence. Les cancers de stade D restent peu diminués dans les groupes dépistés, avec une différence absolue variant de 1 % à 4 % dans les études de niveau 1. Les stades avancés proviennent très largement des cancers d'intervalle et des invités non participants.

Dans les études de niveau 2, celle du Minnesota a obtenu un effet un peu plus important sur la proportion des cancers de stade D (passant de 17 % à 9-11 %) en soumettant toutefois une plus grande proportion d'individus à la coloscopie. L'étude suédoise rapporte une différence d'environ +17 % de la fréquence des cancers de stade A et de -10 % des cancers de stade D, avec seulement 2 cycles de RSOS. Les informations concernant le suivi diagnostique de ces deux études sont insuffisantes et ne permettent pas d'expliquer comment ce résultat a été atteint.

Les données présentées précédemment proviennent de l'ensemble du groupe invité au dépistage et incluent, par conséquent, les cancers détectés à la suite d'une RSOS positive, les cancers d'intervalle et les cancers chez les non répondants. Lorsque les résultats sont restreints aux cancers qui ont été détectés à la suite d'une RSOS positive, la proportion de cancers de stade A atteint 40 % et la proportion de stades D diminue du tiers avec 5 - 7 % des cancers de stade D dans les études de niveau 1.

Complications des examens d'investigation diagnostique

Peu d'informations ont été rapportées sur les complications des examens de suivi diagnostique après un résultat positif à la RSOS. Seules les études de niveau 1 mentionnent l'absence de décès occasionnés directement par la coloscopie^{27, 29}. On rapporte 34 perforations et 6,7 saignements sérieux par 10 000 coloscopies dans l'étude du Royaume-Uni. À titre de comparaison, les estimations provenant d'études réalisées dans le cadre de soins de santé réguliers sont de l'ordre de 9 perforations et 2 saignements pour 10 000 coloscopies diagnostiques et de 24 perforations et 26 saignements pour 10 000 coloscopies thérapeutiques^{15, 16, 18, 35-38}.

Tableau 4. Résultats intermédiaires des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

PARAMÈTRE	VALIDITÉ INTERNE ET EXTERNE							
	Niveau 1				Niveau 2			
	Royaume-Uni ²⁵⁻²⁷		Danemark ²⁸⁻³⁰		États-Unis ^{23, 24, 43}		Suède ^{31, 32, 44}	
Participation								
Première invitation	53 %		67 %		ND		63 %	
≥1 test	60 %		67 %		90 % pour les 2 groupes		2 ^e test 60 %	
Positivité du test (% des RSOS effectuées)	1 ^{er} cycle : 2,1 % Cycles 2 à 6 : 1,2 %		1 ^{er} cycle : 1,0% Cycles 2 à 5 : 1,2 % Cycles 2 à 9 : 1,6 %		2,4 % (non réhydraté) 9,8 % (réhydraté)		1 ^{er} test: 1,9 % (non réhydraté) 5,8 % (réhydraté) 2 ^e test : 5 % (tous réhydratés)	
Valeur prédictive positive								
Adénomes avancés (%)	ND		1er cycle : 32 2 ^e cycle : 38 , 6 ^e cycle : 15 3 ^e cycle : 27 , 7 ^e cycle : 15 4 ^e cycle : 22 , 8 ^e cycle : 21 5 ^e cycle : 21 , 9 ^e cycle : 22		ND		Global : 20,4 %	
Néoplasies (%)	1 ^{er} cycle : 47,8 Cycles 2 à 6 : 44,5		ND		ND		ND	
Cancers (%)	1 ^{er} cycle : 10,6 Cycles 2 à 6 : 11,9		1er cycle :17,2 2 ^e cycle : 8,2 , 6 ^e cycle : 5,2 3 ^e cycle : 15,9 , 7 ^e cycle : 6,8 4 ^e cycle : 10,6 , 8 ^e cycle : 18,7 5 ^e cycle : 8,8 , 9 ^e cycle : 16,5		Global pour la phase I : 5,6 (sans réhydratation) 2,2 (avec réhydratation)		Global : 5,9 % (données avec ou sans réhydratation ND séparément)	
Coloscopies	N = 1474		N = 1786		N = 12 246		ND	
% des RSOS positives	ND		93		95		ND	
% des personnes ayant subi au moins 1 RSOS	3,2		5,3		43,6		ND	
Polypectomies	ND		ND		ND		ND	
Biopsies	ND		ND		ND		ND	
Taux de détection d'adénomes ≥ 10 mm (/1000 p-ans)	Témoins		Dépistés		Témoins		Dépistés	
à 7,8 ans :	0,40		1,25		à 10 ans : 0,62		1,47	
à 11 ans :	ND		ND		à 13 ans : ND		ND	
					à 17 ans : ND		ND	
					ND		Témoins N = 24 Dépistage N = 516 Le taux / 1000 p-ans ne peut être calculé	

Tableau 4. Résultats intermédiaires des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

PARAMÈTRE	VALIDITÉ INTERNE ET EXTERNE												
	Niveau 1					Niveau 2							
	Royaume-Uni ²⁵⁻²⁷			Danemark ²⁸⁻³⁰		États-Unis ^{23, 24, 43}			Suède ^{31, 32, 44}				
Taux incidence CaCR (/ 1000 p-ans)	Témoins		Dépistés	Témoins		Dépistés	Témoins		Annuel	Bisannuel	ND		
	à 7,8 ans :		1,44	1,49	à 10 ans :		1,72	1,71	à 13 ans :		1,96	1,75	1,76
	à 11 ans :		1,53	1,51	à 13 ans :		1,81	1,84	à 18 ans :		2,18	1,77	1,85
					à 17 ans :		2,02	2,04					
RR de CaCR (IC 95 %)	à 7,8 ans :			à 10 ans :		Annuel :			ND				
	1,04 (0,95-1,14)			1,00 (0,87-1,13)		à 13 ans :			0,90 (0,77 – 1,04) γ				
	à 11 ans :			à 13 ans :		à 18 ans :			0,80 (0,70 – 0,90) *				
	0,99 (0,92-1,07)			1,02 (0,91-1,14)		à 18 ans :			0,83 (0,73 – 0,94) *				
				à 17 ans :									
				1,02 (0,93-1,12)									
Cancers d'intervalle (% de tous les cancers du groupe dépisté)	à 7,8 ans : 27,8 %			à 10 ans : 30,7 %		ND			18,0 %				
	à 11 ans : ND			à 13 ans : ND									
				à 17 ans : ND									
Stade du cancer au diagnostic [‡]	À 7,8 ans			À 10 ans			À 13 ans						
	Témoins	Dépistés	(RSOS+)	Témoins	Dépistage	(RSOS+)	Témoins	Annuel	Bisannuel	Témoins	Dépistés	(RSOS+)	
Duke A	11 %	20 %	(41 %)	11 %	22 %	(40 %)	22 %	30 %	27 %	9 %	26 %	(34 %)	
Duke B	33 %	32 %	(30 %)	37 %	34 %	(35 %)	30 %	29 %	26 %	34 %	28 %	(23 %)	
Duke C	31 %	24 %	(22 %)	23 %	19 %	(16 %)	21 %	23 %	27 %	32 %	32 %	(32 %)	
Duke D	21 %	22 %	(5 %)	24 %	20 %	(7 %)	17 %	9 %	11 %	25 %	15 %	(11 %)	
Inconnu	4 %	2 %	(2 %)	5 %	5 %	(2 %)	10 %	9 %	9 %				
							(RSOS+ : ND)						
Complications (/ 10 000 examens)	(n = 1474 coloscopies)			(n = 1647 coloscopies)			(n = 12 246 coloscopies)			(n = 2108 sigmo ; 190 coloscopies)			
Saignements sérieux	6,7			ND			9,0			0 ; 52,6			
Perforations	33,9			ND			3,3			14,2 ; 105,3			
Décès	0			0			ND			0 ; 0			

γ Ces données n'ont pas été publiées directement, mais ont été estimées à partir des nombres de cas de cancer colorectal et des personnes-années. La formule issue de Bernard et Lapointe⁴⁵ a été utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance du RR.

* Les RR présentés pour le Minnesota sont des rapports d'incidence ou de mortalité cumulative alors que les autres RR sont des rapports de taux de mortalité. Cependant puisque l'incidence et la mortalité sont faibles, ces chiffres demeurent comparables avec ceux des autres études.

‡ Stade du cancer au dépistage = cancers chez les personnes avec RSOS positive + cancers d'intervalle + cancers chez les non répondants, stade du cancer (RSOS+) = cancers détectés au cours du suivi diagnostique chez les personnes avec une RSOS positive seulement.

4.2.2 Effet sur la mortalité

Mortalité par cancer colorectal

Les deux études de niveau 1 montrent une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal avec le dépistage bisannuel par RSOS. Dans l'étude du Royaume-Uni, des risques relatifs significatifs de 0,85 [IC 95 % : 0,74-0,98] et de 0,87 [IC 95 % : 0,78-0,97] sont observés respectivement quatre mois et cinq ans après la dernière RSOS d'une intervention comptant trois à six tests bisannuels. Au Danemark, l'effet est significatif après cinq cycles de dépistage effectués sur 10 ans avec un risque relatif de 0,82 [IC 95 % : 0,68-0,99]. Toutefois, les risques relatifs rapportés après sept et neuf cycles de RSOS sont réduits à 0,86 [IC 95 % : 0,73-1,00] et 0,89 [IC 95 % : 0,78-1,01] et la puissance de l'étude ne permet pas d'en détecter la significativité statistique. La diminution du bénéfice observé à plus long terme pourrait, au moins en partie, s'expliquer par la diminution graduelle du nombre de participants lors des suivis à plus long terme.

Pour ces deux études, des données indiquent que les résultats publiés sont très sensibles à la classification des causes de décès. Dans l'étude du Royaume-Uni, si les certificats de décès avaient été utilisés pour déterminer la cause de décès plutôt que les revues de dossiers, l'estimation du risque relatif à huit ans aurait été de 0,88 [IC 95 % : 0,76-1,01], donc non-significatif. Ces chiffres ne sont pas disponibles pour le suivi à 11 ans. Dans l'étude du Danemark, si les décès survenus à la suite du traitement du cancer colorectal n'avaient pas été inclus dans les décès par cancer colorectal, les bénéfices du dépistage auraient été surestimés avec des risques relatifs de 0,79 [IC 95 % : 0,65-0,96], 0,82 [IC 95 % : 0,69-0,97] et 0,84 [IC 95 % : 0,73-0,96] après des suivis respectifs de 10, 13 et 17 ans.

Quant aux essais cliniques de niveau 2, l'étude du Minnesota montre une diminution de la mortalité qui n'est significative qu'après un suivi de 18 ans et une intervention de six cycles bisannuels administrés en deux phases de trois cycles (RR = 0,79 [IC 95 % : 0,62-0,97]). L'évaluation précédente réalisée à l'année 13 montre un bénéfice très faible et non significatif du dépistage bisannuel (RR = 0,94 [IC 95 % : 0,68-1,31]). Par contre, le bénéfice du dépistage annuel est significatif dès l'évaluation rapportée à l'année 13 et se maintient à l'année 18 avec des risques relatifs respectifs de 0,67 [IC 95 % : 0,51-0,87] et de 0,67 [IC 95 % : 0,51-0,83]. Quant à l'étude de la Suède, l'exposition à deux cycles bisannuels de dépistage n'avait pas généré de réduction significative de la mortalité spécifique (RR = 0,88 [IC 95 % : 0,69-1,12]) après un suivi de huit ans, mais, des données récentes publiées dans la méta-analyse de Hewitson et coll.⁴⁰ montrent maintenant une réduction significative dont l'amplitude s'est accrue après un suivi de 15 ans (RR = 0,84 [IC 95 % : 0,71-0,99]). Puisque ces données n'ont pas été publiées directement par les auteurs, il demeure impossible de vérifier en détail les analyses effectuées. Par ailleurs, ces résultats sont surprenants puisqu'ils sont obtenus après seulement deux cycles de dépistage alors qu'une réduction significative de la mortalité n'a été obtenue qu'après six cycles de dépistage bisannuel dans l'étude du Minnesota.

Mortalité de toutes causes et par autres causes

Aucune étude ne montre un effet significatif du dépistage sur la mortalité de toutes causes. Ceci s'explique par la très faible proportion des décès par cancer colorectal parmi toutes les causes de mortalité. Cependant, en raison de la présence possible d'un biais de classification des causes de décès et de leur influence sur les résultats de mortalité spécifique au cancer colorectal, il est prudent de considérer la mortalité totale et la mortalité par autres causes que le cancer colorectal lors de l'évaluation globale de l'efficacité de la RSOS. Il faut toutefois rester conscient que les essais cliniques ne possèdent pas la puissance statistique nécessaire à la détection d'une différence significative de la mortalité de toutes causes entre les groupes invités au dépistage ou non.

Bien que les publications originales des essais randomisés ne présentent pas d'analyses statistiques comparatives des taux de mortalité pour autres causes, les données disponibles dans les études du Royaume-Uni, du Danemark et du Minnesota permettent de calculer les taux de mortalité par autres causes ainsi que les risques relatifs et leur intervalle de confiance⁴⁵. Sur la base de ces calculs, aucune des études retenues ne montre une augmentation significative de la mortalité par autres causes ou encore de la mortalité totale.

Par contre, dans l'étude du Minnesota, on note une mortalité par maladies cardiaques ischémiques accrue dans le groupe dépisté, mais qui ne modifie pas significativement la mortalité totale ou la mortalité par autres causes. Le taux de décès attribué à cette cause dans le groupe dépisté excède d'environ 2 par 10 000 p-ans le taux de 56,3/10 000 p-ans observés dans le groupe témoin. Or, le bénéfice du dépistage induit quant à lui une diminution similaire de 2 décès par cancer colorectal par 10 000 p-ans pour la RSOS annuelle et de seulement 0,3 décès par cancer colorectal par 10 000 p-ans pour la RSOS bisannuelle. Ces observations montrent que les résultats des essais cliniques restent tributaires d'une randomisation de très haute qualité et d'une excellente classification des causes sous-jacentes des décès.

Tableau 5. Résultats sur la mortalité spécifique, toutes causes et autres causes des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

PARAMÈTRE	Validités interne et externe			
	Niveau 1		Niveau 2	
	Royaume-Uni ²⁵⁻²⁷	Danemark ²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota) ^{23, 24}	Suède ^{31, 32} †
Mortalité CaCR				
Taux de mortalité (/ 1000 p-ans)	Témoins; Groupe dépistage à 7,8 ans : 0,70 ; 0,60 à 11 ans : 0,81 ; 0,70	Témoins; Groupe dépistage à 10 ans : 0,89 ; 0,73 à 13 ans : 0,97 ; 0,83 à 17 ans : 1,10 ; 0,99	Témoins; Annuel; Bisannuel à 13 ans : 0,67; 0,45; 0,64 à 18 ans : 0,75; 0,50; 0,62	Témoins; Groupe dépistage ND
RR (IC 95 %)	à 7,8 ans : 0,85 (0,74-0,98) à 11 ans : 0,87 (0,78-0,97)	à 10 ans : 0,82 (0,68-0,99) à 13 ans : 0,86 (0,73-1,00) à 17 ans : 0,89 (0,78-1,01)	Annuel : à 13 ans : 0,67 (0,51-0,87) à 18 ans : 0,67 (0,51-0,83) Bisannuel : à 13 ans : 0,94 (0,68-1,31) à 18 ans : 0,79 (0,62-0,97)	à 8,3 ans : 0,88 (0,69-1,12) à 15,5 ans : 0,84 (0,71 – 0,99)
Nombre de personnes devant être invitées au dépistage pour prévenir 1 décès par cancer colorectal ^{††}	à 7,8 ans : 1258 à 11 ans : 810	à 10 ans : 686 à 13 ans : ----† à 17 ans : ----†	Annuel : à 13 ans : 384 à 18 ans : 259 Bisannuel : à 13 ans : ----† à 18 ans : 499	ND

Tableau 5. Résultats sur la mortalité spécifique, toutes causes et autres causes des essais cliniques évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

PARAMÈTRE	Validités interne et externe			
	Niveau 1		Niveau 2	
	Royaume-Uni ²⁵⁻²⁷	Danemark ²⁸⁻³⁰	États-Unis (Minnesota) ^{23, 24}	Suède ^{31, 32 †}
Mortalité toutes causes				
Taux de mortalité (/ 1000 p-ans)	Témoins ; Groupe dépistage à 7,8 ans : 21,00; 21,10 à 11 ans : 24,11; 24,18	Témoins ; Groupe dépistage à 10 ans : 22,40; 22,09 à 13 ans : 24,80; 24,78 à 17 ans : 28,40; 28,30	Témoins; Annuel; Bisannuel à 13 ans : 18,35; 18,25; 18,46 à 18 ans : 21,84; 21,79; 21,71	ND
RR (IC 95 %) (suivi)	à 7,8 ans : 1,01 (0,98-1,03) à 11 ans : 1,00 (0,99-1,02)	à 10 ans : 0,99 (0,95-1,02) à 13 ans : 1,00 (1,00-1,00) à 17 ans : 0,99 (0,97-1,02)	Annuel : à 13 ans : 1,00 (0,95 -1,05) à 18 ans : 1,00 (0,97 -1,05) Bisannuel : à 13 ans : 1,01 (0,96 -1,06) à 18 ans : 1,00 (0,96 -1,04)	à 8,3 ans : ND à 15,5 ans : 1,02 (0,99 – 1,06)
Mortalité par autres causes				
Taux de mortalité (/ 1000 p-ans) *	Témoins; Groupe dépistage à 7,8 ans : ND; ND à 11 ans : 23,30; 23,47	Témoins; Groupe dépistage à 10 ans : 21,51 ; 21,36 à 13 ans : 23,92 ; 24,06 à 17 ans : 28,43 ; 28,30	Témoins; Annuel; Bisannuel à 13 ans : 17,69; 17,81 ; 17,82 à 18 ans : 21,09; 21,28 ; 21,09	ND
RR (IC 95 %)	à 7,8 ans : ND à 11 ans : 1,01 (0,99 – 1,03)	à 10 ans : 1,00 (0,96 – 1,03) à 13 ans : 1,01 (0,98 – 1,04) à 17 ans : 1,00 (0,97 – 1,03)	Annuel : à 13 ans : 1,00 (0,95 – 1,05) à 18 ans : 1,01 (0,97 – 1,05) Bisannuel : à 13 ans : 1,01 (0,96 – 1,06) à 18 ans : 1,00 (0,96 – 1,04)	à 8,3 ans : ND à 15,5 ans : 1,03 (0,99 – 1,06)

‡ Les résultats du suivi de 15,5 ans n'ont pas été publiés directement par les auteurs, mais sont rapportés dans la méta-analyse de Hewitson et coll.⁴⁰

Ψ Ces données ont été calculées à partir de la méthodologie de Rembold⁴⁶

* Ces données n'ont pas été publiées directement. Les taux de mortalité ont été calculés en soustrayant les décès par cancer colorectal des décès toutes causes pour obtenir les décès par autres causes. Ceux-ci ont ensuite été divisés par le nombre de personnes-années dans chacun des groupes pour obtenir le taux de mortalité. Les RR ont été obtenus en divisant les taux de mortalité des personnes randomisées au dépistage par celui des groupes témoins. La formule issue de Bernard et Lapointe⁴⁵ a été utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance.

† Non calculé car la réduction du risque relatif n'est pas statistiquement significative.

5 RECHERCHE DE SANG OCCULTE DANS LES SELLES : MÉTA-ANALYSES

5.1 RECENSION, SÉLECTION ET ANALYSE DE LA QUALITÉ DES MÉTA-ANALYSES

5.1.1 Méta-analyses répertoriées et retenues

La recherche bibliographique a permis d'identifier 327 articles par PubMed (Annexe F) et huit revues à partir de la bibliothèque de la collaboration Cochrane (Annexe G). La vérification des titres et des résumés a permis de répertorier quatre méta-analyses^{40, 47-50} qui présentent une estimation combinée des résultats de différents essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité du dépistage par RSOS (Annexe H).

5.1.2 Caractéristiques des méta-analyses

Le Tableau 6 présente la source des données utilisées dans les quatre méta-analyses identifiées. Le Tableau 7 présente l'appréciation de leur qualité méthodologique. Aucune des méta-analyses répertoriées n'obtient de cote excellente à tous les critères. Deux méta-analyses présentent au moins un critère jugé inacceptable. Les faiblesses principales consistent à inclure des essais cliniques présentant des lacunes méthodologiques ainsi qu'à combiner des données provenant d'interventions trop hétérogènes.

La méta-analyse de Towler et coll.^{48, 49}, publiée dans le *British Medical Journal* et par la collaboration Cochrane présente une méthodologie complète. Cependant, elle combine les données de l'étude suédoise, qui compte seulement deux cycles de dépistage, aux autres études ayant des durées d'intervention plus longues variant de 10 à 17 ans. Sa principale faiblesse consiste toutefois à regrouper, pour l'étude du Minnesota, les résultats obtenus du dépistage annuel et du dépistage bisannuel afin d'obtenir une seule estimation de réduction de la mortalité de 19 % (RR = 0,81 [IC95 % : 0,64 – 1,02]). Les réductions de mortalité de ces deux groupes ne sont pourtant pas similaires et proviennent d'interventions différentes : 33 % pour le dépistage annuel et 5 % pour le dépistage bisannuel lors de l'évaluation à 13 ans. Les auteurs justifient cette décision par le fait que les résultats de l'étude du Minnesota sont très surprenants et s'en remettent au hasard pour expliquer la divergence des résultats. Cette décision de combiner les dépistages annuel et bisannuel nous apparaît injustifiée, d'autant plus que les auteurs ne présentent aucune autre analyse permettant d'évaluer l'influence de cette décision. Il est donc impossible de tirer de conclusions claires quant au bénéfice du dépistage à partir de cette méta-analyse.

La mise à jour de la méta-analyse réalisée par la collaboration Cochrane⁴⁰ corrige cette faiblesse en effectuant des analyses restreintes au dépistage bisannuel. La réduction de mortalité observée avec le dépistage bisannuel de l'étude du Minnesota, devenue significative lors du suivi de 18 ans (21 %), est maintenant considérée indépendamment du dépistage annuel. La méta-analyse combine également les données provenant des suivis les plus longs pour chaque étude et présente des analyses incluant ou excluant l'étude de la Suède, qui malgré un suivi prolongé à 15 ans, ne compte toujours que deux cycles de dépistage. Une faiblesse de cette méta-analyse consiste toutefois en l'utilisation des

données de l'étude du Danemark qui ne tiennent pas compte des décès survenus à la suite du traitement du cancer colorectal. Ces données montrent une réduction de la mortalité spécifique statistiquement significative (RR = 0,84 [IC 95 % : 0,73-0,96]), alors que les résultats incluant ces décès étaient disponibles, mais statistiquement non significatifs (RR = 0,89 [IC 95 % : 0,78-1,01]). Tel que discuté précédemment et préconisé par les chercheurs de l'étude danoise eux-mêmes, les décès occasionnés par les procédures diagnostiques et thérapeutiques doivent être inclus dans les décès attribuables au cancer colorectal et leur omission occasionne une surestimation du bénéfice du dépistage. Cette méta-analyse présente finalement des estimations de mortalité toutes causes et par autres causes que le cancer colorectal.

La méta-analyse de Moayyedi et coll.^{47, 51} présente une méthodologie moins complète, mais réunit néanmoins les résultats des études présentant les caractéristiques les plus similaires. Elle s'intéresse également à la mortalité par autres causes que le cancer colorectal et à la mortalité de toutes causes. À noter que la publication initiale^{47, 51} présentait une erreur dans le calcul de la mortalité par autres causes qui a été corrigée en réponse à une lettre à l'éditeur mentionnant cette déficience. La réponse fournit également une nouvelle estimation incluant les données les plus récentes de l'étude du Minnesota.

Enfin, la méta-analyse de Heresbach et coll.⁵⁰ inclut l'étude française qui ne remplit pourtant pas les critères de qualité établis. L'analyse des résultats selon différentes périodes d'exposition et de suivi (court terme, long terme, après le dépistage et global) pourrait représenter une force de cette méta-analyse. Cependant, les sources de données précises utilisées pour les estimations pour chaque période ne sont pas indiquées et ne peuvent être déduites sans informations supplémentaires*. L'estimation « globale » mentionnée dans la méthodologie n'est pas retrouvée dans la section des résultats. Cette méta-analyse ne peut être discutée davantage.

Sur la base de cette évaluation des qualités méthodologiques des méta-analyses, seule la mise à jour de la méta-analyse de la collaboration Cochrane publiée en 2007 par Hewitson et coll. et la méta-analyse de Moayyedi et coll. seront conservées dans le cadre de cette revue systématique.

* Les auteurs de la publication⁴² ont été contactés afin de clarifier les points méthodologiques confus mais n'ont pas fourni d'informations supplémentaires utiles.

Tableau 6. Sources des données des méta-analyses évaluant l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

ÉTUDE	DURÉE DU SUIVI	MÉTA-ANALYSES							
		Towler et coll. BMJ Cochrane 1998 ^{48, 49}	Hewitson et coll. Cochrane 2007 ⁴⁰	Moayyedi et coll. 2006 ^{47, 51}		Heresbach et coll. 2006 ⁵⁰ ψ			
				Publication initiale ⁴⁷	Corrections ⁵¹	Court terme 5 - 6 cycles	Long terme - 9 cycles	Après dépistage	Global
Royaume-Uni	à 7,8 ans à 11 ans	X	X	X	X	X	X	?	?
Danemark	à 10 ans à 13 ans à 17 ans	X	X	X	X	X	X	?	?
Minnesota	Annuel à 13 ans	X*		X		X			
	Bisannuel à 13 ans	X							?
	Annuel à 18 ans		X**		X		?	?	
	Bisannuel à 18 ans		X						
Suède	à 8,3 ans à 15,5 ans ^{***}	X	X [‡]						
France	à 11 ans					X	?	?	?

ψ Les sources de données spécifiques n'ont pas été mentionnées dans l'article. Les co-auteurs de la présente synthèse ont tenté de déduire les données utilisées, cependant les « ? » indiquent les sources pour lesquelles les co-auteurs de la présente synthèse ne sont pas parvenus à un consensus ou n'ont pas réussi à déduire les sources utilisées.

* Les résultats du dépistage annuel et bisannuel de l'étude du Minnesota ont été combinés en une seule estimation de la réduction de mortalité avant d'être inclus dans la méta-analyse.

** Des analyses ont été effectuées en combinant les résultats de dépistage annuel et bisannuel et en considérant seulement le dépistage bisannuel.

‡ Des analyses ont été également réalisées en excluant les données de la Suède.

***Résultats non publiés dans une revue avec révision par un comité de pairs.

Tableau 7. Appréciation des qualités des méta-analyses publiées sur l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

CRITÈRES	ÉTUDES			
	Towler et coll. BMJ – Cochrane 1998 ^{48, 49}	Hewitson et coll. Cochrane 2007 ⁴⁰	Moayyedi et coll. 2006 ^{47, 51}	Heresbach et coll. 2006 ⁵⁰
Description de la méthodologie	++ Recherche bibliographique dans Medline, Current content, librairie Cochrane, révision manuelle des bibliographies et contacts avec les auteurs si nécessaire.	++ Recherche bibliographique dans Medline, Current content, librairie Cochrane, révision manuelle des bibliographies et contacts avec les auteurs si nécessaire.	+ Pas de méthodologie présentée pour la recherche d'articles. Utilise l'article de synthèse de Cochrane, publiée six ans plus tôt, comme point de départ.	+ Recherche bibliographique dans Medline
Identification des articles pertinents	++ Tous les articles pertinents sont identifiés. Les données de l'étude suédoise non publiées au moment de cette méta-analyse sont également considérées.	++ Tous les articles pertinents sont identifiés. Des données de l'étude suédoise pour un suivi à long terme sont considérées même si elles n'ont pas été publiées par les auteurs.	+ L'étude suédoise n'a pas été discutée. Toutes les autres études sont répertoriées, cependant les données utilisées ne proviennent pas toujours des publications les plus récentes disponibles au moment de la méta-analyse.	- Tous les articles pertinents sont identifiés. Note : l'étude française est incluse dans la méta-analyse, bien qu'elle ne soit pas répertoriée dans Medline lorsque les mots clés présentés sont utilisés.
Évaluation de la qualité des études	++ Critères bien définis et appliqués pour la sélection des articles.	++ Critères bien définis et appliqués pour la sélection des articles.	+ Aucune évaluation de la qualité des études. Note : néanmoins, les 3 études combinées sont de qualité supérieure ou intermédiaire.	+ Critères définis, mais non exhaustifs et non appliqués pour la sélection des articles.

Tableau 7 **Appréciation des qualités des méta-analyses publiées sur l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)**

CRITÈRES	ÉTUDES			
	Towler et coll. BMJ – Cochrane 1998 ^{48, 49}	Hewitson et coll. Cochrane 2007 ⁴⁰	Moayyedi et coll. 2006 ^{47, 51}	Heresbach et coll. 2006 ⁵⁰
Similarité des études combinées	- Combine des études avec des durées d'intervention et de suivi différentes : l'étude suédoise avec seulement 2 cycles est combinée aux autres études. Les estimations de mortalité obtenues aux dépistages annuel et bisannuel de l'étude du Minnesota sont combinées en une seule mesure.	+ Combine les résultats obtenus pour les suivis les plus longs de toutes les études disponibles. Réalise des analyses avec et sans l'étude de la Suède qui ne compte toujours que 2 cycles de dépistage et en combinant ou non les dépistages annuel et bisannuel de l'étude du Minnesota. Par contre, les données utilisées pour l'étude du Danemark ne sont pas celles qui incluent les décès suite aux procédures diagnostiques et thérapeutiques. Utilise des données non publiées (étude suédoise).	++ (publication originale ⁴⁷) Mortalité spécifique et mortalité de toutes causes : Combine les 3 études les plus similaires avec une durée de dépistage et un suivi similaire dans la publication originale. + (correction ⁵¹) Mortalité par autres causes : Dans la correction concernant la mortalité par autres causes, les résultats complets sont fournis en combinant des résultats sur des périodes de suivi assez différentes.	- Présente des analyses selon différentes durées d'intervention et de suivi, mais la source des données utilisées pour chaque estimation n'est pas indiquée et, sans informations supplémentaires de la part des auteurs, il est impossible d'interpréter les résultats présentés.

5.2 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

5.2.1 Incidence du cancer colorectal

Les méta-analyses publiées par Moayyedi et coll.^{47, 51} et Hewitson et coll.⁴⁰ ne présentent pas d'estimation résumée de l'incidence du cancer colorectal.

5.2.2 Mortalité par cancer colorectal

La combinaison des essais du Royaume-Uni, du Danemark et du dépistage bisannuel de l'essai du Minnesota permet d'estimer une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal de 13 % (RR = 0,87 [IC95 % : 0,80 – 0,95])⁴⁷. La méta-analyse de Hewitson arrive à une estimation de 15 % (RR = 0,85 [IC95 % : 0,78 – 0,92]) en surestimant le bénéfice obtenu dans l'étude danoise⁴⁰.

5.2.3 Mortalité de toutes causes et par autres causes

Les deux méta-analyses concordent et ne montrent aucun effet significatif du dépistage sur la mortalité toutes causes (RR = 1,00 [IC95 % : 0,99- 1,02])^{40, 47}. L'estimation combinée de la mortalité par autre cause de Moayyedi et coll., après correction⁵¹, est de 1,01 [IC95 % : 1,00 - 1,02]. La valeur-p associée à ce résultat n'est pas rapportée et il n'est pas précisé si ce résultat est statistiquement significatif. Une autre valeur combinée est également fournie par les auteurs en remplaçant les données de l'évaluation à 13 ans de l'étude du Minnesota par celles de l'évaluation à 18 ans. L'estimation du risque relatif de la mortalité par autres causes demeure la même et n'est pas significative (1,01 [IC95 % : 0,99 – 1,02])⁵¹. Selon Hewitson et coll., ce risque relatif n'est pas non plus significatif (RR = 1,01 [IC95 % : 1,00 – 1,03] avec une valeur-p = 0,2) lorsque les données des suivis les plus longs de toutes les études sont considérées (dont le suivi de 15 ans de l'étude de la Suède)⁴⁰.

Bien que ces résultats soient statistiquement non significatifs, il persiste une augmentation de 1 % du risque de décès par autres causes, qui, du point de vue clinique et populationnel, pourrait être significative. Moayyedi illustre ce point en montrant que le bénéfice du dépistage par RSOS estimé par la combinaison des trois études principales permet de prévenir 169 décès par cancer colorectal dans le groupe dépisté, mais que 289 décès supplémentaires par autres causes sont observés dans ce même groupe.

6 SIGMOÏDOSCOPIE : ESSAIS CLINIQUES

6.1 RECENSION, SÉLECTION ET ANALYSE DE LA QUALITÉ DES ESSAIS CLINIQUES

6.1.1 Essais cliniques répertoriés et retenus

La recherche bibliographique précédemment décrite dans la section de la méthodologie a permis d'identifier quatre essais randomisés portant sur l'efficacité de la sigmoïdoscopie utilisée comme examen initial de dépistage (Annexe E). Une étude a été finalisée en Norvège⁵²⁻⁵⁴ et trois autres sont actuellement en cours. Deux d'entre elles évaluent l'efficacité d'un dépistage par sigmoïdoscopie unique (Royaume-Uni¹¹ et Italie⁵⁵), et une autre répète l'examen une deuxième fois à l'intérieur de trois à cinq ans aux États-Unis^{56, 57}. À ce jour, aucune de ces trois études ne cumule un suivi suffisant pour évaluer l'efficacité du dépistage par sigmoïdoscopie sur la mortalité par cancer colorectal. Par contre, des résultats préliminaires ont été publiés pour chacune des études et permettent d'évaluer certaines issues intermédiaires.

D'autres études utilisant la sigmoïdoscopie comme modalité de dépistage ont également été répertoriées⁵⁸⁻⁶³. Celles-ci randomisaient les participants en deux ou plusieurs interventions de dépistage (sigmoïdoscopie, RSOS, sigmoïdoscopie et RSOS combinées, coloscopie, choix de la personne entre RSOS ou sigmoïdoscopie). Toutefois, le devis de ces études n'était pas conçu pour évaluer l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour réduire la mortalité par cancer colorectal, mais plutôt pour comparer la participation et les taux de détection du cancer des différentes modalités. Aucune de ces études n'inclut de groupe témoin qui ne soit exposé à aucune intervention. Ces études ne seront donc pas discutées davantage.

Caractéristiques des essais cliniques

Le Tableau 8 présente les principales caractéristiques méthodologiques et cliniques des études identifiées ainsi que les cotes de qualité qui leur ont été attribuées. L'étude norvégienne présente plusieurs faiblesses méthodologiques, dont une taille d'échantillon insuffisante pour l'évaluation de l'effet du dépistage sur la mortalité et une classification des causes de décès sans revue des dossiers médicaux. Pour ces raisons, cette étude est considérée de niveau 3 et ne sera pas discutée davantage. Les trois autres études en cours sont toutes de niveau intermédiaire (niveau 2) bien qu'elles diffèrent par leurs forces et leurs faiblesses. La différence principale concerne le devis expérimental en présence d'anomalies détectées à la sigmoïdoscopie.

L'étude américaine présente une exposition au dépistage plus importante avec deux sigmoïdoscopies dans un intervalle de trois à cinq ans. Toutefois, le devis ne prévoit aucune intervention (biopsie ou polypectomie) au moment de la sigmoïdoscopie. Aucun critère précis n'est établi pour référer à une investigation diagnostique après la détection d'anomalie lors de la sigmoïdoscopie. Les résultats anormaux sont plutôt transmis au médecin personnel qui décide du suivi diagnostique. En raison de la controverse qui persiste quant aux anomalies devant mener ou non à une investigation du côlon proximal par coloscopie¹⁰, l'absence de standardisation du suivi diagnostique représente une faiblesse du protocole clinique.

D'ailleurs, l'absence d'information sur le suivi diagnostique chez 25 % des personnes avec un dépistage positif reflète possiblement cette absence de standardisation des pratiques. Par contre, ce devis a l'avantage de représenter le niveau maximal d'organisation qui serait acceptable aux États-Unis pour un programme de dépistage et constitue une amélioration comparativement aux recommandations de dépistage opportuniste de plusieurs organisations américaines. Par ailleurs, ce devis considère le scénario où des professionnels autres que les médecins pourraient réaliser les sigmoïdoscopies de dépistage sans intervention (polypectomie ou biopsie).

Toutes les études effectuent la randomisation des sujets une fois que sont connus leur consentement ou leur intérêt envers l'étude; contrairement aux études évaluant l'efficacité de la RSOS où la randomisation était effectuée à partir de listes populationnelles (sauf l'étude du Minnesota). Bien que cette procédure n'invalide pas les comparaisons d'incidence et de mortalité du cancer entre les groupes dépistés ou non, la présélection des sujets sur la base du volontariat constitue toujours une limite pour la validité externe puisque les personnes volontaires pour l'étude peuvent présenter des caractéristiques particulières qui ne seraient pas représentatives de toute la population. Bien que cette procédure réponde mieux aux exigences éthiques actuelles, ce type de devis limite la généralisation des résultats à un contexte populationnel.

Tableau 8. Appréciation des qualités méthodologiques des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

CRITÈRES DE VALIDITÉ INTERNE	Royaume-Uni ¹¹	Italie ⁵⁵	États-Unis ⁵⁶	Norvège ⁵²⁻⁵⁴
1) Sujets				
Randomisation	++ Par domicile; postinvitation parmi les gens intéressés au dépistage N = 170 432 Témoins : 113 178 (ratio 2:1) Dépistage : 57 254	++ Par individu (3 régions); Par couples (1 région); Par médecin (3 régions); postinvitation parmi les gens intéressés au dépistage N = 34 292 Témoins: 17 144 Dépistage: 17 148	++ Par individu; postinvitation parmi les gens qui ont donné leur consentement N = 154 942 Témoins : 77 477 Dépistage : 77 465	- Par individu; préinvitation Nombre insuffisant de sujets randomisés N = 799 Témoins : 399 Dépistage : 400
Invitation	++ Par lettres	++ Par lettres	++ Par lettres	- ND
2) Intervention				
Procédure utilisée	++ Sigmoïdoscope flexible 60 cm Polypes ≤ 1,0 cm excisés lors de la sigmoïdoscopie.	++ Coloscope 140 cm Instruction de se rendre au-delà de la jonction sigmoïde – côlon descendant avec préparation intestinale adéquate Polypes ≤ 0,5 cm excisés lors de la sigmoïdoscopie.	+ Sigmoïdoscope flexible 60 cm Aucune polypectomie ou biopsie lors de la sigmoïdoscopie.	+ Sigmoïdoscope flexible sans autres spécifications Après 13 ans de suivi, les 2 groupes sont invités à un examen endoscopique par coloscopie ou sigmoïdoscopie Aucune polypectomie ou biopsie lors de la sigmoïdoscopie
Nombre de cycles	+ 1 seul	+ 1 seul	++ 2 sigmoïdoscopies dans un intervalle de 3 à 5 ans	+ 1 seul

Tableau 8. Appréciation des qualités méthodologiques des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRES DE VALIDITÉ INTERNE	Royaume-Uni ¹¹	Italie ⁵⁵	États-Unis ⁵⁶	Norvège ⁵²⁻⁵⁴
Investigation diagnostique	++ Par coloscopie	++ Par coloscopie	+ Laisser à la discrétion du médecin personnel	+ Par coloscopie
Critères pour investigation diagnostique	Polype ≥ 1,0 cm, 3 adénomes ou plus, changements tubulovilleux ou villosités, dysplasie sévère, lésion maligne, ≥ 20 polypes hyperplasiques	Polype ≥ 0,5 cm, 3 adénomes ou plus, changements tubulovilleux ou villosités, dysplasie sévère, lésion maligne	Résultats anormaux (polype ou masse) transmis au médecin de famille qui décide du suivi diagnostique à effectuer	Polypes sans autres précisions
Durée du suivi :				
Incidence	10 ans (suivi jusqu'en 2009)	6 ans (suivi jusqu'en 2005)	ND	13 ans
Mortalité	15 ans (suivi jusqu'en 2014)	11 ans (suivi jusqu'en 2010)	ND	11 ans
3) Mesure des issues de mortalité	ND	ND	++ Évaluation à l'aveugle standardisée. Critères bien définis et évaluation par un comité d'experts indépendants. Décès à la suite des procédures du dépistage considérés ⁶⁴	- Revue des décès à partir du bureau de la statistique de la Norvège. Aucune procédure décrite pour l'évaluation des causes de décès, ni revue des dossiers
4) Analyses	Première analyse attendue en 2005	ND	ND	- En intention de traiter, mais le nombre de sujets ne permet pas une analyse statistique assez puissante

Tableau 8. Appréciation des qualités méthodologiques des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal (suite)

CRITÈRES DE VALIDITÉ EXTERNE	Royaume-Uni¹¹	Italie⁵⁵	États-Unis⁵⁶	Norvège⁵²⁻⁵⁴
Population et recrutement	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Personnes intéressées au dépistage identifiées à partir de registres des patients de 505 centres de pratique générale au R-U</p> <p>Recrutement et examens de 1996 à 1999</p> <p>Sujets de 55-64 ans</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Personnes intéressées au dépistage identifiées à partir de listes de patients d'un échantillon aléatoire de médecins (3 régions) et patients tirés aléatoirement du registre du National Health Service (2 régions)</p> <p>Recrutement et examens de 1995 à 1999</p> <p>Sujets de 55-64 ans</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Personnes intéressées au dépistage identifiées à partir de listes publiques, listes commerciales et registres de 10 centres participants</p> <p>Recrutement de 1993 à 2001</p> <p>Sujets de 55-74 ans</p>	<p style="text-align: center;">-</p> <p>Personnes intéressées au dépistage identifiées à partir de Registre de la population de Telemark</p> <p>Recrutement et examens en 1983</p> <p>Sujets 50 – 59 ans</p>
Applicabilité de l'intervention dans un contexte de dépistage populationnel	<p style="text-align: center;">++</p> <p>Investigation initiale par sigmoïdoscopie. Critères bien définis pour l'investigation diagnostique par coloscopie</p>	<p style="text-align: center;">++</p> <p>Investigation initiale par sigmoïdoscopie. Critères bien définis pour l'investigation diagnostique par coloscopie</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigation initiale par sigmoïdoscopie. Critères pour l'investigation diagnostique laissés à la discrétion du médecin.</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigation initiale par sigmoïdoscopie. Critères pour l'investigation diagnostique par coloscopie peu précis.</p>

ND : Non disponible.

6.2 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

6.2.1 Participation

Les pourcentages de participation de la population cible initiale peuvent être estimés en multipliant les pourcentages des personnes contactées qui se sont dites intéressées à participer à l'étude (55 % au Royaume-Uni, seulement 18 % en Italie et non disponibles pour l'étude clinique randomisée PLCO) par les pourcentages des personnes assignées au groupe de dépistage qui subissent le dépistage. Ainsi, seulement 39 et 10 % de ceux qui ont été initialement contactés pour participer à l'étude recevront une sigmoïdoscopie au Royaume-Uni et en Italie, respectivement. Ces chiffres soulèvent donc la question de l'acceptabilité de la procédure. Par ailleurs, puisque les données sont analysées en « intention de traiter » et incluent par conséquent tous les sujets invités, qu'ils aient été dépistés ou non, une si faible participation diminuera l'effet du dépistage qui pourrait être observé sur la mortalité.

6.2.2 Résultats de la sigmoïdoscopie

Selon l'essai clinique, entre 18 % et 28 % des sigmoïdoscopies effectuées sont positives. Les définitions de positivité sont toutefois différentes d'un essai à l'autre et limitent l'interprétation des différences observées.

6.2.3 Investigation diagnostique

L'ordre de grandeur des taux de référence en coloscopie est similaire dans les deux essais cliniques européens (5,2 % et 7,8 %) bien que sensiblement plus élevé dans l'étude italienne, possiblement en raison de l'inclusion de polypes de plus petite taille dans la définition des lésions nécessitant une coloscopie. Cependant, ces pourcentages demeurent beaucoup moins élevés que ceux de l'étude américaine (16,2 %) dans laquelle les interventions mineures qui auraient pu être effectuées lors de la sigmoïdoscopie ont probablement été transférées en coloscopie. La compliance à la coloscopie diagnostique est excellente dans les études européennes, alors que dans l'étude américaine, 25 % des personnes avec une sigmoïdoscopie positive n'ont pas de données relatives à un suivi par coloscopie au cours de l'année suivant l'examen de dépistage.

6.2.4 Taux de détection

Malgré un taux de référence à la coloscopie beaucoup plus élevé dans l'étude américaine (16 % vs 5 à 8 %), le taux de détection du cancer n'est que de 2,6 cas diagnostiqués pour 1000 personnes dépistées contre 3,5 et 5,4 respectivement dans les études du Royaume-Uni et d'Italie. Les taux de détection d'adénomes des trois études varient de 10 à 13 % parmi les personnes dépistées.

Les données de la seconde sigmoïdoscopie sont également disponibles pour certains participants à l'étude américaine⁵⁷. Parmi 9 317 personnes avec une première sigmoïdoscopie normale qui se sont soumises à une seconde sigmoïdoscopie, on rapporte des taux de détection du cancer de 0,8/1000 et des adénomes de 40/1000.

Stade au diagnostic

Bien que les données des groupes témoins ne soient pas disponibles pour la comparaison des stades du cancer au diagnostic, on observe des proportions importantes de cancers de stade A variant de 54 à 69 % à la suite d'un dépistage positif par sigmoïdoscopie. Ces proportions sont supérieures à celles détectées à la suite d'une RSOS positive (40 %). Les proportions de cancers de stade D se comparent aux données observées dans le cadre des études de la RSOS lorsque les résultats sont restreints aux cancers détectés à la suite d'un dépistage positif. On doit cependant noter que les données disponibles actuellement n'incluent pas les cancers d'intervalle et les cancers chez les non-répondants et ne représentent donc pas la distribution des cancers chez l'ensemble des personnes invitées au dépistage.

Complications

La fréquence des complications n'a été publiée que pour les études européennes. Tel qu'attendu, les saignements et perforations sont moins fréquents lors des sigmoïdoscopies que lors des coloscopies de suivi, même si l'excision des petits polypes était réalisée lors des sigmoïdoscopies. La fréquence des complications lors des coloscopies correspond à ce qui est généralement rapporté en pratique clinique générale¹⁵⁻¹⁸, sauf pour les saignements sérieux de l'étude britannique qui atteignent 67 par 10 000 coloscopies. La fréquence des décès dans l'étude britannique est aussi particulièrement préoccupante avec, cumulée pour les deux techniques endoscopiques, 5,7 décès/10 000 examens.

Tableau 9. Principaux résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité de la sigmoïdoscopie pour diminuer la mortalité par cancer colorectal

	Royaume-Uni ¹¹	Italie ⁵⁵	États-Unis ⁵⁶
Participation			
Accepte de participer à l'étude	55 %	18 %	ND
Sigmoïdoscopie complétée parmi le groupe dépistage	71 % (40 674 / 57 254)	58 % (9999 / 17 148)	83 % (64 658 / 77 465)
Participation populationnelle*	39 %	10 %	ND
Définition d'un dépistage positif	Biopsie ou polypectomie au dépistage ou référence pour coloscopie ou chirurgie	Biopsie ou polypectomie au dépistage ou référence pour coloscopie ou chirurgie	Identification de polype ou de masse au dépistage
Positivité	27,7 %	17,6 %	23,4 %
Coloscopie diagnostique			
% de personnes dépistées	5,2 %	7,8 %	16,2 %
% de coloscopie complétée parmi les personnes avec dépistage +	96,2 %	93,1 %	74,2 %
Taux de détection d'adénomes (% de personnes dépistées)			
Distaux	12,1 %	10,8 %	7,2 %
Proximaux	0,9 %	1,2 %	3,1 %
Total	13,1 %	12,0 %	10,3 %
Taux de détection de cancers (% de personnes dépistées)			
Distaux	0,32 %	0,47 %	0,21 %
Proximaux	0,02 %	0,07 %	0,04 %
Non spécifié	0,00 %	0,00 %	0,007 %
Total	0,35 %	0,54 %	0,26 %
Stade au diagnostic (% des cancers diagnostiqués à la suite d'une sigmoïdoscopie positive)			
	Duke A : 62 %	Duke A : 54 %	Stade I : 59 %
	Duke B : 11 %	Duke B : 17 %	Stade II : 18 %
	Duke C1/C2 : 20 %/6 %	Duke C : 26 %	Stade III : 15 %
	Duke D : ND	Duke D : 4 %	Stade IV : 3 %
	Inopérable : 0,7 %		Incomplet : 5 %
Complications (/ 10 000 examens)			
Saignements sérieux (30 jours) ^Ψ	22,07 (sigmoïdoscopie) 67,31 (coloscopies)	0,00 (sigmoïdoscopie) 12,90 (coloscopies)	ND
Perforations	0,25 (sigmoïdoscopie) 16,83 (coloscopies)	1,01 (sigmoïdoscopie) 12,90 (coloscopies)	
Incidents cardiaques non-fatals	0,49 (sigmoïdoscopie)	Aucun	
Décès	1,48 (sigmoïdoscopie) 4,21 (coloscopies)	Aucun	

* : Taux d'acceptation de participation x taux de sigmoïdoscopie (calculé par les auteurs).

Ψ : Dans l'étude de l'Italie, en plus des saignements sérieux, des saignements ne nécessitant pas de soins supplémentaires ont été rapportés : 10,1/10 000 sigmoïdoscopies et 90,3/10 000 coloscopies.

7 DISCUSSION ET CONCLUSIONS

7.1 LE DÉPISTAGE PAR LA RECHERCHE DE SANG DANS LES SELLES

Bien que les rapports précédents publiés au Québec et au Canada concluent en la présence de preuves suffisantes quant à l'efficacité de la RSOS pour diminuer la mortalité par cancer colorectal et en recommandent l'usage dans un contexte de dépistage à grande échelle, diverses menaces à la validité interne de certains essais cliniques et des méta-analyses identifiés dans le présent rapport suggèrent un bénéfice possiblement plus modeste et fragile du dépistage par RSOS.

Des cinq essais cliniques ayant évalué l'efficacité du dépistage du cancer colorectal par RSOS tous les deux ans, les études anglaise et danoise réunissent les qualités méthodologiques et les caractéristiques cliniques les plus appropriées pour évaluer les bénéfices actuellement envisageables d'un programme de dépistage populationnel. Ces études montrent des réductions significatives de la mortalité par cancer colorectal de 13 % au Royaume-Uni et, transitoirement, de 18 % au Danemark, après environ 10 ans de RSOS bisannuelles. Dans cette dernière étude, le bénéfice n'est plus statistiquement significatif lorsque le dépistage est prolongé au-delà de cette période. Cependant, le bénéfice moindre après 10 ans pourrait en partie s'expliquer par le nombre de participants moins élevé qu'en début de suivi. On peut donc faire l'hypothèse que le bénéfice pourrait perdurer à long terme si le nombre de participants demeurait constant dans le temps.

L'observation d'une proportion plus importante de cancers de stade précoce (stade Duke A) au diagnostic parmi les individus dépistés est compatible avec l'une des hypothèses sur la façon dont le dépistage engendrerait une réduction de la mortalité spécifique. L'incidence des cancers de stade avancé (stade Duke D) n'est cependant que peu affectée. De plus, aucune de ces études de niveau supérieur ne valide la seconde hypothèse selon laquelle le dépistage occasionnerait une diminution de la mortalité spécifique par une diminution de l'incidence du cancer colorectal.

Certaines caractéristiques du protocole de l'étude du Minnesota limitent la possibilité de transposer les résultats à une situation de programme populationnel. Parmi les limites qui la classent au niveau 2, on retrouve la réhydratation des tests de RSOS et un recrutement non populationnel parmi des individus volontaires. Cette étude a toutefois le mérite d'avoir montré les réductions les plus importantes de la mortalité en administrant le test annuellement (33 %) ou aux deux ans (21 %). Par ailleurs, elle demeure la seule étude au cours de laquelle une diminution significative de l'incidence du cancer colorectal à long terme a été observée. Que ces observations soient le résultat du nombre considérable de coloscopies effectuées dans cette étude demeure une hypothèse difficilement vérifiable, mais plausible. Les résultats du dépistage annuel de cette étude n'ont par ailleurs pas été corroborés par une autre étude qui aurait utilisé la même fréquence de dépistage. Les chercheurs de l'étude suédoise, de niveau 2 également, ont récemment communiqué, aux auteurs d'une méta-analyse, une réduction significative de la mortalité de 16 %, mais seulement après un suivi médian de 15 ans. Cependant, tel que mentionné précédemment,

ces résultats ne concordent pas avec les résultats de l'étude du Minnesota et puisqu'ils n'ont pas été publiés directement, il est impossible de vérifier en détail les analyses réalisées.

Les méta-analyses réalisées à partir des études originales apportent peu d'informations supplémentaires quant au bénéfice retiré de la RSOS sur la mortalité spécifique. Elles présentent plusieurs faiblesses méthodologiques, particulièrement en incluant des études dont on peut questionner la validité interne ou en combinant des interventions trop hétérogènes. Néanmoins, deux méta-analyses qui combinent les trois études les plus similaires montrent une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal de 13 % - 15 %. Le regroupement des données de plusieurs essais cliniques permet d'améliorer la puissance statistique et d'évaluer l'effet du dépistage sur la mortalité de toutes causes et sur la mortalité par autres causes que le cancer colorectal. Ainsi, même avec une puissance améliorée, aucune augmentation significative de la mortalité de toutes causes ou de la mortalité par autres causes que le cancer colorectal n'est observée parmi les groupes invités au dépistage comparés aux témoins. Il persiste cependant une légère augmentation du risque de décès par autres causes dans le groupe dépisté (1 %), qui pourrait réduire, voire annuler ou renverser, l'effet bénéfique du dépistage. Le manque de puissance statistique ne permet pas de conclure sur ce point.

Les informations issues des différentes études permettent de conclure à une réduction modeste, mais significative, de la mortalité par cancer colorectal avec le dépistage par RSOS sans réhydratation administrée bisannuellement pendant 10 ans. Il est cependant moins certain que le bénéfice perdure lorsque le dépistage est poursuivi au-delà de 10 ans. Par ailleurs, les bénéfices démontrés dans les essais cliniques sont très sensibles à la méthode de classification des décès. Les résultats rapportés sur les taux de complications et sur la mortalité par autres causes fragilisent les conclusions et mettent en évidence qu'une attention particulière devra toujours être accordée à ces deux aspects. À cet effet, un rapport portant spécifiquement sur les complications des examens endoscopiques survenus dans le contexte régulier de soins de santé, incluant le Québec, sera réalisé par l'INSPQ. Les bénéfices pourraient également ne pas être atteints dans la population générale. D'une part, le système de soins réguliers n'offre pas un environnement de pratique aussi contrôlé que les études cliniques. D'autre part, le niveau de participation et de rétention aux cycles successifs aux essais randomisés pourraient ne pas être atteint dans la population générale, à moins de mettre en place des mesures spéciales pour favoriser la participation de la population. En présence d'un dépistage populationnel par RSOS bisannuelle, en supposant que l'effet persiste après 10 ans, et selon le scénario le plus optimiste, la mortalité par cancer colorectal resterait donc aux environ de 85 % de ce qu'elle est sans dépistage.

7.2 LE DÉPISTAGE PAR SIGMOÏDOSCOPIE

Aucune donnée publiée à ce jour ne permet de se prononcer sur l'efficacité de la sigmoïdoscopie comme examen initial de dépistage pour diminuer la mortalité par cancer colorectal. Les résultats intermédiaires disponibles, tels les taux de détection de cancer ou d'adénomes et les stades de cancers au diagnostic, sont compatibles avec l'hypothèse d'un bénéfice sur la mortalité par cancer colorectal, possiblement supérieur à ce qui a été obtenu avec le dépistage par RSOS. Cependant, il demeure toujours possible que les lésions

détectées par la sigmoïdoscopie soient des lésions qui n'auraient pas progressé en cancer alors que d'autres lésions plus susceptibles d'être manquées par le dépistage soient celles qui progressent le plus rapidement vers des stades avancés de cancer. Ainsi, sans données sur l'incidence et la mortalité par cancer colorectal, il est impossible de conclure quant à l'efficacité du dépistage par sigmoïdoscopie.

Néanmoins, la procédure de sélection et de randomisation utilisant des sujets volontaires plutôt qu'une base populationnelle limitera la portée des résultats à venir. De plus, le bénéfice populationnel escompté sur la mortalité par cancer colorectal sera réduit par la faible participation de la population cible qui serait obtenue dans le cadre d'un programme de dépistage. Les données de participation laissent également présager une faible acceptabilité de la procédure comme examen initial de dépistage et comme pour le dépistage par RSOS, sans méthode efficace de promotion du dépistage et sans procédures d'invitations et de rappels bien organisées, il est fort peu probable que les résultats des essais randomisés puissent être répliqués dans le contexte de soins de santé réguliers. Puisque la participation représente un facteur clé du succès d'un programme de dépistage, cet aspect fera l'objet d'un rapport distinct de l'INSPQ. Celui-ci évaluera l'acceptabilité et l'intention de la population cible québécoise de participer à un éventuel programme de dépistage selon différentes modalités.

Comme pour l'utilisation du test de RSOS, une attention particulière devra être portée à la classification des causes des décès ainsi qu'à l'analyse des complications susceptibles de survenir lors de la sigmoïdoscopie et lors de la coloscopie de suivi. Ces complications pourraient effectivement être en nombre plus important qu'avec un dépistage initial par RSOS, tout d'abord parce que l'examen initial comporte plus de risques et également parce qu'un nombre plus important de personnes sont soumises à une coloscopie de suivi. Une surveillance des résultats à venir devra donc être maintenue avant de se prononcer sur l'efficacité du dépistage basé sur la sigmoïdoscopie et, s'il y a lieu, sur la persistance de l'effet à moyen et long terme.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. CÉTS. Le dépistage du cancer colorectal (CETS 99-2 RF). Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé du Québec (AÉTMIS)/ Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé (CÉTS), Montréal, Canada, Montréal, Canada, 1999.
2. Comité national sur le dépistage du cancer colorectal. Recommandations pour le dépistage du cancer colorectal., Canada, 2002.
3. Wayne MS, Cath A, Pamies RJ. Colorectal cancer. A practical review for the primary care physician. *Arch Fam Med* 1995; **4**: 357-366.
4. Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. *Am J Med* 1999; **106**: 3S-6S.
5. Kronborg O, Fenger C. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence. *Eur J Cancer Prev* 1999; **8**: S73-S86.
6. Bond JH. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. *Semin Gastrointest Dis* 2000; **11**: 176-184.
7. Haidinger G, Waldhoer T, Hackl M, Vutuc C. Survival of patients with colorectal cancer in Austria by sex, age, and stage. *Wien Med Wochenschr* 2006; **156**: 549-551.
8. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; **355**: 1211-1214.
9. Leddin D, Hunt R, Champion M et al. Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: guidelines on colon cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2004; **18**: 93-99.
10. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama* 2003; **289**: 1288-1296.
11. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1291-1300.
12. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3418-3422.
13. Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1786-1792.
14. Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Whyhnes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; **341**: 736-740.
15. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 230-236.
16. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, Weiss DG, Johnston TK. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; **55**: 307-314.
17. Eckardt VF, Kanzler G, Schmitt T, Eckardt AJ, Bernhard G. Complications and adverse effects of colonoscopy with selective sedation. *Gastrointest Endosc* 1999; **49**: 560-565.
18. Misra T, Lalor E, Fedorak RN. Endoscopic perforation rates at a Canadian university teaching hospital. *Can J Gastroenterol* 2004; **18**: 221-226.

19. Levin B, Brooks D, Smith R, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2003; **53**: 44-55.
20. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 635-650.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guideline manual. National Health Services (NHS), London, UK, 2006.
22. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 167-173.
23. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1365-1371.
24. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 434-437.
25. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348**: 1472-1477.
26. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; **50**: 840-844.
27. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; **45**: 588-592.
28. 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**: 1467-1471.
29. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**: 846-851.
30. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; **50**: 29-32.
31. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; **29**: 468-473.
32. Kewenter J, Bjork S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; **62**: 645-651.
33. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1674-1680.
34. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1311-1318.

35. Dafnis G, Ekblom A, Pahlman L, Blomqvist P. Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden. *Gastrointest Endosc* 2001; **54**: 302-309.
36. Korman LY, Overholt BF, Box T, Winker CK. Perforation during colonoscopy in endoscopic ambulatory surgical centers. *Gastrointest Endosc* 2003; **58**: 554-557.
37. Cobb WS, Heniford BT, Sigmon LB et al. Colonoscopic perforations: incidence, management, and outcomes. *Am Surg* 2004; **70**: 750-758.
38. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ. A prospective analysis of 13,580 colonoscopies. Reevaluation of credentialing guidelines. *Surg Endosc* 2001; **15**: 251-261.
39. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. *Epidemiology* 2005; **16**: 786-790.
40. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007(update).
41. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; **35**: 323-332.
42. Turnbull R, Kyle K, Watson F, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 1967; **166**: 420-427.
43. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1603-1607.
44. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; **39**: 676-680.
45. Bernard PM, Lapointe C. *Mesures statistiques en épidémiologie*. Québec: 1995.
46. Rembold C. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *Bmj* 1998; **317**: 307-312.
47. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 380-384.
48. Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
49. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Bmj* 1998; **317**: 559-565.
50. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 427-433.
51. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Stefano C. "Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data." by Moayyedi P and Achkar E. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2433-(author reply: 2434).
52. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 1901-1907.

53. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; **34**: 414-420.
54. Hoff G, Sauar J, Vatn MH et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 1006-1010.
55. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1763-1772.
56. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 989-997.
57. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Jama* 2003; **290**: 41-48.
58. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 347-357.
59. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; **38**: 635-642.
60. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997; **84**: 1274-1276.
61. Elwood JM, Ali G, Schlup MM et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. *Cancer Detect Prev* 1995; **19**: 337-347.
62. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; **34**: 73-78.
63. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *Bmj* 1998; **317**: 182-185.
64. Miller AB, Yurgalevitch S, Weissfeld JL. Death review process in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; **21**: 400S-406S.

ANNEXE A

PLAN DE TRAVAIL DE L'INSPQ POUR L'ÉTUDE DE LA FAISABILITÉ D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE POPULATIONNEL DU CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES À RISQUE MOYEN AU QUÉBEC

PLAN DE TRAVAIL DE L'INSPQ POUR L'ÉTUDE DE LA FAISABILITÉ D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE POPULATIONNEL DU CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES À RISQUE MOYEN AU QUÉBEC

(Dernière mise à jour réalisée en décembre 2006)

L'analyse de la pertinence et de la faisabilité d'un programme de dépistage relève de critères internationalement reconnus qui ont été établis pour la première fois en 1968 (Wilson et Yungner, 1968). Plusieurs adaptations ont ensuite été élaborées, dont celle du Canada (CNDCC, 2002). L'ensemble de critères le plus complet est toutefois celui utilisé par le National Screening Committee (NSC) du Royaume-Uni que nous avons adopté (NSC, 2000). Ces critères ont été intégrés dans le cadre d'analyse dont nous nous sommes dotés qui est présenté à la Figure 1. On peut légitimement penser que le dépistage pourrait réduire la mortalité par cancer colorectal, mais il y a trop d'inconnues pour affirmer dès maintenant que les conditions peuvent être réunies au Québec pour bénéficier de cette approche. Les impacts d'un éventuel programme sur la santé, sur le système de soins et sur les coûts demeurent incertains. Plusieurs études, décrites ci-dessous, ont donc été entreprises à l'INSPQ.

Les études concernant les connaissances scientifiques

Les options cliniques supportées par les évidences scientifiques sont les seules permettant d'élaborer une approche fiable et de reproduire une intervention efficace. Deux revues systématiques de la littérature ont été entreprises afin de se doter d'une base de référence sur l'efficacité des diverses modalités cliniques de dépistage du cancer colorectal :

1. Une revue systématique des essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité du dépistage du cancer colorectal basé sur la RSOS, l'endoscopie ou le lavement baryté double contraste.
2. Une revue systématique des programmes de dépistage populationnel du cancer colorectal.

Les études sur la situation spécifique au Québec

Les études cliniques et les modèles coûts-efficacité qui en ont découlé nous permettent de cibler les éléments les plus sensibles qui feraient la différence entre un programme efficace ou non. Certains de ces éléments sont de nature contextuelle et dépendent donc de la situation spécifique du Québec.

Plusieurs études ont été entreprises afin de documenter et de comprendre la situation au Québec à l'égard de ces déterminants :

1. Une étude de l'évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal au Québec en comparaison avec le reste du Canada et les autres pays industrialisés.
2. Une étude sur la capacité actuelle et potentielle des actes endoscopiques colorectaux au Québec.
3. Une étude de la qualité des examens endoscopiques colorectaux (coloscopie, sigmoïdoscopie, polypectomie et biopsie) au Québec.

4. Une enquête auprès de la population cible sur les attitudes et les intentions de se prévaloir d'un dépistage du cancer colorectal.
5. Une enquête sur les attitudes et les intentions des omnipraticiens concernant le dépistage populationnel du cancer colorectal.
6. La modélisation des coûts, des volumes d'actes cliniques requis et de l'efficiencia de différentes modalités de dépistage et de démarrage progressif d'un programme dans le système de soins québécois.

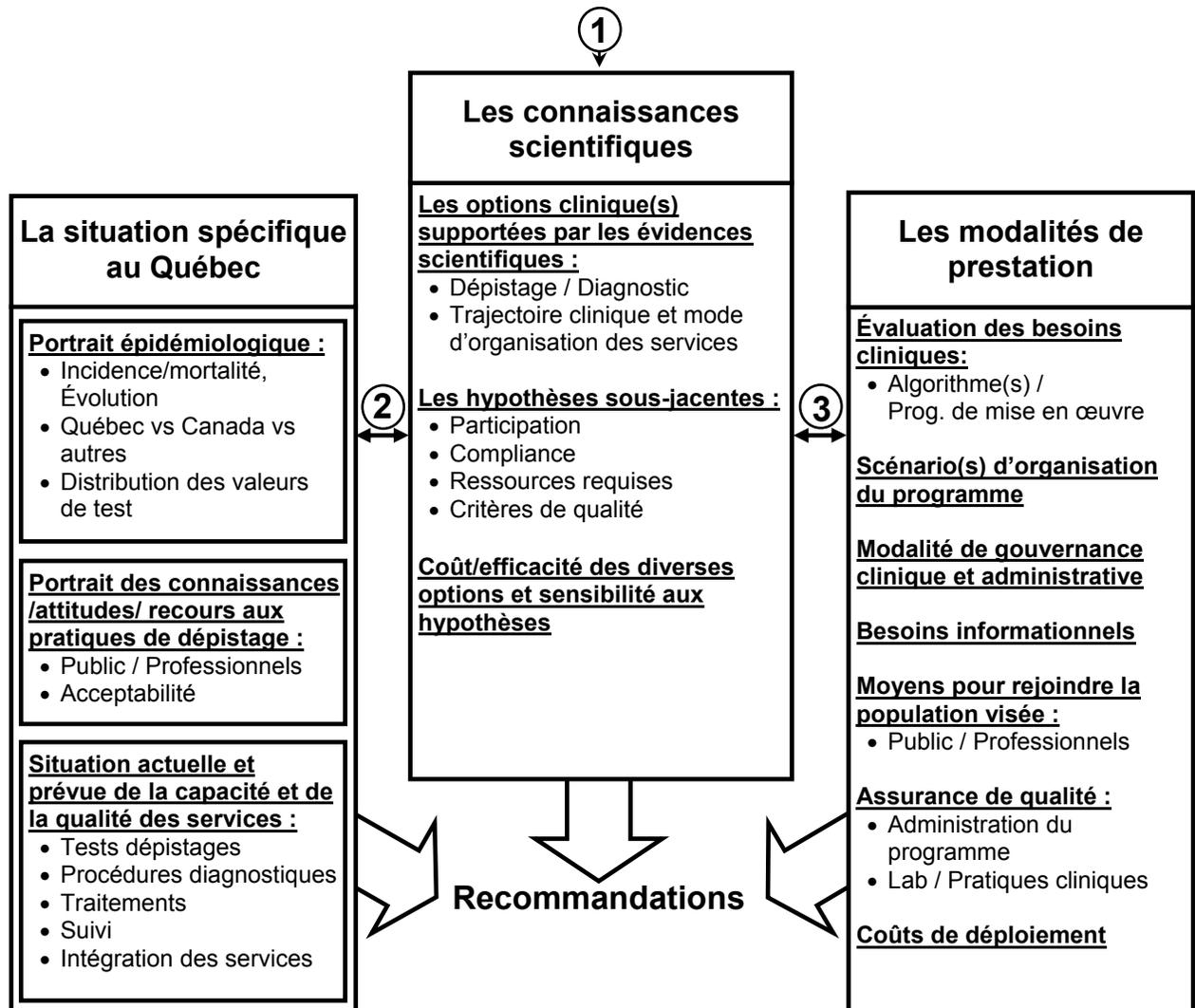
Références

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34. 1968. Geneva, Switzerland, World Health Organization.

CNDCC. Rapport du comité national sur le dépistage du cancer colorectal. 2002. Ottawa, Canada, National Committee on Colorectal Cancer Screening - Public Health Agency of Canada.

NSC. Second report of the UK national screening committee. 2000. UK National Screening Committee. 2000.

Figure 1. Cadre d'analyse de la faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal



ANNEXE B

**RECHERCHE INITIALE DES ÉTUDES
CLINIQUES RANDOMISÉES DANS MEDLINE**

Recherche initiale des études cliniques randomisées dans Medline

141 articles, les articles retenus sont en caractères gras.

1. Recommendations on population screening for colorectal cancer in New Zealand. Members of the National Health Committee Working Party on Population Screening for Colorectal Cancer. *N Z Med J* 1999; 112(1080):4-6.
2. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 184(11):546-50.
3. Andreoni B, Crosta C, Lotti M, et al. Flexible sigmoidoscopy as a colorectal cancer screening test in the general population: recruitment phase results of a randomized controlled trial in Lombardia, Italy. *Chir Ital* 2000; 52(3):257-62.
4. Armitage NC, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer--the Nottingham experience. *Ann Acad Med Singapore* 1987; 16(3):432-6.
5. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(3):219-23.
6. Atkin WS, Edwards R, Wardle J, et al. Design of a multicentre randomised trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2001; 8(3):137-44.
7. Basch CE, Wolf RL, Brouse CH, et al. Telephone outreach to increase colorectal cancer screening in an urban minority population. *Am J Public Health* 2006; 96(12):2246-53.
8. Bech K, Kronborg O. [Requirement of hospital beds in connection with screening for colorectal cancer. The first 5-years of a randomized population survey]. *Ugeskr Laeger* 1992; 154(11):696-9.
9. Bech K, Kronborg O, Fenger C. Adenomas and hyperplastic polyps in screening studies. *World J Surg* 1991; 15(1):7-13.
10. Bejes C, Marvel MK. Attempting the improbable: offering colorectal cancer screening to all appropriate patients. *Fam Pract Res J* 1992; 12(1):83-90.
11. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997; 84(9):1274-6.
12. Bini EJ, Unger JS, Rieber JM, Rosenberg J, Trujillo K, Weinshel EH. Prospective, randomized, single-blind comparison of two preparations for screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(2):218-22.
13. Blom J, Liden A, Jeppsson B, Holmberg L, Pahlman L. Compliance and findings in a Swedish population screened for colorectal cancer with sigmoidoscopy. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(8):827-31.
14. Blom J, Liden A, Nilsson J, Pahlman L, Nyren O, Holmberg L. Colorectal cancer screening with flexible sigmoidoscopy-participants' experiences and technical feasibility. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(4):362-9.
15. Braun KL, Fong M, Kaanoi ME, Kamaka ML, Gotay CC. Testing a culturally appropriate, theory-based intervention to improve colorectal cancer screening among Native Hawaiians. *Prev Med* 2005; 40(6):619-27.
16. Brenes GA, Paskett ED. Predictors of stage of adoption for colorectal cancer screening. *Prev Med* 2000; 31(4):410-6.

17. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(5):568-73.
18. Bretthauer M, Hoff G, Thiis-Evensen E, et al. Carbon dioxide insufflation reduces discomfort due to flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(9):1103-7.
19. Bretthauer M, Hoff G, Thiis-Evensen E, et al. Use of a disposable sheath system for flexible sigmoidoscopy in decentralized colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2002; 34(10):814-8.
20. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(5):291-5.
21. Brotherstone H, Miles A, Robb KA, Atkin W, Wardle J. The impact of illustrations on public understanding of the aim of cancer screening. *Patient Educ Couns* 2006; 63(3):328-35.
22. Brouse CH, Basch CE, Wolf RL, Shmukler C, Neugut AI, Shea S. Barriers to colorectal cancer screening with fecal occult blood testing in a predominantly minority urban population: a qualitative study. *Am J Public Health* 2003; 93(8):1268-71.
23. Cargill VA, Conti M, Neuhauser D, McClish D. Improving the effectiveness of screening for colorectal cancer by involving nurse clinicians. *Med Care* 1991; 29(1):1-5.
24. Chrissidis T, Saliangas K, Economou A, et al. Mass screening for colorectal cancer: compliance in Almopea Region. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1:s193-5.
25. Church TR, Yeazel MW, Jones RM, et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(10):770-80.
26. Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001; 175(4):195-8.
27. Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003; 10(3):117-22.
28. Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 2005; 16(7):865-75.
29. Dumot JA, Verzola E, Nicol S, Easley KA, Vargo JJ, van Stolk RU. Sublingual hyoscyamine for patient comfort during screening sigmoidoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(3):283-6.
30. Eisinger F, Giordanella JP, Brigand A, et al. Cancer prone persons. A randomized screening trial based on colonoscopy: background, design and recruitment. *Fam Cancer* 2001; 1(3-4):175-9.
31. Elwood JM, Ali G, Schlup MM, et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. *Cancer Detect Prev* 1995; 19(4):337-47.
32. Farraye FA, Horton K, Hersey H, Trnka Y, Heeren T, Provenzale D. Screening flexible sigmoidoscopy using an upper endoscope is better tolerated by women. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6):1074-80.
33. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guastocchi G. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control* 2006; 17(1):45-52.

34. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005; 12(2):83-8.
35. Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi Rossi P, Guasticchi G. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev* 2006; 30(4):347-53.
36. Fennerty MB. Why are people still dying of colorectal cancer when the data indicate we should be able to prevent it? *Gastroenterology* 1997; 113(1):359-60.
37. Fernandez JL, Gallegos M, Brochero A, Arevalo C, Piccioni H, Gutierrez Galiana H. [Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29(2):73-8.
38. Friedman LC, Everett TE, Peterson L, Ogbonnaya KI, Mendizabal V. Compliance with fecal occult blood test screening among low-income medical outpatients: a randomized controlled trial using a videotaped intervention. *J Cancer Educ* 2001; 16(2):85-8.
39. Ganz PA, Farmer MM, Belman M, et al. Improving colorectal cancer screening rates in a managed care health plan: recruitment of provider organizations for a randomized effectiveness trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(9):824-9.
40. Gerbes L, Jungst D, Kobberling J. [Does yearly fecal exam for occult blood lower colorectal cancer mortality?]. *Z Gastroenterol* 1994; 32(10):603-6.
41. Gerson LB, Van Dam J. A prospective randomized trial comparing a virtual reality simulator to bedside teaching for training in sigmoidoscopy. *Endoscopy* 2003; 35(7):569-75.
42. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(6):635-42.
43. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(6):523-9.
44. Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. *Int J Epidemiol* 1997; 26(6):1172-81.
45. Hardcastle J. Randomized control trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results for the first 144,103 patients. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1 Suppl 2:21.
46. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer* 1986; 58(2):397-403.
47. **Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040):1472-7.**
48. Hardcastle JD, Farrands PA, Balfour TW, Chamberlain J, Amar SS, Sheldon MG. Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Lancet* 1983; 2(8340):1-4.
49. Hart AR, Barone TL, Gay SP, et al. The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51(2):187-91.
50. Hart AR, Kudo S, Mackay EH, Mayberry JF, Atkin WS. Flat adenomas exist in asymptomatic people: important implications for colorectal cancer screening programmes. *Gut* 1998; 43(2):229-31.

51. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004; 53(9):1329-33.
- 52. Hoff G, Sauar J, Vatn MH, et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10):1006-10.**
- 53. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50(1):29-32.**
- 54. Kewenter J, Bjork S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62(3):645-51.**
- 55. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(6):676-80.**
56. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E, Ahren C. Follow-up after screening for colorectal neoplasms with fecal occult blood testing in a controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(2):115-9.
57. Klaaborg K, Madsen MS, Sondergaard O, Kronborg O. Participation in mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(10):1180-4.
58. Kronborg O. [Screening interval for intestinal cancer with Hemoccult II every other year]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(19):1457-9.
59. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(5):599-606.
- 60. 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(9040):1467-71.**
61. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. [Randomized population study of screening for intestinal cancer with Hemoccult-II]. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(33):4977-81.
62. Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(6):677-86.
63. Kronborg O, Fenger C, Worm J, et al. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(1):47-52.
- 64. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(9):846-51.**
65. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Lifestyle characteristics among participants in a Norwegian colorectal cancer screening trial. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15(1):10-9.
66. Lee CY. [A randomized controlled trial to motivate worksite fecal occult blood testing]. *Kanho Hakhoe Chi* 1990; 20(3):300-6.
67. Lindholm E, Berglund B, Haglind E, Kewenter J. Factors associated with participation in screening for colorectal cancer with faecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(2):171-6.

68. Lindholm E, Berglund B, Kewenter J, Haglund E. Worry associated with screening for colorectal carcinomas. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(3):238-45.
69. Lipkus IM, Green LG, Marcus A. Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors. *J Health Commun* 2003; 8(3):213-28.
70. Lipkus IM, Klein WM. Effects of communicating social comparison information on risk perceptions for colorectal cancer. *J Health Commun* 2006; 11(4):391-407.
71. Little J, Logan RF, Hawtin PG, Hardcastle JD, Turner ID. Colorectal adenomas and diet: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br J Cancer* 1993; 67(1):177-84.
72. Liu X, Zheng S, Chen K, et al. [Randomized controlled trial of sequence mass screening program for colorectal cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2000; 21(6):430-3.
73. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut* 2001; 49(1):91-6.
74. Macrae F, Ekelund G, Robra BP, et al. Symposium: Screening for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1(2):63-78.
75. Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen* 2005; 12(1):28-32.
76. Mandel JS, Bond JH, Bradley M, et al. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology* 1989; 97(3):597-600.
77. **Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1603-7.**
78. Mant D, Fitzpatrick R, Hogg A, et al. Experiences of patients with false positive results from colorectal cancer screening. *Br J Gen Pract* 1990; 40(339):423-5.
79. Mant D, Fuller A, Northover J, et al. Patient compliance with colorectal cancer screening in general practice. *Br J Gen Pract* 1992; 42(354):18-20.
80. Mapp TJ, Hardcastle JD, Moss SM, Robinson MH. Survival of patients with colorectal cancer diagnosed in a randomized controlled trial of faecal occult blood screening. *Br J Surg* 1999; 86(10):1286-91.
81. McCaffery K, Wardle J, Nadel M, Atkin W. Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2002; 9(3):104-8.
82. Miller DP, Jr., Kimberly JR, Jr., Case LD, Wofford JL. Using a computer to teach patients about fecal occult blood screening. A randomized trial. *J Gen Intern Med* 2005; 20(11):984-8.
83. Mitrou PN, Watson MA, Loktionov AS, et al. MTHFR (C677T and A1298C) polymorphisms and risk of sporadic distal colorectal adenoma in the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2006; 17(6):793-801.
84. Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, Robinson MH, Rodrigues VC. Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *Int J Epidemiol* 1999; 28(3):386-90.
85. Myers RE, Balshem AM, Wolf TA, Ross EA, Millner L. Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Med Care* 1993; 31(6):508-19.
86. Myers RE, Ross E, Jepson C, et al. Modeling adherence to colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994; 23(2):142-51.
87. Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Balshem A, Jepson C, Millner L. Behavioral interventions to increase adherence in colorectal cancer screening. *Med Care* 1991; 29(10):1039-50.

88. Ore L, Hagoel L, Lavi I, Rennert G. Screening with faecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer: assessment of two methods that attempt to improve compliance. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10(3):251-6.
89. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361(9368):1491-5.
90. Pignone M, Harris R, Kinsinger L. Videotape-based decision aid for colon cancer screening. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(10):761-9.
91. Plaskon PP, Fadden MJ. Cancer screening utilization: is there a role for social work in cancer prevention? *Soc Work Health Care* 1995; 21(4):59-70.
92. Porschen R, Haack G. [Does fecal occult blood screening result in decreased mortality from large intestine cancer?]. *Z Gastroenterol* 1997; 35(7):595-6.
93. Powe BD. Fatalism among elderly African Americans. Effects on colorectal cancer screening. *Cancer Nurs* 1995; 18(5):385-92.
94. Powe BD. Promoting fecal occult blood testing in rural African American women. *Cancer Pract* 2002; 10(3):139-46.
95. Powe BD, Ntekop E, Barron M. An intervention study to increase colorectal cancer knowledge and screening among community elders. *Public Health Nurs* 2004; 21(5):435-42.
96. Purdue MP, Mink PJ, Hartge P, Huang WY, Buys S, Hayes RB. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colorectal adenomas: data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(8):965-73.
97. Pye G, Christie M, Chamberlain JO, Moss SM, Hardcastle JD. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42(1):66-71.
98. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(1):114-8.
99. Rasmussen M, Kronborg O. Upper gastrointestinal cancer in a population-based screening program with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(1):95-8.
100. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(1):73-8.
101. Robinson MH, Berry DP, Vellacott KD, Moshakis V, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer. *Lancet* 1993; 342(8865):241.
- 102. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45(4):588-92.**
103. Robinson MH, Moss SM, Hardcastle JD, Whyne DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of retesting with dietary restriction in Haemoccult screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 1995; 2(1):41-4.
104. Robinson MH, Pye G, Thomas WM, Hardcastle JD, Mangham CM. Haemoccult screening for colorectal cancer: the effect of dietary restriction on compliance. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(5):545-8.

105. Robinson MH, Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Is dietary restriction always necessary in Haemoccult screening for colorectal neoplasia? *Eur J Surg Oncol* 1993; 19(6):539-42.
106. Saunders BP, Elsby B, Boswell AM, Atkin W, Williams CB. Intravenous antispasmodic and patient-controlled analgesia are of benefit for screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995; 42(2):123-7.
107. **Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50(6):840-4.**
108. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5):347-57.
109. **Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23):1763-72.**
110. Selby JV, Friedman GD, Collen MF. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(5):427-34.
111. Senore C, Segnan N, Bonelli L, et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8):1331-40.
112. Senore C, Segnan N, Rossini FP, et al. Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy. *J Med Screen* 1996; 3(2):72-8.
113. Simon AE, Steptoe A, Wardle J. Socioeconomic status differences in coping with a stressful medical procedure. *Psychosom Med* 2005; 67(2):270-6.
114. Singer RB. Fecal occult blood testing and the incidence of colorectal cancer. *J Insur Med* 2002; 34(2):89-91.
115. Skovlund E, Bretthauer M, Grotmol T, Larsen IK, Hoff G. Sensitivity of pain rating scales in an endoscopy trial. *Clin J Pain* 2005; 21(4):292-6.
116. Smart CR. Screening and early diagnosis. *Cancer* 1992; 70(5 Suppl):1246-51.
117. Tazi MA, Faivre J, Benhamiche AM. [Mass screening of colorectal cancer: where are we up to?]. *Bull Cancer* 1996; 83(9):746-9.
118. **Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(4):414-20.**
119. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63-72 years. *Gut* 1999; 45(6):834-9.
120. **Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(6):1901-7.**
121. Thomas W, White CM, Mah J, Geisser MS, Church TR, Mandel JS. Longitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142(2):176-82.
122. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Faecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a randomized trial of three days or six days of tests. *Br J Surg* 1990; 77(3):277-9.
123. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Walker AR. Screening for colorectal carcinoma: an analysis of the sensitivity of haemoccult. *Br J Surg* 1992; 79(8):833-5.

124. Thompson B, Coronado G, Neuhaus M, Chen L. Colorectal carcinoma screening among Hispanics and non-Hispanic whites in a rural setting. *Cancer* 2005; 103(12):2491-8.
125. Thompson NJ, Boyko EJ, Dominitz JA, et al. A randomized controlled trial of a clinic-based support staff intervention to increase the rate of fecal occult blood test ordering. *Prev Med* 2000; 30(3):244-51.
126. Tilley BC, Vernon SW, Myers R, et al. Planning the next step. A screening promotion and nutrition intervention trial in the work site. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 768:296-9.
127. Tu SP, Taylor V, Yasui Y, et al. Promoting culturally appropriate colorectal cancer screening through a health educator: a randomized controlled trial. *Cancer* 2006; 107(5):959-66.
128. Verne J, Kettner J, Mant D, Farmer A, Mortenson N, Northover J. Self-administered faecal occult blood tests do not increase compliance with screening for colorectal cancer: results of a randomized controlled trial. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2(4):301-5.
129. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *Bmj* 1998; 317(7152):182-5.
130. Vinker S, Nakar S, Rosenberg E, Kitai E. The role of family physicians in increasing annual fecal occult blood test screening coverage: a prospective intervention study. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(6):424-5.
131. Walker AR, Whynes DK, Hardcastle JD. Rehydration of guaiac-based faecal occult blood tests in mass screening for colorectal cancer. An economic perspective. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(2):215-8.
132. Wardle J, Williamson S, McCaffery K, et al. Increasing attendance at colorectal cancer screening: testing the efficacy of a mailed, psychoeducational intervention in a community sample of older adults. *Health Psychol* 2003; 22(1):99-105.
- 133. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(13):989-97.**
134. Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen* 2004; 11(1):11-5.
135. Windeler J. [Screening for intestinal cancer. Has the status changed after the Minnesota Study?]. *Med Klin (Munich)* 1994; 89(5):277-8, 86.
136. Yardeni IZ, Melzer E, Smolyarenko V, et al. Combining physostigmine with meperidine for sedation and analgesia during colonoscopy. *Endoscopy* 2005; 37(12):1205-10.
137. Young GP. Screening for colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(12):inside front cover.
138. Zacks M. Fecal-occult-blood test screening for colorectal cancer. *J Fam Pract* 1997; 44(3):247-8.
139. Zapka JG, Lemon SC, Puleo E, Estabrook B, Luckmann R, Erban S. Patient education for colon cancer screening: a randomized trial of a video mailed before a physical examination. *Ann Intern Med* 2004; 141(9):683-92.
140. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 1997; 73(2):208-10.
141. Zheng S, Chen K, Liu X, et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1):51-8.

ANNEXE C

RECHERCHE INITIALE DES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES DANS LA LIBRAIRIE DE LA COLLABORATION COCHRANE

Recherche initiale des études cliniques randomisées dans la librairie de la collaboration Cochrane

302 articles, les articles retenus qui n'avaient pas été identifiés précédemment sont en caractères gras.

1. Adams C, Cardwell C, Cook C, Edwards R, Atkin WS, Morton DG. Effect of hysterectomy status on polyp detection rates at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; 57:848-853.
2. Ahlberg G, Hultcrantz R, Jaramillo E, Lindblom A, Arvidsson D. Virtual reality colonoscopy simulation: a compulsory practice for the future colonoscopist? *Endoscopy* 2005; 37:1198-1204.
3. Andreoni B, Crosta C, Lotti M et al. Flexible sigmoidoscopy as a colorectal cancer screening test in the general population: recruitment phase results of a randomized controlled trial in Lombardia, Italy. *Chirurgia italiana* 2000; 52:257-262.
4. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97:433-438.
5. Armitage, N-C, Amar et al. Controlled comparison of the faecal occult blood tests haemoccult and fecatwin feca EIA in population screening for colorectal cancer abstract. *Gut* 1984; 25:25.
6. Armitage N, Hardcastle J, Leicester R. Screening for colorectal cancer. *The Practitioner* 1989; 233:830, 832-830, 833.
7. Armitage NC, Amar SS, Balfour TW, Hardcastle JD. Controlled comparison of the faecal occult blood tests haemoccult and fecatwin feca EIA in population screening for colorectal cancer [abstract]. *Gut* 1984; 25:A568.
8. Armitage NC, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer--the Nottingham experience. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1987; 16:432-436.
9. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1998; 10:219-223.
10. Atkin WS, Edwards R, Wardle J et al. Design of a multicentre randomised trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. *Journal of medical screening* 2001; 8:137-144.
11. Austoker J. Screening for colorectal cancer. *BMJ* 1994; 309:25.
12. Baker AH, Wardle J. Increasing fruit and vegetable intake among adults attending colorectal cancer screening: the efficacy of a brief tailored intervention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002; 11:203-206.
13. Basch CE, Wolf RL, Brouse CH et al. Telephone outreach to increase colorectal cancer screening in an urban minority population. *American journal of public health* 2006; 96:2246-2253.
14. Bech K, Kronborg O, Fenger C. Adenomas and hyperplastic polyps in screening studies. *World journal of surgery* 1991; 15:7-13.
15. Bech K, Kronborg O. [Requirement of hospital beds in connection with screening for colorectal cancer. The first 5-years of a randomized population survey]. *Ugeskrift for laeger* 1992; 154:696-699.
16. Bech K, Kronborg O. Requirement of hospital beds in connection with screening for colorectal cancer The first 5 years of a randomized population survey Danish. *Ugeskrift for laeger* 1992; 154:25.

17. Bejes C, Marvel MK. Attempting the improbable: offering colorectal cancer screening to all appropriate patients. *The Family practice research journal* 1992; 12:83-90.
18. Bell GD, Rowland RS, Rutter M, Abu SM, Dogramadzi S, Allen C. Colonoscopy aided by magnetic 3D imaging: assessing the routine use of a stiffening sigmoid overtube to speed up the procedure. *Medical & biological engineering & computing* 1999; 37:605-611.
19. Bennett, D-H, Robinson et al. Colorectal cancer screening: the effect of combining flexible sigmoidoscopy with a faecal occult blood test. *Gut* 1995; 36 Suppl 1:25.
20. Berndt SI, Huang WY, Fallin MD et al. Genetic variation in base excision repair genes and the prevalence of advanced colorectal adenoma. *Cancer research* 2007; 67:1395-1404.
21. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *The British journal of surgery* 1997; 84:1274-1276.
22. Blom J, Lidén A, Jeppsson B, Holmberg L, Pählman L. Compliance and findings in a Swedish population screened for colorectal cancer with sigmoidoscopy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2002; 28:827-831.
23. Blom J, Lidén A, Nilsson J, Pählman L, Nyrén O, Holmberg L. Colorectal cancer screening with flexible sigmoidoscopy-participants' experiences and technical feasibility. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2004; 30:362-369.
24. Braun KL, Fong M, Kaanoi ME, Kamaka ML, Gotay CC. Testing a culturally appropriate, theory-based intervention to improve colorectal cancer screening among Native Hawaiians. *Preventive medicine* 2005; 40:619-627.
25. Brenes GA, Paskett ED. Predictors of stage of adoption for colorectal cancer screening. *Preventive medicine* 2000; 31:410-416.
26. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37:568-573.
27. Bretthauer M, Hoff G, Thiis EE et al. Carbon dioxide insufflation reduces discomfort due to flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37:1103-1107.
28. Bretthauer M, Hoff G, Thiis EE et al. Use of a disposable sheath system for flexible sigmoidoscopy in decentralized colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2002; 34:814-818.
29. Bretthauer M, Hoff GS, Thiis EE, Huppertz HG, Skovlund E. Air and carbon dioxide volumes insufflated during colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; 58:203-206.
30. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *International journal of colorectal disease* 1997; 12:291-295.
31. Brouse CH, Basch CE, Wolf RL, Shmukler C, Neugut AI, Shea S. Barriers to colorectal cancer screening with fecal occult blood testing in a predominantly minority urban population: a qualitative study. *American journal of public health* 2003; 93:1268-1271.
32. Bustin SA, Gyselman VG, Williams NS, Dorudi S. Detection of cytokeratins 19/20 and guanylyl cyclase C in peripheral blood of colorectal cancer patients. *British journal of cancer* 1999; 79:1813-1820.
33. Buys SS, Partridge E, Greene MH et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193:1630-1639.

34. Cafiero F, Gipponi M, Bonalumi U, Piccardo A, Sguotti C, Corbetta G. Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial. *Surgery* 1992; 112:24-31.
35. Campbell MK, James A, Hudson MA et al. Improving multiple behaviors for colorectal cancer prevention among african american church members. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology , American Psychological Association* 2004; 23:492-502.
36. Cargill VA, Conti M, Neuhauser D, McClish D. Improving the effectiveness of screening for colorectal cancer by involving nurse clinicians. *Medical care* 1991; 29:1-5.
37. Cauvin JM, Goldfain D, Le RM et al. Multicentre prospective controlled study of Barrett's oesophagus and colorectal adenomas. *Groupe d'Etude de l'Oesophage de Barrett.Lancet* 1995; 346:1391-1394.
38. Chang SC, Ziegler RG, Dunn B et al. Association of energy intake and energy balance with postmenopausal breast cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15:334-341.
39. Chrissidis T, Saliangas K, Economou A et al. Mass screening for colorectal cancer: compliance in Almoepa Region. *Techniques in coloproctology* 2004; 8 Suppl 1:s193-s195.
40. Church TR, Ederer F, Mandel JS, Watt GD, Geisser MS. Estimating the duration of ongoing prevention trials. *American journal of epidemiology* 1993; 137:797-810.
41. Church TR, Yeazel MW, Jones RM et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96:770-780.
42. Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *The Medical journal of Australia* 2001; 175:195-198.
43. Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *Journal of medical screening* 2003; 10:117-122.
44. Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer causes & control : CCC* 2005; 16:865-875.
45. Courtier R, Casamitjana M, Macià F et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2002; 11:209-213.
46. Crawford ED, Chia D, riola GL et al. PSA testing interval, reduction in screening intervals: data from the prostate, lung colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Int J Cancer* 2002;97.
47. Crawford ED, Pinsky PF, Chia D et al. Prostate specific antigen changes as related to the initial prostate specific antigen: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *The Journal of urology* 2006; 175:1286-1290.
48. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA et al. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer research* 2005; 65:11779-11784.
49. de-Koning HJ, Auvinen A, Berenguer SA et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2002; 97:237-244.

50. de-Koning HJ, Liem MK, Baan CA et al. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2002; 98:268-273.
51. Denberg TD, Coombes JM, Byers TE et al. Effect of a mailed brochure on appointment-keeping for screening colonoscopy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2006; 145:895-900.
52. Determann MM, Kakthoff H, Kollenbaum VE, Zavazava N, Kremer B, Henne BD. First results of a prospective randomized study on the impact of psychooncological intervention in cancer patients on quality of life and endocrino immunological parameters. *European journal of cancer* 2001; 37:25.
53. Dietrich AJ, Tobin JN, Cassells A et al. Telephone care management to improve cancer screening among low-income women: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2006; 144:563-571.
54. Dolan JG, Frisina S. Randomized controlled trial of a patient decision aid for colorectal cancer screening. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 2002; 22:125-139.
55. Dolan NC, Ferreira MR, Gorby NS et al. Increasing colorectal cancer screening using a targeted, low literacy intervention [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;269.
56. Drew PJ, Hughes M, Hodson R et al. The optimum bowel preparation for flexible sigmoidoscopy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1997; 23:315-316.
57. Dumot JA, Verzola E, Nicol S, Easley KA, Vargo JJ, van-Stolk RU. Sublingual hyoscyamine for patient comfort during screening sigmoidoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gastrointestinal endoscopy* 1998; 48:283-286.
58. Eisinger F, Giordanella JP, Brigand A et al. Cancer prone persons. A randomized screening trial based on colonoscopy: background, design and recruitment. *Familial cancer* 2001; 1:175-179.
- 59. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126:1674-1680.**
60. Farraye FA, Horton K, Hersey H, Trnka Y, Heeren T, Provenzale D. Screening flexible sigmoidoscopy using an upper endoscope is better tolerated by women. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99:1074-1080.
61. Federici A, Giorgi RP, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Guasticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *Journal of medical screening* 2005; 12:83-88.
62. Federici A, Giorgi RP, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomised controlled trial [abstract]. *Italian Journal of Public Health* 2005; 2:151.
63. Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi RP, Guasticchi G. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer detection and prevention* 2006; 30:347-353.
64. Federici A, Giorgi RP, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer causes & control : CCC* 2006; 17:45-52.

65. Fernández JL, Gallegos M, Brochero A, Arévalo C, Piccioni H, Gutiérrez GH. [Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana* 1999; 29:73-78.
66. Fernez JL, Gallegos M, Brochero A, Arevalo C, Piccioni H, Gutierrez GH. [Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test (comment)]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29:73-78.
67. Ferraris R, Senore C, Fracchia M et al. Predictive value of rectal bleeding for distal colonic neoplastic lesions in a screened population. *European journal of cancer* 2004; 40:245-252.
68. Ferreira MR, Dolan NC, Fitzgibbon ML et al. Health care provider-directed intervention to increase colorectal cancer screening among veterans: results of a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23:1548-1554.
69. Fich A, Efrat R, Sperber AD, Wengrower D, Goldin E. Nitrous oxide inhalation as sedation for flexible sigmoidoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; 45:10-12.
70. Fludger S, Turner AM, Harvey RF, Haslam N. Controlled prospective study of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Bury, black pudding capital of the world. *BMJ* 2002; 325:1444-1445.
71. Foliente RL, Wise GR, Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK. Colocare self-test versus Hemocult II Sensa for fecal occult blood testing. *The American journal of gastroenterology* 1995; 90:2160-2163.
72. Forbes GM, Edwards JT, Foster NM, Wood CJ, Mendelson RM. Randomized single blind trial of two low-volume bowel preparations for screening computed tomographic colonography. *Abdominal imaging* 2005; 30:48-52.
73. Ford ME, Havstad SL, Davis SD. A randomized trial of recruitment methods for older African American men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clinical trials* 2004; 1:343-351.
74. Ford ME, Havstad SL, Demers R, Cole JC. Effects of false-positive prostate cancer screening results on subsequent prostate cancer screening behavior. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005; 14:190-194.
75. Ford ME, Havstad S, Vernon SW et al. Enhancing adherence among older African American men enrolled in a longitudinal cancer screening trial. *The Gerontologist* 2006; 46:545-550.
76. Frew EJ, Wolstenholme JL, Whynes DK. Comparing willingness-to-pay: bidding game format versus open-ended and payment scale formats. *Health policy* 2004; 68:289-298.
77. Friedman LC, Everett TE, Peterson L, Ogbonnaya KI, Mendizabal V. Compliance with fecal occult blood test screening among low-income medical outpatients: a randomized controlled trial using a videotaped intervention. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education* 2001; 16:85-88.
78. Frommer DJ, Kapparis A, Brown MK. Improved screening for colorectal cancer by immunological detection of occult blood. *British Medical Journal* 1988; 296:1092-1094.
79. Ganz PA, Farmer MM, Belman M et al. Improving colorectal cancer screening rates in a managed care health plan: recruitment of provider organizations for a randomized effectiveness trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2003; 12:824-829.
80. Ganz PA, Farmer MM, Belman MJ et al. Results of a randomized controlled trial to increase colorectal cancer screening in a managed care health plan. *Cancer* 2005; 104:2072-2083.

81. Gelmann EP, Chia D, Pinsky PF et al. Relationship of demographic and clinical factors to free and total prostate-specific antigen. *Urology* 2001; 58:561-566.
82. Gerson LB, Van DJ. A prospective randomized trial comparing a virtual reality simulator to bedside teaching for training in sigmoidoscopy. *Endoscopy* 2003; 35:569-575.
83. Giorgi RP, Federici A, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. Understanding non-compliance to colorectal cancer screening: a case control study, nested in a randomised trial [SRCTN83029072]. *BMC public health* 2005; 5:139.
84. Glanz K, Kristal AR, Tilley BC, Hirst K. Psychosocial correlates of healthful diets among male auto workers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1998; 7:119-126.
85. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126:114-121.
86. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *The Journal of urology* 1994; 152:1905-1909.
87. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Hayes RB, Cornett JE. The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *Cancer* 1995; 75:1869-1873.
88. Goldberg HI, Neighbor-WE, Cheadle-AD, Ramsey-SDD, Diehr-PG, Gore-. A controlled time series trial of clinical reminders: using computerized firm systems to make quality improvement research a routine part of mainstream practice. *Health Services Research* 2000; 34:25.
89. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2003; 38:635-642.
90. Gray M, Pennington CR. Screening sigmoidoscopy: a randomised trial of invitation style. *Health bulletin* 2000; 58:137-140.
91. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Diseases of the colon and rectum* 1992; 35:523-529.
92. Guldenfels C, Briancon S, Houot O, Junod B, Deschamps JP. Cost-effectiveness of two screening tests for colo-rectal tumors used in a health examination center. *Acta Endoscopica* 1990; 20:27-32.
93. Gyrd HD, Søggaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. *International journal of epidemiology* 1997; 26:1172-1181.
94. Hardcastle J. Randomized control trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results for the first 144,103 patients. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 1991; 1 Suppl 2:21.
95. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Faecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer* 1986; 58:397-403.
96. Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancerV. *Proc Div Surg R Bris Hosp* 1987; 3:29-31.
97. Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer. *Proc Div Surg R Bris Hosp* 1987; 3:25.

98. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet* 1989; 1:1160-1164.
99. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-1477.
100. Harlow BL, Rosenthal JF, Ziegler RG. A comparison of computer-assisted and hard copy telephone interviewing. *American journal of epidemiology* 1985; 122:335-340.
101. Harris MA, Byles JE, Cockburn J, D'Este C. A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening. *Australian and New Zealand journal of public health* 2000; 24:441-443.
102. Hart AR, Barone TL, Gay SP et al. The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England. *Journal of epidemiology and community health* 1997; 51:187-191.
103. Hart AR, Kudo S, Mackay EH, Mayberry JF, Atkin WS. Flat adenomas exist in asymptomatic people: important implications for colorectal cancer screening programmes. *Gut* 1998; 43:229-231.
104. Herbert C, Launoy G, Gignoux M. Factors affecting compliance with colorectal cancer screening in France: differences between intention to participate and actual participation. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 1997; 6:44-52.
105. Hillman AL, Ripley K, Goldfarb N, Nuamah I, Weiner J, Lusk E. Physician financial incentives and feedback: failure to increase cancer screening in Medicaid managed care. *American journal of public health* 1998; 88:1699-1701.
106. Hoff G, Sauar J, Vatn MH et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996; 31:1006-1010.
107. Hoff G, Grotmol T, Bretthauer M et al. Flexible sigmoidoscopy screening: a randomised controlled study of the population in the south of Norway. The Norwegian colorectal cancer prevention study (NORCCAP). *Int J Cancer* 2002; 93.
108. Hoff G, Grotmol T, Thiis EE, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut* 2004; 53:1329-1333.
109. Huang WY, Berndt SI, Kang D et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma: XPC polymorphisms modify smoking-related risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15:306-311.
110. Hughes K, Leggett B, Del MC et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Australian & New Zealand Journal of Public Health* 2005; 29:358-364.
111. Ink O, Anciaux ML, Buffet C et al. [Colonic endoscopic screening and familial antecedent of sporadic rectocolonic cancer. Controlled prospective study]. *Gastroentérologie clinique et biologique* 1989; 13:1060-1064.
112. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; 5:111-117.

113. Jandorf L, Gutierrez Y, Lopez J, Christie J, Itzkowitz SH. Use of a patient navigator to increase colorectal cancer screening in an urban neighborhood health clinic. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine* 2005; 82:216-224.
114. Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:1405-1411.
115. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:829-834.
116. Ji BT, Weissfeld JL, Chow WH, Huang WY, Schoen RE, Hayes RB. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15:897-901.
117. Johne B, Kronborg O, Tøn HI, Kristinsson J, Fuglerud P. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2001; 36:291-296.
118. Joseph A. Compliance with fecal occult blood testing: the role of restrictive diets. *American journal of public health* 1988; 78:839-841.
119. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50:29-32.
120. Kanaoka S, Yoshida K, Miura N, Sugimura H, Kajimura M. Potential usefulness of detecting cyclooxygenase 2 messenger RNA in feces for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2004; 127:422-427.
121. Kang D, Andriole GL, Van D, V et al. Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia. *BJU international* 2004; 93:1241-1245.
122. Kewenter J, Björk S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahrén C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62:645-651.
123. Kewenter J, Engarås B, Haglind E, Jensen J. Value of retesting subjects with a positive Hemoccult in screening for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1990; 77:1349-1351.
124. **Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1994; 29:468-473.**
125. Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 1996; 39:676-680.
126. King J, Fairbrother G, Thompson C, Morris DL. Colorectal cancer screening: optimal compliance with postal faecal occult blood test. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1992; 62:714.
127. Kinney AY, Harrell J, Slattery M, Martin C, Sandler RS. Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study. *The Journal of rural health : official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association* 2006; 22:124-130.
128. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98:245-254.
129. Klaaborg K, Madsen MS, Søndergaard O, Kronborg O. Participation in mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1986; 21:1180-1184.

130. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer* 1993; 71:589-593.
131. Kronborg O, Fenger C, Søndergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1987; 22:677-686.
132. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Søndergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1989; 24:599-606.
133. Kronborg O, Fenger C, Worm J et al. Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1992; 27:47-52.
134. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-1471.
135. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. [Randomized population study of screening for intestinal cancer with Hemoccult-II]. *Ugeskrift for læger* 1997; 159:4977-4981.
136. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004; 39:846-851.
137. Larsen IK, Grotmol T, Hoff G et al. Inter-endoscopist variation in ability to perform painless flexible sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;171.
138. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Lifestyle characteristics among participants in a Norwegian colorectal cancer screening trial. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2006; 15:10-19.
139. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Lifestyle as a predictor for colonic neoplasia in asymptomatic individuals. *BMC gastroenterology* 2006; 6:5.
140. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Impact of colorectal cancer screening on future lifestyle choices: a three-year randomized controlled trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; 5:477-483.
141. Leen E, Angerson WJ, Wotherspoon H, Moule B, Cooke TG, McArdle CS. Comparison of the Doppler perfusion index and intraoperative ultrasonography in diagnosing colorectal liver metastases. Evaluation with postoperative follow-up results. *Annals of surgery* 1994; 220:663-667.
142. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995; 13:1303-1311.
143. Leung WK, To KF, Man EP et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100:2274-2279.
144. Lindholm E, Berglund B, Haglind E, Kewenter J. Factors associated with participation in screening for colorectal cancer with faecal occult blood testing. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1995; 30:171-176.
145. Lindholm E, Berglund B, Kewenter J, Haglind E. Worry associated with screening for colorectal carcinomas. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997; 32:238-245.
146. Lipkus IM, Green LG, Marcus A. Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors. *Journal of health communication* 2003; 8:213-228.

147. Lipkus IM, Klein WM. Effects of communicating social comparison information on risk perceptions for colorectal cancer. *Journal of health communication* 2006; 11:391-407.
148. Little J, Logan RF, Hawtin PG, Hardcastle JD, Turner ID. Colorectal adenomas and diet: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *British journal of cancer* 1993; 67:177-184.
149. Liu X, Zheng S, Chen K et al. [Randomized controlled trial of sequence mass screening program for colorectal cancer]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi* 2000; 21:430-433.
150. Loader S, Shields C, Levenkron JC, Fishel R, Rowley PT. Patient vs. physician as the target of educational outreach about screening for an inherited susceptibility to colorectal cancer. *Genetic testing* 2002; 6:281-290.
151. Loeve F, Boer R, Zauber AG et al. National Polyp Study data: evidence for regression of adenomas. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2004; 111:633-639.
152. Logan RF, Little J, Hawtin PG, Hardcastle JD. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *BMJ* 1993; 307:285-289.
153. Macrae F, Ekelund G, Robra BP et al. Symposium: Screening for colorectal cancer. *International journal of colorectal disease* 1986; 1:63-78.
154. Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *Journal of medical screening* 2005; 12:28-32.
155. Mandel JS, Bond JH, Bradley M et al. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology* 1989; 97:597-600.
- 156. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. The New England journal of medicine 1993; 328:1365-1371.**
- 157. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. Journal of the National Cancer Institute 1999; 91:434-437.**
158. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2000; 343:1603-1607.
159. Mant D, Fitzpatrick R, Hogg A et al. Experiences of patients with false positive results from colorectal cancer screening. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 1990; 40:423-425.
160. Mant D, Fuller A, Northover J et al. Patient compliance with colorectal cancer screening in general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 1992; 42:18-20.
161. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, Erozan YS, Askin F, Sidransky D. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91:9871-9875.
162. Mapp TJ, Hardcastle JD, Moss SM, Robinson MH. Survival of patients with colorectal cancer diagnosed in a randomized controlled trial of faecal occult blood screening. *The British journal of surgery* 1999; 86:1286-1291.
163. Marcus AC, Mason M, Wolfe P et al. The efficacy of tailored print materials in promoting colorectal cancer screening: results from a randomized trial involving callers to the National Cancer Institute's Cancer Information Service. *Journal of health communication* 2005; 10 Suppl 1:83-104.

164. Masotti A, Morandini G, Ortolani R, Fumagalli L. Phase-II randomized study of pre-operative IL-2 administration in operable NSCLC. *Lung cancer* 1998; 20:191-202.
165. McCaffery K, Wardle J, Nadel M, Atkin W. Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening. *Journal of medical screening* 2002; 9:104-108.
166. Michaud DS, Daugherty SE, Berndt SI et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and risk of prostate cancer. *Cancer research* 2006; 66:4525-4530.
167. Moller JB, Kronborg O, Fenger C. Interval cancers in screening with fecal occult blood test for colorectal cancer. *SCAND J GASTROENTEROL* 1992; 27:779-782.
168. Moore LE, Huang WY, Chatterjee N et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005; 14:1823-1827.
169. Moslehi R, Chatterjee N, Church TR et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase genes and the risk of advanced colorectal adenoma. *Pharmacogenomics* 2006; 7:819-829.
170. Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, Robinson MH, Rodrigues VC. Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *International journal of epidemiology* 1999; 28:386-390.
171. Myers RE, Trock BJ, Lerman C, Wolf T, Ross E, Engstrom PF. Adherence to colorectal cancer screening in an HMO population. *Preventive medicine* 1990; 19:502-514.
172. Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Balshem A, Jepson C, Millner L. Behavioral interventions to increase adherence in colorectal cancer screening. *Medical care* 1991; 29:1039-1050.
173. Myers RE, Balshem AM, Wolf TA, Ross EA, Millner L. Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Medical care* 1993; 31:508-519.
174. Myers RE, Ross E, Jepson C et al. Modeling adherence to colorectal cancer screening. *Preventive medicine* 1994; 23:142-151.
175. Myers RE, Vernon SW, Tilley BC, Lu M, Watts BG. Intention to screen for colorectal cancer among white male employees. *Preventive medicine* 1998; 27:279-287.
176. Myers RE, Turner B, Weinberg D et al. Complete diagnostic evaluation in colorectal cancer screening: research design and baseline findings. *Preventive medicine* 2001; 33:249-260.
177. Myers RE, Turner B, Weinberg D et al. Impact of a physician-oriented intervention on follow-up in colorectal cancer screening. *Preventive medicine* 2004; 38:375-381.
178. Nakama H, Fattah AS, Zhang B, Kamijo N. Digital rectal examination sampling of stool is less predictive of significant colorectal pathology than stool passed spontaneously. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 12:25.
179. National Health Committee Working Party. Recommendations on population screening for colorectal cancer in New Zealand. Members of the National Health Committee Working Party on Population Screening for Colorectal Cancer. *The New Zealand medical journal* 1999; 112:4-6.
180. Nichols S, Koch E, Lallemand RC et al. Randomised trial of compliance with screening for colorectal cancer. *British Medical Journal* 1986; 293:107-110.
181. Niv Y, Lev EM, Fraser G, Abuksis G, Tamir A. Protective effect of faecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. *Gut* 2002; 50:33-37.
182. Oken MM, Marcus PM, Hu P et al. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97:1832-1839.
183. Olsen J, Kronborg O. Coffee, tobacco and alcohol as risk factors for cancer and adenoma of the large intestine. *International journal of epidemiology* 1993; 22:398-402.

184. Ore L, Hagoel L, Lavi I, Rennert G. Screening with faecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer: assessment of two methods that attempt to improve compliance. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2001; 10:251-256.
185. Pariente, E-A, Lafon, J, Milan, C. Colonoscopic screening in first degree relatives of patients with colorectal cancer (CCR): a prospective, multicentre, case control study abstract. *Gut* 1994; 39:25.
186. Pariente EA, Lafon J, Milan C. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with colorectal cancer (CCR): a prospective, multicentre, case-control study [abstract]. *Gut* 1996; 39:A40.
187. Parker MA, Robinson MH, Scholefield JH, Hardcastle JD. Psychiatric morbidity and screening for colorectal cancer. *Journal of medical screening* 2002; 9:7-10.
188. Peters U, Sinha R, Chatterjee N et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361:1491-1495.
189. Phillips, E, Ahmad, S, Atkin, W. Randomised comparative pilot study of two forms of bowel preparation for colorectal cancer screening using flexible. *Gut* 2000; 46:25.
190. Pinsky PF, Freedman M, Kvale P, Oken M, Caporaso N, Gohagan J. Abnormalities on chest radiograph reported in subjects in a cancer screening trial. *Chest* 2006; 130:688-693.
191. Pinsky PF, Kramer BS, Crawford ED et al. Prostate volume and prostate-specific antigen levels in men enrolled in a large screening trial. *Urology* 2006; 68:352-356.
192. Pinsky PF, Crawford ED, Kramer BS et al. Repeat prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *BJU international* 2007; 99:775-779.
193. Plaskon PP, Fadden MJ. Cancer screening utilization: is there a role for social work in cancer prevention? *Social work in health care* 1995; 21:59-70.
194. Plomer K, Schneider L, Barley G, Cifuentes M, Dignan M. Improving medical students' communication with limited-literacy patients: project development and implementation. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education* 2001; 16:68-71.
195. Poorman JC, Lieberman DA, Ippoliti AF, Weber LJ, Weinstein WM. The prevalence of colonic neoplasia in patients with Barrett's esophagus: prospective assessment in patients 50-80 years old. *The American journal of gastroenterology* 1997; 92:592-596.
196. Powe BD. Fatalism among elderly African Americans. Effects on colorectal cancer screening. *Cancer nursing* 1995; 18:385-392.
197. Powe BD, Weinrich S. An intervention to decrease cancer fatalism among rural elders. *Oncology nursing forum* 1999; 26:583-588.
198. Powe BD. Promoting fecal occult blood testing in rural African American women. *Cancer practice* 2002; 10:139-146.
199. Powe BD, Ntekop E, Barron M. An intervention study to increase colorectal cancer knowledge and screening among community elders. *Public health nursing* 2004; 21:435-442.
200. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Controlled clinical trials* 2000; 21:273S-309S.
201. Pugliese V, Bruzzi P, Aste H. Left-sided colonoscopy in screening programs. What preparation? *Endoscopy* 1982; 14:85-88.

202. Purdue MP, Mink PJ, Hartge P, Huang WY, Buys S, Hayes RB. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colorectal adenomas: data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2005; 16:965-973.
203. Pye G, Christie M, Chamberlain JO, Moss SM, Hardcastle JD. A comparison of methods for increasing compliance within a general practitioner based screening project for colorectal cancer and the effect on practitioner workload. *Journal of epidemiology and community health* 1988; 42:66-71.
204. Pye G, Charnley R, Ballantyne K, et a. Screening for colorectal cancer - the first 200 tumours [abstract]. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:365.
205. Pye G, Charnley R, Ballantyne K, et a. Screening for colorectal cancer the first 200 tumours abstract. *European Journal of Surgical Oncology* 1988; 14:25.
206. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999; 34:73-78.
207. Rasmussen M, Kronborg O. Upper gastrointestinal cancer in a population based screening program with fecal occult blood test for colorectal cancer summary for patients in. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37:25.
208. Rasmussen M, Kronborg O. Upper gastrointestinal cancer in a population-based screening program with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37:95-98.
209. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2003; 38:114-118.
210. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, Fakhri M, Alberts DS, Marshall JR. Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006; 118:1777-1781.
211. Robb KA, Miles A, Campbell J, Evans P, Wardle J. Can cancer risk information raise awareness without increasing anxiety? A randomized trial. *Preventive medicine* 2006; 43:187-190.
212. Robie PW. Improving and sustaining outpatient cancer screening by medicine residents. *Southern Medical Journal* 1988; 81:902-905.
213. Robinson, MH E, Berry et al. A randomised trial of flexible sigmoidoscopy and haemoccult VS haemoccult alone in colorectal cancer population screening abstract. *Gut* 1993; 33:25.
214. Robinson MH, Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Mangham CM. Is dietary restriction always necessary in Haemoccult screening for colorectal neoplasia? *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1993; 19:539-542.
215. Robinson MH, Thomas WM, Hardcastle JD, Chamberlain J, Mangham CM. Change towards earlier stage at presentation of colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1993; 80:1610-1612.
216. Robinson MH, Berry DP, Vellacott KD, Moshakis V, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer. *Lancet* 1993; 342:241.
217. Robinson MH, Pye G, Thomas WM, Hardcastle JD, Mangham CM. Haemoccult screening for colorectal cancer: the effect of dietary restriction on compliance. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1994; 20:545-548.

218. Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Whynes DK, Bostock K, Hardcastle JD. Is an immunological faecal occult blood test better than Haemocult? A cost-benefit study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1995; 21:261-264.
219. Robinson MH, Moss SM, Hardcastle JD, Whynes DK, Chamberlain JO, Mangham CM. Effect of retesting with dietary restriction in Haemocult screening for colorectal cancer. *Journal of medical screening* 1995; 2:41-44.
220. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45:588-592.
221. Robinson MHE, Berry DP, Vellacott KD, Moshakis V, Hardcastle JD. A randomised trial of flexible sigmoidoscopy and haemocult VS haemocult alone in colorectal cancer population screening. [abstract]. *Gut* 1993; 33:S40.
222. Ross L, Thomsen BL, Karlsen RV, Boesen EH, Johansen C. A randomized psychosocial intervention study on the effect of home visits on the well-being of Danish colorectal cancer patients--the INCA Project. *Psycho oncology* 2005; 14:949-961.
223. Rougier P, Sahnoud T, Nitti D et al. Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomised trial. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, and the Japanese Foundation for Cancer Research. Lancet* 1998; 351:1677-1681.
224. Ruffin MT, Gorenflo DW. Interventions fail to increase cancer screening rates in community-based primary care practices. *Preventive medicine* 2004; 39:435-440.
225. Saito H, Tsuchida S, Nakaji S et al. An immunologic test for fecal occult blood by counter immunoelectrophoresis. Higher sensitivity and higher positive reactions in colorectal cancer than single radial immunodiffusion and hemocult test. *Cancer* 1985; 56:1549-1552.
226. Sano Y, Fujii T, Oda Y et al. A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study. *Digestive Endoscopy* 2004; 16:376-378.
227. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114:7-14.
- 228. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290:41-48.**
229. Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J et al. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: a randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117:312-318.
230. Scholefield JH, Robinson MHE, Mangham CM, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer reduces emergency admissions. *European Journal of Surgical Oncology* 1998; 24:47-50.
231. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50:840-844.
232. Schroy PC, Heeren T, Bliss CM, Pincus J, Wilson S, Prout M. Implementation of on-site screening sigmoidoscopy positively influences utilization by primary care providers. *Gastroenterology* 1999; 117:304-311.
233. Schroy PC, Glick JT, Geller AC, Jackson A, Heeren T, Prout M. A novel educational strategy to enhance internal medicine residents' familial colorectal cancer knowledge and risk assessment skills. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100:677-684.

234. Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99:1145-1151.
235. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94:1763-1772.
236. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97:347-357.
237. Selby JV, Friedman GD, Collen MF. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study. *Journal of clinical epidemiology* 1988; 41:427-434.
238. Senore C, Segnan N, Rossini FP et al. Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy. *Journal of medical screening* 1996; 3:72-78.
239. Senore C, Segnan N, Bonelli L et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Diseases of the colon and rectum* 2004; 47:1331-1340.
240. Sherman ME, Lacey JV, Buys SS et al. Ovarian volume: determinants and associations with cancer among postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15:1550-1554.
241. Simon AE, Steptoe A, Wardle J. Socioeconomic status differences in coping with a stressful medical procedure. *Psychosomatic medicine* 2005; 67:270-276.
242. Singer RB. Fecal occult blood testing and the incidence of colorectal cancer. *Journal of insurance medicine* 2002; 34:89-91.
243. Sit AS, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004; 13:1459-1465.
244. Smart CR. The impact of the U.S. Preventive Services Task Force guidelines on cancer screening: perspective from the National Cancer Institute. *Journal of general internal medicine : official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 1990; 5:S28-S33.
245. Smart CR. Screening and early diagnosis. *Cancer* 1992; 70:1246-1251.
246. Stern MA, Fendrick AM, McDonnell WM, Gunaratnam N, Moseley R, Chey WD. A randomized, controlled trial to assess a novel colorectal cancer screening strategy: the conversion strategy-a comparison of sequential sigmoidoscopy and colonoscopy with immediate conversion from sigmoidoscopy to colonoscopy in patients with an abnormal screening sigmoidoscopy. *The American journal of gastroenterology* 2000; 95:2074-2079.
247. Stokamer CL, Tenner CT, Chaudhuri J, Vazquez E, Bini EJ. Randomized controlled trial of the impact of intensive patient education on compliance with fecal occult blood testing. *Journal of general internal medicine : official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 2005; 20:278-282.
248. Struewing JP, Pape-DM-Snow DA. Improving colorectal cancer screening in a medical residents' primary care clinic. *American journal of preventive medicine* 1991; 7:25.
249. Subar AF, Ziegler RG, Thompson FE et al. Is shorter always better? Relative importance of questionnaire length and cognitive ease on response rates and data quality for two dietary questionnaires. *American journal of epidemiology* 2001; 153:404-409.

250. Tazi MA, Faivre J, Benhamiche AM. [Mass screening of colorectal cancer: where are we up to?]. *Bulletin du cancer* 1996; 83:746-749.
251. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51:191-194.
252. The-Multicentre-Australian-Colorectal-neoplasia-Screening-. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *The Medical journal of Australia* 2006; 184:546-550.
253. Thiis EE, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63-72 years. *Gut* 1999; 45:834-839.
254. Thiis EE, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scandinavian journal of gastroenterology* 1999; 34:414-420.
255. Thiis EE, Wilhelmsen I, Hoff GS, Blomhoff S, Sauar J. The psychologic effect of attending a screening program for colorectal polyps. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999; 34:103-109.
256. Thiis EE, Hoff GS, Sauar J, Vatn MH. Patient tolerance of colonoscopy without sedation during screening examination for colorectal polyps. *Gastrointestinal endoscopy* 2000; 52:606-610.
257. Thiis EE, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96:1901-1907.
258. Thomas W, White CM, Mah J, Geisser MS, Church TR, Mandel JS. Longitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood. *Minnesota Colon Cancer Control Study. American journal of epidemiology* 1995; 142:176-182.
259. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Chamberlain J, Charnley RM. Role of dietary restriction in Haemocult screening for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1989; 76:976-978.
260. Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Walker AR. Screening for colorectal carcinoma: an analysis of the sensitivity of haemocult. *The British journal of surgery* 1992; 79:833-835.
261. Thompson B, Coronado G, Neuhaus M, Chen L. Colorectal carcinoma screening among Hispanics and non-Hispanic whites in a rural setting. *Cancer* 2005; 103:2491-2498.
262. Thompson B, Coronado G, Chen L, Islas I. *Celebremos la salud!* a community randomized trial of cancer prevention (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2006; 17:733-746.
263. Thompson NJ, Boyko EJ, Dominitz JA et al. A randomized controlled trial of a clinic-based support staff intervention to increase the rate of fecal occult blood test ordering. *Preventive medicine* 2000; 30:244-251.
264. Tilley BC, Vernon SW, Glanz K et al. Worksite cancer screening and nutrition intervention for high-risk auto workers: design and baseline findings of the Next Step Trial. *Preventive medicine* 1997; 26:227-235.
265. Tilley BC, Vernon SW, Myers R et al. The Next Step Trial: impact of a worksite colorectal cancer screening promotion program. *Preventive medicine* 1999; 28:276-283.
266. Tiro JA, Vernon SW, Hyslop T, Myers RE. Factorial validity and invariance of a survey measuring psychosocial correlates of colorectal cancer screening among African Americans and Caucasians. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research* , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005; 14:2855-2861.

267. Trevena L, Irwig L, Barratt A. Impact of privacy legislation on the number and characteristics of people who are recruited for research: a randomised controlled trial. *Journal of medical ethics* 2006; 32:473-477.
268. Tu SP, Taylor V, Yasui Y et al. Promoting culturally appropriate colorectal cancer screening through a health educator: a randomized controlled trial. *Cancer* 2006; 107:959-966.
269. Tuck J, Walker A, Whynes DK, Pye G, Hardcastle JD, Chamberlain J. Screening and the costs of treating colorectal cancer: some preliminary results. *Public health* 1989; 103:413-419.
270. **UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1291-1300.**
271. Verne J, Kettner J, Mant D, Farmer A, Mortenson N, Northover J. Self-administered faecal occult blood tests do not increase compliance with screening for colorectal cancer: results of a randomized controlled trial. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 1993; 2:301-305.
272. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317:182-185.
273. Verne JECW, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JMA. Population based randomised study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *British Medical Journal* 1998; 317:182-185.
274. Vernon SW, Myers RE, Tilley BC, Li S. Factors associated with perceived risk in automotive employees at increased risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research , cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2001; 10:35-43.
275. Vinker S, Nakar S, Rosenberg E, Kitai E. The role of family physicians in increasing annual fecal occult blood test screening coverage: a prospective intervention study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2002; 4:424-425.
276. Wactawski WJ, Kotchen JM, Anderson GL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 354:684-696.
277. Walker AR, Whynes DK, Hardcastle JD. Rehydration of guaiac-based faecal occult blood tests in mass screening for colorectal cancer. An economic perspective. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1991; 26:215-218.
278. Walsh JM, Salazar R, Terdiman JP, Gildengorin G, Pérez-Stable EJ. Promoting use of colorectal cancer screening tests. Can we change physician behavior? *Journal of general internal medicine: official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 2005; 20:1097-1101.
279. Wardle J, Williamson S, McCaffery K et al. Increasing attendance at colorectal cancer screening: testing the efficacy of a mailed, psychoeducational intervention in a community sample of older adults. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology , American Psychological Association* 2003; 22:99-105.
280. Weinrich SP, Weinrich MC, Stromborg MF, Boyd MD, Weiss HL. Using elderly educators to increase colorectal cancer screening. *Gerontologist* 1993; 33:491-496.
281. Weissfeld JL, Ling BS, Schoen RE et al. Adherence to repeat screening flexible sigmoidoscopy in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer* 2002; 94:2569-2576.
282. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97:989-997.

283. Wheeler JM, Kim HC, Efstathiou JA, Ilyas M, Mortensen NJ, Bodmer WF. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut* 2001; 48:367-371.
284. Whynes DK, Walker AR, Hardcastle JD. Effect of subject age on costs of screening for colorectal cancer. *Journal of epidemiology and community health* 1992; 46:577-581.
285. Whynes DK, Neilson AR, Robinson MH, Hardcastle JD. Colorectal cancer screening and quality of life. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 1994; 3:191-198.
286. Whynes DK, Frew EJ, Manghan CM, Scholefield JH, Hardcastle JD. Colorectal cancer, screening and survival: the influence of socio-economic deprivation. *Public health* 2003; 117:389-395.
287. Whynes DK, Nottingham-FOB ST. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *Journal of medical screening* 2004; 11:11-15.
288. Wieand S, Cha S. Description of the statistical aspects of a study for advanced colorectal cancer patients. *Statistics in medicine* 1992; 11:5-11.
289. Wilking N, Petrelli NJ, Herrera OL, Walsh D, Mittelman A. A comparison of the 25-cm rigid proctosigmoidoscope with the 65-cm flexible endoscope in the screening of patients for colorectal carcinoma. *Cancer* 1986; 57:669-671.
290. Winawer SJ, Andrews M, Flehinger B, et al. Progress report on controlled trial of fecal occult blood testing for the detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 1980; 45:2959-2964.
291. Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83:243-253.
292. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine* 1993; 328:901-906.
- 293. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85:1311-1318.**
294. Winickoff RN, Coltin KL, Morgan MM, et al. Improving physician performance through peer comparison feedback. *MED CARE* 1984; 22:527-534.
295. Wolf AM, Schorling JB. Does informed consent alter elderly patients' preferences for colorectal cancer screening? Results of a randomized trial. *Journal of general internal medicine: official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 2000; 15:24-30.
296. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Controlled clinical trials* 1998; 19:61-109.
297. Young GP. Screening for colorectal cancer. *Japanese journal of cancer research: Gann* 1996; 87:inside.
298. Zacks M. Fecal-occult-blood test screening for colorectal cancer. *The Journal of family practice* 1997; 44:247-248.
299. Zapka JG, Puleo E, Vickers LM, Luckmann R. Healthcare system factors and colorectal cancer screening. *American journal of preventive medicine* 2002; 23:28-35.
300. Zapka JG, Lemon SC, Puleo E, Estabrook B, Luckmann R, Erban S. Patient education for colon cancer screening: a randomized trial of a video mailed before a physical examination. *Annals of internal medicine* 2004; 141:683-692.

301. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1997; 73:208-210.
302. Zheng S, Chen K, Liu X et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2003; 46:51-58.

ANNEXE D

ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES RETENUES DANS CE RAPPORT POUR LE DÉPISTAGE PAR RSOS

Études cliniques randomisées retenues dans ce rapport pour le dépistage par RSOS

Études du Royaume-Uni

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-7.

Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50(6):840-4.

Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999;45(4):588-92.

Études du Danemark

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(9040):1467-71.

Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50(1):29-32.

Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(9):846-51.

Études du Minnesota (États-Unis)

Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:434-437.

Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1603-7.

Études de la Suède

Kewenter J, Bjork S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988;62(3):645-51.

Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:468-473.

Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39(6):676-80.

Étude de la France

Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterol* 2004; 126:1674-1680.

Étude de New-York (États-Unis)

Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1311-1318.

ANNEXE E

**ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES RETENUES DANS CE
RAPPORT POUR LE DÉPISTAGE PAR SIGMOÏDOSCOPIE**

Études cliniques randomisées retenues dans ce rapport pour le dépistage par sigmoïdoscopie

Études des États-Unis

Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(13):989-97.

Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290:41-48.

Étude du Royaume-Uni

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1291-1300.

Étude de l'Italie

Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1763-72.

Études de la Norvège

Hoff G, Sauar J, Vatn MH, et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. A prospective, controlled population study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(10):1006-10.

Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(4):414-20.

Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1901-7.

ANNEXE F

**RECHERCHE INITIALE DES MÉTA-ANALYSES
DANS MEDLINE**

Recherche initiale des méta-analyses dans Medline

327 articles, les articles retenus sont en caractères gras.

1. Ulcerative colitis and colon carcinoma: epidemiology, surveillance, diagnosis, and treatment. The Society for Surgery of the Alimentary Tract, American Gastroenterological Association, American Society for Liver Diseases, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, American Hepato-Pancreato-Biliary Association. *J Gastrointest Surg* 1998;2(4):305-6.
2. Endoscopy by non-physicians: guidelines for clinical application. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999;49(6):826-8.
3. Population screening for colorectal cancer. *Drug Ther Bull* 2006;44(9):65-8.
4. Abbas Z, Pennington CR. Prevention of colorectal cancer by screening flexible sigmoidoscopy: possible role of the primary care physician. *Scott Med J* 1995;40(3):67-9.
5. Achiam MP, Chabanova E, Logager VB, Thomsen HS, Nielsen OH. [Magnetic resonance colonography: a new diagnostic tool]. *Ugeskr Laeger* 2005;167(45):4279-84.
6. Adler M, De Vos M, Dufour A, et al. Report on the Belgian consensus meeting on colorectal cancer screening. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):239-40.
7. Adler M, Demols A, Franchimont D, Van Laethem JL, Van Gossum A. [Screening for colorectal cancer by endoscopy: rectosigmoidoscopy or coloscopy?]. *Rev Med Brux* 2001;22(4):A210-3.
8. Agrez MV, Coory M, Cockburn J. Population screening for colorectal carcinoma with fecal-occult blood testing: are we sufficiently informed? *Cancer* 1998;82(10):1803-7.
9. Ahlquist DA. Occult blood screening. Obstacles to effectiveness. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1259-65.
10. Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for colorectal cancer. Can we afford to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26(1):41-55.
11. Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002;315(1-2):157-68.
12. Ahmad NA, Hoops TC. The role of colonoscopy for screening of colorectal cancer. *Semin Roentgenol* 2000;35(4):404-8.
13. Ahnen DJ, Lynch KL. Colorectal cancer screening in average- and high-risk groups. *Adv Intern Med* 2001;46:77-106.
14. Allison JE. Review article: faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(1):1-10.
15. Almeida FF, Araujo SE, Santos FP, et al. Colorectal cancer screening. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55(1):35-42.
16. Anwar R. Screening for colorectal cancer in the UK. *Dig Liver Dis* 2006;38(4):279-82.
17. Anwar S, Hall C, Elder JB. Screening for colorectal cancer: present, past and future. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(6):477-86.
18. Araujo SE, Alves PR, Habr-Gama A. Role of colonoscopy in colorectal cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001;56(1):25-35.
19. Atkin W. Options for screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003(237):13-6.
20. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(3):219-23.

21. Atkin WS, Northover JM. Protagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003;52(3):321-2.
22. Autier P, Boyle P, Buyse M, Bleiberg H. Is FOB screening really the answer for lowering mortality in colorectal cancer? *Recent Results Cancer Res* 2003;163:254-63; discussion 64-6.
23. Axon AT. Screening and surveillance of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(1):129-45.
24. Bader JP. Screening of colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 1986;31(9 Suppl):43S-56S.
25. Bedine MS. Colorectal carcinoma: etiology, diagnosis, and screening. *Compr Ther* 1999;25(3):163-8.
26. Belialova NS, Belialov FI. [Screening of cancer of the most frequent localizations]. *Klin Med (Mosk)* 2005;83(10):4-9.
27. Bennett DH, Hardcastle JD. Screening for colorectal cancer. *Postgrad Med J* 1994;70(825):469-74.
28. Bernstein CN. How do we assess the value of surveillance techniques in ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg* 1998;2(4):318-21.
29. Bernstein CN. Challenges in designing a randomized trial of surveillance colonoscopy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4(2):132-41.
30. Bernstein CN. A BALANCING VIEW: Dysplasia surveillance in ulcerative colitis--sorting the pro from the con. *Am J Gastroenterol* 2004;99(9):1636-7.
31. Birkner BR. [Evidence-based prevention of colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(49):2598-603.
32. Boggs BD, Stephens MM, Wallace R. Clinical Inquiries. How does colonoscopy compare with fecal occult blood testing as a screening tool for colon cancer? *J Fam Pract* 2005;54(11):996-7.
33. Bolin TD. Cost benefit of early diagnosis of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:142-6.
34. Bolin TD, Lapsley HM, Korman MG. Screening for colorectal cancer: what is the most cost-effective approach? *Med J Aust* 2001;174(6):298-301.
35. Bond JH. Managing colon polyps. *Hosp Pract (Off Ed)* 1993;28(3):149-52, 57-60.
36. Bond JH. Fecal occult blood testing for colorectal cancer. Can we afford not to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26(1):57-70.
37. Bond JH. Screening for colorectal cancer: confuting the refuters. *Gastrointest Endosc* 1997;45(1):105-9.
38. Bond JH. Colorectal cancer screening. *Curr Opin Oncol* 1998;10(5):461-6.
39. Bond JH. Screening guidelines for colorectal cancer. *Am J Med* 1999;106(1A):7S-10S.
40. Bond JH. Colorectal surveillance for neoplasia: an overview. *Gastrointest Endosc* 1999;49(3 Pt 2):S35-40.
41. Bond JH. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2001;33(1):46-54.
42. Bond JH. Fecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):11-21.
43. Bond JH. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2003;35(1):27-35.
44. Bonelli L. Colorectal carcinoma: is screening possible? *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 2:s267-72.
45. Borum ML. Colorectal cancer screening. *Prim Care* 2001;28(3):661-74, viii.

46. Boyle P. Current situation of screening for cancer. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:189-98.
47. Boyle P, Autier P. Colorectal cancer screening: health policy or a continuing research issue? *Ann Oncol* 1998;9(6):581-4.
48. Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1994;37(12):1328-38.
49. Bromer MQ, Weinberg DS. Screening for colorectal cancer--now and the near future. *Semin Oncol* 2005;32(1):3-10.
50. Burchert A, Schmassmann A. [Evaluation of various screening and surveillance methods in colorectal carcinoma]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(25):999-1011.
51. Burke CA, Van Stolk R. Colorectal cancer screening: making sense of the different guidelines. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):303-11.
52. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. Jama* 1997;277(11):915-9.
53. Burlefinger R, Ottenjann R. [Colorectal cancer--diagnosis, early detection and staging]. *Internist (Berl)* 1991;32(6):321-9.
54. Burnand B, Bochud M, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Gonvers JJ. 14. Appropriateness of colonoscopy: screening for colorectal cancer in asymptomatic individuals. *Endoscopy* 1999;31(8):673-83.
55. Buset M, Huybrechts M. Economic impact of a colorectal cancer screening programme in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):262-3.
56. Cahill BA. Colorectal cancer. Which test is best? *Adv Nurse Pract* 2005;13(1):71-4.
57. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am* 2005;89(1):1-42, vii.
58. Castells A, Marzo M, Bellas B, et al. [Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer.]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(10):573-634.
59. Chikhaoui Y, Gelinis H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(1):67-80.
60. Connell W. PRO: Endoscopic surveillance minimizes the risk of cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99(9):1631-3.
61. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48(42):1635-40.
62. Dajbog E, Lefter LP, Scripcariu V, Danila R, Dragomir C. [Evidence-based colorectal cancer screening]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005;109(2):324-31.
63. Davis TC, Dolan NC, Ferreira MR, et al. The role of inadequate health literacy skills in colorectal cancer screening. *Cancer Invest* 2001;19(2):193-200.
64. Debatin JF, Lauenstein TC. Virtual magnetic resonance colonography. *Gut* 2003;52 Suppl 4:iv17-22.
65. Deen KI, de Silva HJ. Colorectal polyps. *Ceylon Med J* 1999;44(1):6-10.
66. Delco F, Sonnenberg A. The unsolved problem of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 1999;13(8):655-60.
67. Demols A, Van Laethem JL, Gay F, Franchimont D, Adler M, Van Gossum A. [Individual screening for colorectal cancer: which strategy for which patient?]. *Rev Med Brux* 2001;22(4):A203-9.

68. Desai C, Servais R. Diagnostic and treatment of rectal cancer. *J Belge Radiol* 1989;72(5):381-7.
69. Dewitt D. Colon rectal cancer: a common disease. *Compr Ther* 1997;23(12):785-7.
70. Donald JJ, Burhenne HJ. Colorectal cancer. Can we lower the death rate in the 1990s? *Can Fam Physician* 1993;39:107-14.
71. Donovan JM, Syngal S. Colorectal cancer in women: an underappreciated but preventable risk. *J Womens Health* 1998;7(1):45-8.
72. Dove-Edwin I, Thomas HJ. Review article: the prevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):323-36.
73. Dunlop MG. The case for surveillance of high-risk' families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(3):229-33.
74. Early DS. Colorectal cancer screening: an overview of available methods and current recommendations. *South Med J* 1999;92(3):258-65.
75. Eastwood GL. Colon cancer: polyps, prevention, and politics. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1998;109:107-26; discussion 26-8.
76. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113(5):373-84.
77. Eickhoff A, Riemann JF. [Colon carcinoma: early detection and endoscopic prevention]. *Internist (Berl)* 2000;41(9):860-7.
78. Eisinger F, Seitz JF, Sobol H. [Genetics and screening perspectives in subjects at risk]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1995;31(2):78-81.
79. Faivre J, Dancourt V. [Colorectal cancer screening: facts and questions]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(5 Suppl):B86-93.
80. Faivre J, Tazi A, Michiels C. [Mass screening for colorectal cancer. The focus in 1995]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1995;31(2):71-4.
81. Faivre J, Tazi MA. [Test for occult blood in feces: a method for reducing the mortality from colorectal cancer?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(3):225-7.
82. Faivre J, Tazi MA, Autier P, Bleiberg H. Should there be mass screening using faecal occult blood tests for colorectal cancer? *Eur J Cancer* 1998;34(6):773-80.
83. Faivre J, Tazi MA, Launoy G. [Mass screening for colorectal cancer]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996;44 Suppl 1:S7-14.
84. Farrell RJ, Morrin MM, McGee JB. Virtual colonoscopy: a gastroenterologist's perspective. *Dig Dis* 1999;17(4):185-93.
85. Feld AD. Medicolegal implications of colon cancer screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):171-9, viii-ix.
86. Ferrandez A, DiSario JA. Colorectal cancer: screening and surveillance for high-risk individuals. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(6):851-62.
87. Ferrante JM. Colorectal cancer screening. *Med Clin North Am* 1996;80(1):27-43.
88. Fisher JA, Fikry C, Troxel AB. Cutting cost and increasing access to colorectal cancer screening: another approach to following the guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):108-13.
89. Fletcher JG, Luboldt W. CT colonography and MR colonography: current status, research directions and comparison. *Eur Radiol* 2000;10(5):786-801.
90. Fletcher RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):53-63.

91. Forde KA. Colonoscopic screening for colon cancer. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S471-4.
92. Frank JW. Occult-blood screening for colorectal carcinoma: the benefits. *Am J Prev Med* 1985;1(3):3-9.
93. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):385-98.
94. Gallo TM, Galatola G, Laudi C, Regge D. CT colonography: screening in individuals at high risk for colorectal cancer. *Abdom Imaging* 2006;31(3):297-301.
95. Gaskie S. Colorectal cancer screening. *Am Fam Physician* 2005;71(5):959-60.
96. Geier A, Deppe H, Willis S, Holy R, Trautwein C, Gartung C. [Multidisciplinary treatment of rectal cancer]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(36):1945-50.
97. Gelfand DW. Screening for colon cancer: economics and related considerations. *Semin Roentgenol* 1996;31(2):170-6.
98. Gelfand DW, Ott DJ. The economic implications of radiologic screening for colonic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156(5):939-43.
99. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120(10):929-43.
100. Gnauck R. [Screening for cancer of the large intestine]. *Wien Med Wochenschr* 1988;138(11-12):257-60.
101. Gornet JM. [Detection and mass - screening programs of colorectal cancer]. *Pathol Biol (Paris)* 004;52(3):115-6.
102. Greene FL. Colonoscopic polypectomy: indication, technique, and therapeutic implications. *Semin Surg Oncol* 1995;11(6):416-22.
103. Greenwald B. A comparison of three stool tests for colorectal cancer screening. *Medsurg Nurs* 2005;14(5):292-9; quiz 300.
104. Greenwald B. From guaiac to immune fecal occult blood tests: the emergence of technology in colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs* 2005;28(2):90-6.
105. Gruber M, Lance P. Colorectal cancer detection and screening. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998;2(4):369-76; quiz 77-8.
106. Hagymasi K, Tulassay Z. [Inflammatory bowel disease and colorectal cancer]. *Orv Hetil* 2006;147(41):1977-82.
107. Hardcastle JD. The prospects for mass population screening in colorectal cancer. *Cancer Surv* 1989;8(1):123-38.
108. Hardcastle JD, Armitage NC. Early diagnosis of colorectal cancer: a review. *J R Soc Med* 1984;77(8):673-6.
109. Hardcastle JD, Thomas WM. Screening an asymptomatic population for colorectal cancer. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3(3):543-66.
110. Hayee BH, Chung-Faye G. Colorectal cancer screening. *Clin Med* 2006;6(5):453-6.
111. Helm J, Choi J, Sutphen R, Barthel JS, Albrecht TL, Chirikos TN. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control* 2003;10(3):193-204.
112. Helm JF, Sandler RS. Colorectal cancer screening. *Med Clin North Am* 1999;83(6):1403-22, vi.
- 113. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):427-33.**

114. Hiwatashi N, Shimada T. [Faecal occult blood test and mass screening for colorectal cancer]. *Nippon Rinsho* 2003;61 Suppl 7:201-6.
115. Hoff G. CRC screening: review of the evidence and suggestions on when and how to move on from randomized trials to screening programmes. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(2):99-103.
116. Huang CS, Lal SK, Farraye FA. Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes Control* 2005;16(2):171-88.
117. Hurlstone DP, Karajeh MA, Shorthouse AJ. Screening for colorectal cancer: implications for UK and European initiatives. *Tech Coloproctol* 2004;8(3):139-45.
118. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126(6):1634-48.
119. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(3):314-21.
120. Jacobi V, Thalhammer A, Straub R, Vogl TJ. [Importance of coloncontrast enema]. *Radiologe* 2003;43(2):113-21.
121. Jain SK, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review. *Dig Dis* 1997;15(4-5):243-52.
122. Janssens JF. Flexible sigmoidoscopy as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):248-9.
123. Janssens JF. Faecal occult blood test as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):244-6.
124. Jarvinen HJ, Aarnio M. Surveillance on mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Ann Chir Gynaecol* 2000;89(3):207-10.
125. Jednak MA, Nostrant TT. Screening for colorectal cancer. *Prim Care* 1998;25(2):293-308.
126. Johnson BA. Flexible sigmoidoscopy: screening for colorectal cancer. *Am Fam Physician* 1999;59(6):1537-46.
127. Johnson BA. Flexible sigmoidoscopy: screening for colorectal cancer. *Am Fam Physician* 1999;59(2):313-24, 27-8.
128. Johnson CD, Dachman AH. CT colonography: the next colon screening examination? *Radiology* 2000;216(2):331-41.
129. Johnson CD, Hara AK, Reed JE. Computed tomographic colonography (Virtual colonoscopy): a new method for detecting colorectal neoplasms. *Endoscopy* 1997;29(6):454-61.
130. Kahi CJ, Rex DK. Current and future trends in colorectal cancer screening. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(1-2):137-44.
131. Kahi CJ, Rex DK. Screening and surveillance of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(3):533-47, ix.
132. Kawa K, Hida N, Ohda Y, Watanabe K, Miwa H, Matsumoto T. [Carcinogenesis in ulcerative colitis-associated colon cancer and surveillance colonoscopy]. *Nippon Rinsho* 2005;63(5):809-14.
133. Kewenter J. [Colorectal cancer mortality can be reduced. Fecal blood screening is an efficient test]. *Lakartidningen* 1998;95(25):2950-2.
134. Khullar SK, DiSario JA. Colon cancer screening. Sigmoidoscopy or colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(3):365-86.
135. Kim KE. Risk assessment and screening for colorectal cancer. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2003;21:747-57.

136. Kirschner B. Malignancy and aneuploidy: prevention and early detection. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4(3):216-20.
137. Korniluk J, Wojtun S, Wcislo G. [An early diagnosis of colorectal cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2004;17 Suppl 1:50-4.
138. Kronborg O. Mass screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(1):1-5.
139. Kronborg O. Population screening for colorectal cancer, the goals and means. *Ann Med* 1991;23(4):373-9.
140. Kronborg O. Screening for early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24(9):1069-74.
141. Kronborg O. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2000;32(2):124-30.
142. Kronborg O. Colonic screening and surveillance. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(2):301-16.
143. Kronborg O. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2002;34(1):69-72.
144. Kronborg O. Screening for colorectal cancer. *Scand J Surg* 2003;92(1):20-4.
145. Kronborg O. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2004;36(1):3-7.
146. La Vecchia C. Reducing colorectal cancer through faecal occult blood screening: review of the evidence. *Dig Liver Dis* 2001;33(6):445-8.
147. Labianca R, Beretta GD, Mosconi S, Milesi L, Pessi MA. Colorectal cancer: screening. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 2:ii127-32.
148. Lakatos PL, Lakatos L. [Current concepts in the genetics of hereditary and sporadic colorectal cancer and the role of genetics in patient management. Hereditary colorectal cancers]. *Orv Hetil* 2006;147(8):363-8.
149. Lambert R. Role of endoscopy in the prevention of digestive cancer: application to colorectal cancer. *Endoscopy* 1998;30(7):628-40.
150. Lambert R, Provenzale D, Ectors N, et al. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. *Endoscopy* 2001;33(12):1042-64.
151. Lamberti C, Sauerbruch T. [Early diagnosis of colorectal tumors]. *Internist (Berl)* 2005;46(4):401-10.
152. Lance P. Colorectal cancer--to screen or not to screen? *HMO Pract* 1989;3(4):137-41.
153. Lang CA, Ransohoff DF. On the sensitivity of fecal occult blood test screening for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1392-3.
154. Lang CA, Ransohoff DF. What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal occult blood test screening? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(3):199-204.
155. Lau P, Sung J. Screening for colorectal cancer. *Chin J Dig Dis* 2004;5(3):87-92.
156. Laufer I, Keenan AM, Dinsmore B. Advances in the diagnosis and imaging of gastrointestinal cancer. *Curr Opin Oncol* 1990;2(4):711-7.
157. Lawes DA, SenGupta SB, Boulos PB. Pathogenesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1357-69.
158. Lefter LP, Dajbog E, Scripcariu V, Dragomir C. [Current strategy in colorectal cancer screening]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005;109(4):753-9.
159. Lefton HB, Pilchman J, Harmatz A. Colon cancer screening and the evaluation and follow-up of colonic polyps. *Prim Care* 1996;23(3):515-23.

160. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53(1):44-55.
161. Levin TR. Colorectal cancer screening: new opportunities. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(4):673-91, vi-vii.
162. Levin TR. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening: valid approach or short-sighted? *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(4):1015-29, vii.
163. Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, et al. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut* 2005;54(6):807-13.
164. Levin TR, Palitz AM. Flexible sigmoidoscopy: an important screening option for average-risk individuals. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):23-40, vi.
165. Levine R, Tenner S, Fromm H. Prevention and early detection of colorectal cancer. *Am Fam Physician* 1992;45(2):663-8.
166. Lewis C. Colorectal cancer screening. *Clin Evid* 2006(15):681-6.
167. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(2):459-77, x.
168. Lewis JD, Ng K, Hung KE, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163(4):413-20.
169. Liangpunsakul S, Rex DK. Colon tumors and colonoscopy. *Endoscopy* 2002;34(11):875-81.
170. Lieberman D. Screening/early detection model for colorectal cancer. Why screen? *Cancer* 1994;74(7 Suppl):2023-7.
171. Lieberman D. Endoscopic screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26(1):71-83.
172. Lieberman D. Colonoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(3):225-8.
173. Lieberman D. How to screen for colon cancer. *Annu Rev Med* 1998;49:163-72.
174. Lieberman DA. Colon cancer screening. The dilemma of positive screening tests. *Arch Intern Med* 1990;150(4):740-4.
175. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. *Clin Cornerstone* 2002;4(4):1-10.
176. Lieberman DA, Atkin W. Review article: balancing the ideal versus the practical-considerations of colorectal cancer prevention and screening. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:71-6.
177. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *Jama* 2006;296(12):1507-17.
178. Luboldt W, Fletcher JG, Vogl TJ. Colonography: current status, research directions and challenges. Update 2002. *Eur Radiol* 2002;12(3):502-24.
179. Lucassen A, Houlston R. Will gene testing cut risk of familial colorectal cancer? *Practitioner* 1998;242(1585):306-10, 14.
180. Lum DF, Welton ML. Benign colorectal polyps. Endoscopic surveillance guidelines and effects on colorectal cancer risk. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(3):621-32.
181. Lush DT. Screening programs in the population at large and in high-risk groups. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(3):545-52.

182. Lynch HT, Lynch JF. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18(4):305-13.
183. Lynch PM. Surveillance and treatment of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994;14(4B):1641-6.
184. Lynge E. [Screening for cancer. International knowledge and Danish practice]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(22):2892-7.
185. Lytle GH. Screening for colorectal carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1989;5(3):194-200.
186. Macafee DA, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003;52(3):323-6.
187. Macari M. Virtual colonoscopy: clinical results. *Semin Ultrasound CT MR* 2001;22(5):432-42.
188. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Colorectal cancer screening: health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006;31(1):80-9.
189. Macrae FA. Screening for colorectal cancer, 1996. *Med J Aust* 1996;165(2):102-5.
190. Mahon SM. Colorectal cancer screening: a review of the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8(5):536-40.
191. Mandel JS. Screening for colorectal cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994:79-84.
192. Markowitz AJ, Winawer SJ. Screening and surveillance for colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11(4):579-608.
193. Martinez SR, Young SE, Hoedema RE, Foshag LJ, Bilchik AJ. Colorectal cancer screening and surveillance: current standards and future trends. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):768-75.
194. Matsumata T, Shikada Y, Hasuda S, et al. [Colorectal cancer in spouses of colorectal cancer patients]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000;91(6):133-40.
195. McCormick D, Kibbe PJ, Morgan SW. Colon cancer: prevention, diagnosis, treatment. *Gastroenterol Nurs* 2002;25(5):204-11; quiz, 11-2.
196. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol* 2001;15(10):647-60.
197. McLoughlin RM, O'Morain CA. Colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2006;12(42):6747-50.
198. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):267-71.
199. Menardo G. Sensitivity of diagnostic examinations for colorectal polyps. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 2:s273-5.
200. Mendelson RM. The role of the barium enema in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Australas Radiol* 1998;42(3):191-6.
201. Mettlin C. Recent developments in colorectal cancer epidemiology and early detection. *Curr Opin Oncol* 1990;2(4):731-7.
202. Mettlin C, Cummings KM. The current status of early detection and screening for colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 1986;2(4):215-24.
203. Michel P. [What is the role of rectosigmoidoscopy in the early diagnosis of colorectal cancer?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(8-9):728-30.
204. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Colonoscopy or barium enema for population colorectal cancer screening? *Dig Liver Dis* 2003;35(4):207-11.
205. **Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):380-4.**

206. Moayyedi P, Ford A. Recent developments in gastroenterology. *Bmj* 2002;325(7377):1399-402.
207. Mohr E. [Fecal occult blood testing for colorectal cancer]. *Rev Med Liege* 2003;58(5):327-30.
208. Moisio AL, Peltomaki P. [The mismatch-repair genes and colon cancer]. *Duodecim* 1996;112(4):337-40.
209. Morcom J, Dunn SV, Luxford Y. Establishing an Australian nurse practitioner-led colorectal cancer screening clinic. *Gastroenterol Nurs* 2005;28(1):33-42.
210. Moshkowitz M, Arber N. Emerging technologies in colorectal cancer screening. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14(4):723-46.
211. Moum B. [Colorectal cancer and ulcerative colitis--which patients should be checked?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(27):2624-6.
212. Mulcahy HE, Farthing MJ, O'Donoghue DP. Screening for asymptomatic colorectal cancer. *Bmj* 1997;314(7076):285-91.
213. Muller H. [Genetic testing when tumor susceptibility, especially for colorectal cancer, is suspected]. *Ther Umsch* 2003;60(8):445-53.
214. Mullhaupt B, Bauerfeind P, Kurrer MO, Fried M. Anal squamous cell carcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2001;46(2):273-7.
215. Munkholm P, Loftus EV, Jr., Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esendal B. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006;73(1):11-9.
216. Musil D. [Population screening for colorectal carcinoma by examining feces for occult hemorrhage]. *Vnitr Lek* 1999;45(8):496-9.
217. Myers RE. Approaches to colorectal cancer screening and evaluation. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:305-9.
218. Neilson AR, Whynes DK. Determinants of persistent compliance with screening for colorectal cancer. *Soc Sci Med* 1995;41(3):365-74.
219. Neugut AI, Forde KA. Screening colonoscopy: has the time come? *Am J Gastroenterol* 1988;83(3):295-7.
220. Neugut AI, Pita S. Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer: a critical review. *Gastroenterology* 1988;95(2):492-9.
221. Nio Y, Van Gelder RE, Stoker J. Computed tomography colonography: current issues. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006(243):139-45.
222. Oldenski RJ, Flareau BJ. Colorectal cancer screening. *Prim Care* 1992;19(3):621-35.
223. Osias GL, Osias KB, Srinivasan R. Colorectal cancer in women: an equal opportunity disease. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101(12 Suppl Pt 2):S7-12.
224. Otto S. [New criteria for detecting occult hemorrhage in screening for colorectal cancer]. *Orv Hetil* 2001;142(29):1541-5.
225. Otto S, Eckhardt S. Early detection for colorectal cancer: new aspects in fecal occult blood screening. *J Surg Oncol* 2000;75(3):220-6.
226. Ow CL, Lemar HJ, Weaver MJ. Does screening proctosigmoidoscopy result in reduced mortality from colorectal cancer? A critical review of the literature. *J Gen Intern Med* 1989;4(3):209-15.
227. Panther LA, Schlecht HP, Dezube BJ. Spectrum of human papillomavirus-related dysplasia and carcinoma of the anus in HIV-infected patients. *AIDS Read* 2005;15(2):79-82, 5-6, 8, 91.
228. Paz-Valinas L, Atienza Merino G. [Population screening for colorectal cancer: a systematic review]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(8):450-9.

229. Pedersen KE, Elwood M. Current international developments in population screening for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2002;72(7):507-12.
230. Peterson KA, DiSario JA. Secondary prevention: screening and surveillance of persons at average and high risk for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(4):841-65.
231. Pignone M, Levin B. Recent developments in colorectal cancer screening and prevention. *Am Fam Physician* 2002;66(2):297-302.
232. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(2):132-41.
233. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(2):96-104.
234. Porschen R. [Screening of colorectal cancer: indications and recommendations for a practical procedure]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1993;87(9):705-10.
235. Porschen R, Schmiegel W. [Prevention and early detection of colorectal carcinoma by endoscopic examinations]. *Z Gastroenterol* 1998;36(5):403-14.
236. Porschen R, Strohmeyer G. [Prevention of colorectal cancer by endoscopic examinations]. *Z Gastroenterol* 1992;30(11):823-8.
237. Price AS. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Nurs* 2003;26(2):73-81.
238. Ransohoff DF. The case for colorectal cancer screening. *Hosp Pract (Off Ed)* 1994;29(8):25-32.
239. Ransohoff DF. Screening colonoscopy in balance. Issues of implementation. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(4):1031-44, vii.
240. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126(10):811-22.
241. Read TE, Kodner IJ. Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999;59(11):3083-92.
242. Rembacken B, Fujii T, Kondo H. The recognition and endoscopic treatment of early gastric and colonic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(2):317-36.
243. Rennert G. Fecal occult blood screening--trial evidence, practice and beyond. *Recent Results Cancer Res* 2003;163:248-53; discussion 64-6.
244. Restellini A, Margalith D, Bauerfeind P, et al. [Screening for colorectal tumors using fecal occult blood studies]. *Ther Umsch* 1989;46(6):389-97.
245. Rex DK. Colorectal cancer screening: A guide to the guidelines. *Can J Gastroenterol* 1999;13(5):397-402.
246. Rex DK. Colon tumors and colonoscopy. *Endoscopy* 2000;32(11):874-83.
247. Rex DK. Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10(1):135-60, viii.
248. Rex DK. Colorectal cancer screening and surveillance: the present and the future. *Rev Gastroenterol Disord* 2001;1(1):18-31.
249. Rex DK. Current colorectal cancer screening strategies: overview and obstacles to implementation. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2 Suppl 1:S2-11.
250. Richter JM. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23(1):53-66.
251. Riddell RH. How reliable/valid is dysplasia in identifying at-risk patients with ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg* 1998;2(4):314-7.

252. Robinson MH, Hardcastle JD. Should we be screening for colorectal cancer? *Br Med Bull* 1998;54(4):807-21.
253. Rodney WM. Flexible sigmoidoscopy and the despecialization of gastrointestinal endoscopy. An environmental impact report. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1266-71.
254. Ross CC. Screening for colorectal cancer. *Am Fam Physician* 1988;38(6):105-14.
255. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention? *Eur J Cancer Prev* 2004;13(1):71-5.
256. Rubin DT, Dachman AH. Virtual colonoscopy: a novel imaging modality for colorectal cancer. *Curr Oncol Rep* 2001;3(2):88-93.
257. Ruffin MT, Gorenflo DW, Woodman B. Predictors of screening for breast, cervical, colorectal, and prostatic cancer among community-based primary care practices. *J Am Board Fam Pract* 2000;13(1):1-10.
258. Russo A. Colorectal tumor screening. From occult blood testing to genetic evaluation. *Minerva Chir* 2003;58(2):195-212, -21.
259. Saar B, Rosch T, Rummeny EJ. Colorectal cancer screening: a challenge for magnetic resonance colonography. *Top Magn Reson Imaging* 2002;13(6):427-34.
260. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;64(4):614-26.
261. Saito H. Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing. *Jpn J Cancer Res* 1996;87(10):1011-24.
262. Saito H. [Sensitivity of immunochemical occult blood testing in detecting early colorectal cancer]. *Nippon Rinsho* 1996;54(5):1421-4.
263. Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10 Suppl):S78-84.
264. Saliangas K. Screening for colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 1:s10-3.
265. Sangster JF. Prevention of cancer of the colon--a review of faecal occult blood screening. *Fam Pract* 1986;3(4):259-65.
266. Sapir M. Hidden assumptions in the critique of occult blood testing. *Compr Ther* 1995;21(4):172-6.
267. Schapira M, Adler M. Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):251-6.
268. Schneider AR, Caspary WF. [Diagnosis of colorectal carcinoma. An update]. *Radiologe* 2003;43(2):105-12.
269. Schnoll-Sussman F, Markowitz AJ, Winawer SJ. Screening and surveillance for colorectal cancer. *Semin Oncol* 2000;27(5 Suppl 10):10-21.
270. Schoen RE. Families at risk for colorectal cancer: risk assessment and genetic testing. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(2):114-20.
271. Schoen RE. The case for population-based screening for colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):65-70.
272. Schoen RE. Surveillance after positive and negative colonoscopy examinations: issues, yields, and use. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1237-46.
273. Schoenfelder D, Debatin JF. The role of MR colonography for colorectal cancer screening. *Semin Roentgenol* 2000;35(4):394-403.

274. Scholefield JH. ABC of colorectal cancer: screening. *Bmj* 2000;321(7267):1004-6.
275. Schubert TT. Screening and detection of colon cancer. *Mo Med* 1986;83(3):145-50.
276. Seidensticker P, Schmiegel W. [Colorectal carcinoma. Prevention and early detection]. *Internist (Berl)* 1998;39(5):W509-18.
277. Seltzer V. Role of the obstetrician-gynecologist in reducing the incidence of and death rate from colorectal cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(3):812-9.
278. Shim K. Current challenges in cancer screening. Part I. Colon cancer screening. *Dis Mon* 2000;46(6):367-80.
279. Simon JB. Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. *Gastroenterology* 1985;88(3):820-37.
280. Simon JB. Fecal occult blood testing: clinical value and limitations. *Gastroenterologist* 1998;6(1):66-78.
281. Smalley WE, Eisen GM. Colorectal cancer screening 2000: the role of colonoscopy in average-risk individuals. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2(5):406-12.
282. Smart CR. Screening and early diagnosis. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1246-51.
283. Solomon MJ, McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 1993;73(1):31-45.
284. St John DJ. Screening for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(32):305-9.
285. Swaroop VS, Larson MV. Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer in average-risk individuals. *Mayo Clin Proc* 2002;77(9):951-6.
286. Takemasa I, Kikkawa N, Yasui M, et al. [Features of colorectal cancer with fecal-occult-blood tests--comparison with colorectal cancer with no screening]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25(10):1514-8.
287. Tatum P, Mehr D, Easton B. Clinical inquiries. At what age do patients no longer need colorectal cancer screening? *J Fam Pract* 2001;50(7):575-6.
288. Tazi MA, Faivre J, Benhamiche AM. [Mass screening of colorectal cancer: where are we up to?]. *Bull Cancer* 1996;83(9):746-9.
289. Timins JK. Screening for colorectal cancer. *N J Med* 1997;94(8):37-41.
290. Tomecki R. [Screening tests in large-intestinal neoplasms]. *Pol Tyg Lek* 1984;39(19):657-9.
291. **Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001216.**
292. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):943-57.
293. Trowers E, Jr., Nguyen W, Cobos E. Decision making in colorectal cancer screening. *J Natl Med Assoc* 1997;89(1):9-12.
294. Van Cauter J, Codden T, Pestiaux A, Henry JP. [Long term surveillance of polyps and colorectal cancers]. *Rev Med Brux* 2001;22(4):A234-7.
295. Van Dam J, Bond JH, Sivak MV, Jr. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2389-402.
296. Van Dam J, Cotton P, Johnson CD, et al. AGA future trends report: CT colonography. *Gastroenterology* 2004;127(3):970-84.
297. Van Gerpen R. Colorectal cancer. *Ala Nurse* 2004;31(4):27-30; quiz -1.

298. Van Rijn AF, Dekker E, Kleibuker JH. [Screening the population for colorectal cancer: the background to a number of pilot studies in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(50):2739-44.
299. Van Veen WA. [National colorectal carcinoma screening program deserves further study; a report from the Dutch Health Council]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(34):1655-7.
300. VanDerWerken BS, Wu WC. Endoscopic evaluation of colon polyps. *Semin Roentgenol* 1996;31(2):118-24.
301. Vernon SW. Adherence to colorectal cancer screening. A brief overview. *Ann N Y Acad Sci* 1995;768:292-5.
302. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1406-22.
303. Vogt C, Cohnen M, Beck A, Aurich V, Modder U, Haussinger D. [Virtual colonography]. *Med Klin (Munich)* 2003;98(12):700-11.
304. von Betzler M. [Early detection of colorectal carcinoma. Pros and cons]. *MMW Fortschr Med* 2005;147(14):26-8.
305. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama* 2003;289(10):1288-96.
306. Weber C. [Screening and prevention of carcinoma of the colon and rectum]. *Ther Umsch* 2006;63(5):333-7.
307. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1276-99.
308. Wender RC. Barriers to screening for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):145-70.
309. Winawer SJ. Can mortality from colorectal cancer be reduced? *Ann N Y Acad Sci* 1995;768:60-7.
310. Winawer SJ. Screening of colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14(4):699-722.
311. Winawer SJ. Screening of colorectal cancer: progress and problems. *Recent Results Cancer Res* 2005;166:231-44.
312. Winawer SJ, Kerner JF. Sigmoidoscopy: case finding versus screening. *Gastroenterology* 1988;95(2):527-30.
313. Winawer SJ, Miller DG, Sherlock P. Risk and screening for colorectal cancer. *Adv Intern Med* 1984;30:471-96.
314. Winawer SJ, Sherlock P. Approach to screening and diagnosis in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1976;3(4):387-97.
315. Winawer SJ, St John J, Bond J, et al. Screening of average-risk individuals for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990;68(4):505-13.
316. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):1-9, v.
317. Windeler J, Kobberling J. Colorectal carcinoma and Haemocult. A study of its value in mass screening using meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 1987;2(4):223-8.
318. Wineman AP. Screening for colorectal cancer. Guidelines for choosing the appropriate test for each patient. *Postgrad Med* 2003;113(2):49-55; quiz 8.
319. Wolff WI, Shinya H. Modern endoscopy of the alimentary tract. *Curr Probl Surg* 1974:1-62.

320. Woodward A, Weller D. Colorectal cancer: implications of mass screening for public health. *Med J Aust* 1990;153(2):81-2, 5-8.
321. Ychou M, Senesse P, Quenet F. [Update on gastroenterology]. *Bull Cancer* 2000;87(6):455-61.
322. Yee J. CT screening for colorectal cancer. *Radiographics* 2002;22(6):1525-31.
323. Yoshida Y. [Primary and secondary prevention of colorectal tumors]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1995;84(9):1380-7.
324. Young GP. Screening for colorectal cancer: alternative faecal occult blood tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(3):205-12.
325. Young GP, Demediuk BH. The genetics, epidemiology, and early detection of gastrointestinal cancers. *Curr Opin Oncol* 1992;4(4):728-35.
326. Zauber AG, Winawer SJ. Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26(1):85-101.
327. Ziebert JJ. Colorectal cancer screening: the old and the new. *Tex Med* 2001;97(2):46-8.

ANNEXE G

RECHERCHE INITIALE DES MÉTA-ANALYSES DANS LA LIBRAIRIE DE LA COLLABORATION COCHRANE

Recherche initiale des méta-analyses dans la librairie de la collaboration Cochrane

8 articles, les articles retenus sont en caractères gras.

1. Flight IHK, Wilson C, Griffiths L, Myers RE. Interventions for improving uptake of population-based screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Protocols 2004 Issue 4 John Wiley & Sons , L 2004.
2. **Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2007 Issue 1 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 /14 2007.**
3. Lin O, Roy P, Schembre DB, Kozarek RA. Screening sigmoidoscopy and colonoscopy for reducing colorectal cancer mortality in asymptomatic persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Protocols 2005 Issue 2 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI 2005.
4. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK D 2005.
5. Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened: a critical review of the literature (Structured abstract). *Diseases of the Colon and Rectum* 1994; 37:1328-1338.
6. Haug U, Brenner H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness (Provisional record). *International Journal of Cancer* 2005; 117:169-176.
7. McLeod RS, Canadian-Task-Force-on-Preventive-Care. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence (Structured abstract). *Canadian Journal of Gastroenterology* 2001; 15:647-660.
8. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review (Structured abstract). *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89:1406-1422.

ANNEXE H

MÉTA-ANALYSES RETENUES DANS CE RAPPORT

Méta-analyses retenues dans ce rapport

Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001216.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216

Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):380-4.

Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):427-33.

ANNEXE I

CLASSIFICATION DES STADES DU CANCER COLORECTAL AU DIAGNOSTIC

Classification des stades du cancer colorectal au diagnostic

Classification TNM¹

Éléments des stades :

- T1 Envahissement de la sous-muqueuse
- T2 Envahissement de la tunique musculaire
- T3 Envahissement au travers de la tunique musculaire jusqu'à la sous-séreuse ou jusqu'aux tissus épi-coliques ou épi-rectaux non-péritonisés
- T4 Envahissement du péritoine viscéral, ou des organes ou tissus adjacents
- N1 Métastases dans 1 à 3 ganglions épi-coliques ou épi-rectaux
- N2 Métastases dans au moins 4 ganglions lymphatiques
- N3 Métastases dans les ganglions lymphatiques situés le long d'un tronc vasculaire important
- M0 Pas de métastases à distance
- M1 Métastases distants à n'importe quel siège

Stades :

- 0 Tis, N0, M0
- I T1, N0, M0 ou T2, N0, M0
- II T3, N0, M0 ou T4, N0, M0
- III N'importe quel T, n'importe quel N sauf N0, M0
- IV N'importe quel T, n'importe quel N, M1

Classification de DUKES²

- A Tumeur envahissant la tunique musculaire, mais ne s'étendant pas au-delà
- B Tumeur s'étendant au-delà de la tunique musculaire, mais pas nécessairement au travers de la séreuse
- C1 Extension de la tumeur aux ganglions lymphatiques régionaux
- C2 Extension de la tumeur aux ganglions lymphatiques régionaux et au ganglion mésentérique situé au point de ligature des vaisseaux sanguins
- D Présence de métastases à distance

1 Union internationale contre le cancer (UICC). UICC TNM. Berlin : Springer-Verlag, 1987.

2 Dukes C. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 1932; 35: 323-332.

Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. Br J Surgery 1935; 23: 395-413.

