

# Projet DIOPTRA : Dépistage dynamique précoce du cancer colorectal grâce à de nouveaux biomarqueurs protéiques reflétant les mécanismes d'initiation biologique.

Jiang Zheshen<sup>1</sup>, Loly Catherine<sup>2</sup>, Loly Jean-Philippe<sup>2</sup>, Poncin Maxime<sup>2</sup>, Javeau Françoise<sup>2</sup>, Provenzano Vincent<sup>2</sup>, Gillain Nicolas<sup>1</sup>, Chavez Marcela<sup>1</sup>, Dufлот Patrick<sup>1</sup>, Louis Edouard<sup>2</sup>, Kolh Philippe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Gestion du Système d'Information, Centre Hospitalier Universitaire de Liège ; 39 Blv d'Avroy, 4000 Liège, Belgique, +32(0)43237090, [zheshen.jiang@chuliege.be](mailto:zheshen.jiang@chuliege.be)

<sup>2</sup>Service de Gastroentérologie, Hépatologie, Oncologie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Liège ; 1 Av de L'Hôpital, 4000 Liège, Belgique, +32(0)43237746, [gastroentero@chuliege.be](mailto:gastroentero@chuliege.be)

## Résumé

DIOPTRA vise à introduire un outil de dépistage de première ligne qui prendra en compte les facteurs de risque et les biomarqueurs protéiques pour identifier les individus à haut risque d'incidence du cancer colorectal (CCR). Les échantillons de tissus et de sang seront examinés vers une série de protéines pronostiques qui sont détectables via des analyses de sang standard et peuvent indiquer un besoin d'évaluation supplémentaire (c.-à-d. une coloscopie). D'autres données (par ex. médicales, comportementales) seront également considérées comme des facteurs de risque. L'intelligence artificielle (IA) sera utilisée pour évaluer le pouvoir pronostique, tandis que des conseils de changement comportemental personnalisés seront proposés en fonction des facteurs de risque modifiables via une application mobile. Étant donné la faible participation des citoyens au dépistage du CCR à travers l'Union européenne (UE), DIOPTRA cherche à élargir la population dépistée, à augmenter les taux de participation et à contourner les seuils de dépistage par âge. Cette action fait partie du cluster de projets de la Mission Cancer sur la « Prévention et Dépistage ».

## Sintesi

DIOPTRA mira a introdurre uno strumento di screening di prima linea che tenga conto dei fattori di rischio e dei biomarcatori proteici per identificare gli individui ad alto rischio di incidenza di cancro colorettale (CRC). I campioni di tessuto e di sangue saranno esaminati per una serie di proteine prognostiche che sono rilevabili attraverso gli esami del sangue standard e che possono indicare la necessità di ulteriori esami clinici (ad esempio, la colonscopia). Altri dati (ad esempio clinici e comportamentali) saranno considerati come fattori di rischio. L'intelligenza artificiale (AI) sarà utilizzata per valutare il potere prognostico ed, in base ai fattori di rischio, verranno offerti consigli personalizzati, modificabili tramite un'applicazione mobile, per migliorare lo stile di vita. Data la scarsa diffusione dello screening del CRC nell'Unione Europea (UE), DIOPTRA mira ad ampliare la popolazione sottoposta a screening, ad aumentare i tassi di partecipazione e ad aggirare le soglie di screening basate sull'età. Questa azione fa parte del gruppo di progetti di Mission Cancer su "Prevenzione e screening".

## Mots Clés

Cancer colorectal (CCR), Biomarqueurs protéiques, Intelligence artificielle (IA), Dépistage, Facteurs de risque

# 1 Contexte

## Cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus courant chez les hommes et le deuxième chez les femmes à l'échelle mondiale, représentant 10 % de tous les cancers (Argilés *et al.*, 2020; Xi and Xu, 2021). Il est la deuxième cause de décès liés au cancer, juste après le cancer du poumon. En 2020, environ 1,9 million de nouveaux cas ont été diagnostiqués, et on prévoit une augmentation significative du nombre de cas dans les prochaines décennies. Les taux de survie à cinq ans varient considérablement au sein de l'UE (Riihimäki *et al.*, 2018).

## Impact du dépistage

Les études montrent que le dépistage du CCR réduit significativement la mortalité, avec une baisse de plus de 30% pour les cas détectés par dépistage comparés à ceux détectés à la suite de l'apparition de symptômes. Les méthodes actuelles comprennent l'endoscopie, le test immunochimique fécal (TIF) et aussi l'ADN libre circulant, etc. (Vymetalkova *et al.*, 2018; Xi and Xu, 2021). Le taux de survie à 5 ans pour les diagnostics de stade I peut atteindre 90%, contre moins de 15% pour les stades avancés (Mazouji *et al.*, 2021). Le dépistage régulier joue donc un rôle crucial dans la réduction de la mortalité et des taux d'incidence (Loktionov, 2020). Le CCR étant une maladie avec une grande possibilité de prévention et une longue période de développement, s'étalant potentiellement sur 15 à 20 ans. Cette fenêtre offre l'opportunité de détecter les états précancéreux de manière plus précoce, rentable et moins contraignante.

## Conditions urgentes

Dans la détermination du statut de risque de CCR, des facteurs tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le régime alimentaire, le tabagisme et les antécédents familiaux ont été identifiés par les chercheurs et les cliniciens (O'Sullivan *et al.*, 2020). Bien que l'on ait longtemps pensé que le cancer colorectal pouvait être évité grâce à des facteurs de risque modifiables, la sensibilisation et l'exploitation des connaissances restent extrêmement faibles. Globalement, les procédures contraignantes, la réticence des citoyens, le manque de sensibilisation et l'accessibilité au dépistage entravent la participation, ce qui oblige les chercheurs à étudier des biomarqueurs accessibles et non invasifs susceptibles de rendre le dépistage du cancer moins contraignant et plus accessible aux citoyens.

## Biopsie liquide et biomarqueurs protéiques

La biopsie liquide apparaît comme un nouvel outil prometteur pour une évaluation non invasive, rapide et sûre. Parmi tous les produits de biopsie liquide, les protéines dérivées du sang semblent constituer la solution la plus rentable en termes de ressources, de sensibilité et de maturité de la recherche. Sur cette base, un vaste ensemble de protéines a été testé, mais le manque de validation comparative laisse à désirer. La recherche doit mettre en évidence un petit sous-ensemble de biomarqueurs qui peut être exploité de manière réalisable pour le dépistage en population et couvert de manière durable par les organismes d'assurance maladie.

## L'intelligence artificielle et le dépistage

L'IA a été largement employée dans l'évaluation des biomarqueurs, depuis le développement de médicaments jusqu'à la pathologie et l'oncologie (Forghani *et al.*, 2019). Cependant, malgré les progrès de

l'IA dans l'évaluation du risque de cancer colorectal et de sa progression, la communauté médicale reste sceptique et réticente à l'idée de faire confiance aux résultats de l'apprentissage automatique. Cela est principalement dû à la profondeur et à l'architecture déroutante de la plupart des approches de réseaux neuronaux, qui sont considérées comme des "boîtes noires" (Tjoa and Guan, 2021). L'intelligence artificielle explicable devient progressivement une condition préalable pour les cliniciens et les décideurs politiques, qui cherchent à instiller la responsabilité et la transparence médicale dans les décisions assistées par l'IA afin de lancer des applications cliniques fiables (Sabot *et al.*, 2020).

## **Vision de DIOPTRA**

DIOPTRA aspire à révolutionner le dépistage et la prévention du CCR en rendant l'estimation du risque accessible et non invasive grâce à une biopsie liquide simple, visant à stratifier les citoyens nécessitant une évaluation définitive. En intégrant le dépistage du CCR dans les analyses de sang standard, DIOPTRA vise à élargir la population évaluée, augmenter les taux de participation et contourner les seuils de dépistage basés sur l'âge.

## **Objectifs de DIOPTRA**

1) Identifier un sous-ensemble discriminatif de biomarqueurs protéiques via une biopsie liquide pour le dépistage précoce du CCR. 2) Réaliser des études pilotes dans des sites cliniques pour valider les aspects d'implémentation du protocole proposé. 3) Exploiter les outils d'IA pour détecter des biomarqueurs et facteurs de risque significatifs relatifs à l'incidence du CCR. 4) Évaluer les effets d'un ensemble élargi de facteurs de risque sur le CCR, fournissant des recommandations comportementales via une application mobile. 5) Provoquer un changement dans les directives de dépistage du CCR, présentant aux décideurs politiques des données fondées sur des preuves.

## **Potentiel d'innovation**

DIOPTRA vise une approche de dépistage plus accessible et moins contraignante, utilisant des biomarqueurs dérivés du sang et intégrant le dépistage dans une procédure minimalement invasive existante. Cette approche promet une plus grande accessibilité au dépistage, même en période de pandémie, et s'oriente vers une détection précoce et la prévention du CCR en utilisant des biomarqueurs protéiques pour identifier les stades précoces.

## **2 Méthodologie**

Le projet DIOPTRA incarne une initiative ambitieuse visant à redéfinir le paradigme du dépistage du CCR à travers une méthodologie structurée en phases successives, chacune ciblant des objectifs précis pour une progression cohérente vers des solutions novatrices. Cette approche intégrative marie la rigueur scientifique à l'innovation technologique, dans l'objectif de surmonter les limites des méthodes de dépistage existantes.

### **2.1 Cadre conceptuel et phases d'implémentation**

Le projet se distingue par sa structure méthodique, pensée pour une exploitation optimale des données recueillies et une méthodologie pragmatique adoptée à chacune de ses cinq phases d'implémentation :

**Phase 1.** Fondation et collecte de données : Le démarrage du projet est marqué par une collecte exhaustive de données rétrospectives, incluant des biopsies tissu-sang pairées et un large éventail d'informations patient. Cette étape vise à construire une base de données consolidée, facilitant les analyses ultérieures.

**Phase 2.** Exploration des facteurs de risque et première analyse des biomarqueurs : Cette phase se concentre sur l'identification des facteurs de risque liés au CCR et sur une analyse préliminaire des biomarqueurs dans les biopsies liquides. Elle produit un ensemble de données crucial pour les étapes de développement ultérieures.

**Phase 3.** Analyse par IA et construction des modèles : L'IA joue un rôle central dans la construction successive des modèles DIOPTRA comprenant un modèle de facteur de risque, un modèle de dépistage précoce et une application mobile qui sera proposée à une série de participants pour un suivi d'un an.

**Phase 4.** Collecte prospective et développement de signature biologique : Enrichissant l'ensemble de données avec des informations prospectives, cette phase permet d'affiner l'analyse des biomarqueurs et de préciser les paramètres pour l'entraînement du modèle d'IA.

**Phase 5.** Validation et ajustements : La dernière phase du projet vise à valider les méthodes développées dans des contextes cliniques réels, ajustant les outils et stratégies en fonction des retours pour une implémentation généralisée dans le système de santé.

## 2.2 Études rétrospectives

Le projet DIOPTRA se fonde sur une collecte minutieuse chez >4500 participants, leur données rétrospectives provenant de neuf sites cliniques, chacun contribuant avec des ensembles de données cruciaux pour les tâches scientifiques du projet, englobant des échantillons biologiques et des informations issues des Dossiers Médicaux Electroniques (DME). L'objectif est de réaliser une revue approfondie des origines diverses et des caractéristiques de ces sources de données, pour mieux comprendre leur provenance, importance et pertinence spécifique aux objectifs de DIOPTRA. La méthodologie repose sur l'intégration des DME de différents sites cliniques en un ensemble de données unifié et standardisé, visant à surpasser les variations spécifiques à chaque site et à établir une base solide pour une analyse exhaustive.

Les données DME comprennent une large série d'informations vitales couvrant quatre groupes distincts : les Individus Sains (IS, pas de résultats néoplasiques après une coloscopie), les Adénomes Non-Avancés (ANA), les Adénomes Avancés (AA) et les patients atteints de CCR. Chaque cohorte enrichit le jeu de données avec des profils de santé complexes et une progression de la maladie, incluant des données démographiques, des antécédents médicaux et familiaux, des résultats de biologie clinique, et des symptômes rapportés par les patients.

En parallèle, le matériel biologique rétrospectif, composé d'échantillons appariés de tissus et de plasma/sérum des participants de l'étude DIOPTRA, est analysé via des techniques protéomiques (Plateforme multiplexage Olink®) et transcriptomiques, visant à une quantification de biomarqueurs protéiques à partir de très faibles volumes d'échantillons cliniques, avec grande sensibilité et spécificité. Cette approche permet de documenter les interactions entre protéines, transcrits et mécanismes cellulaires de façon précise, offrant une vue d'ensemble des cascades biologiques et ouvrant des perspectives innovantes sur les origines, la progression et les approches thérapeutiques de CCR.

La fusion de toutes informations vise à former une base de données unifiée et standardisée, ouvrant la voie à des recherches poussées sur le CCR et ses marqueurs associés. L'évaluation initiale de la disponibilité des données a révélé des différences notables entre les sites cliniques participants, ce qui souligne l'importance d'adapter les stratégies de collecte de données à chaque situation. Cette analyse a permis d'identifier et de cataloguer avec précision les données nécessaires au projet.

Un modèle de données (DIOPTRA data template) soigneusement élaboré joue un rôle central dans l'harmonisation des informations issues de divers contextes cliniques. Ce modèle, axé sur une liste spécifique d'environ 250 variables clés dédiées à l'analyse rétrospective et prospective, facilite l'intégration efficace des données. Il représente une avancée majeure pour le projet, mettant en évidence l'importance d'une harmonisation et d'une validation méthodiques des données pour soutenir des analyses précises et approfondies.

### 2.3 L'Intelligence artificielle

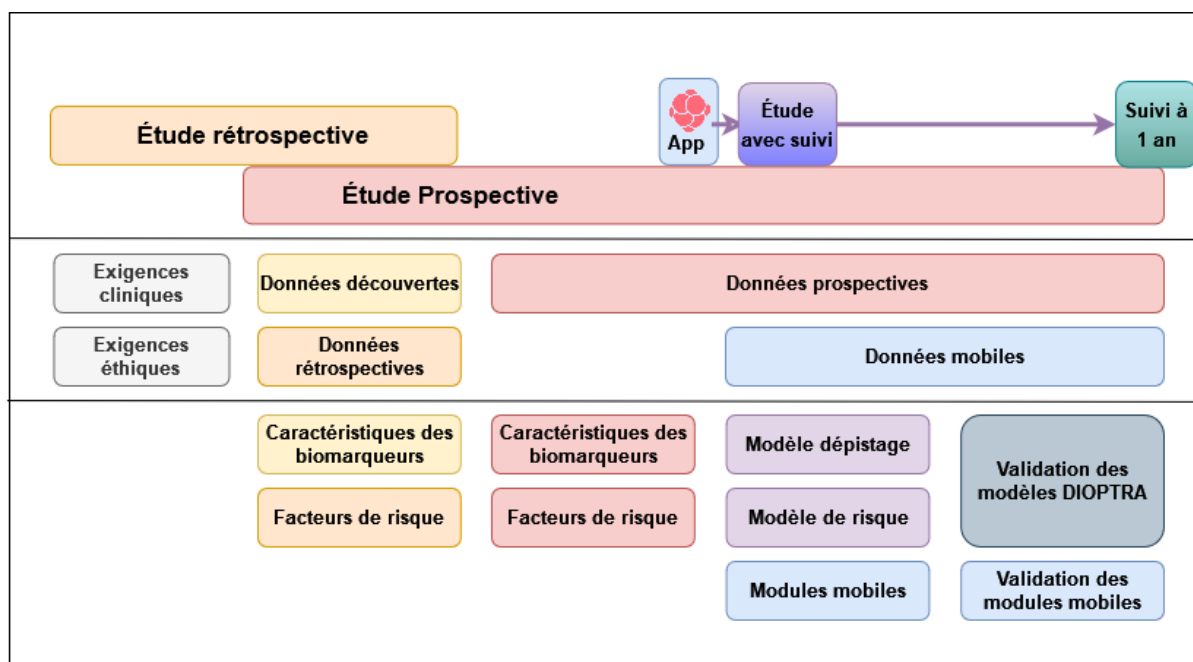
Vers une révolution du dépistage : Sur base de données fournies, une identification initiale de certaines variables permettra d'examiner leur association avec les différents stades du CCR allant d'un polype non avancé ou avancé jusqu'au stade cancéreux. Diverses méthodologies analytiques seront employées : moyennes pondérées par l'inverse de la variance pour les facteurs dichotomiques ; moindres carrés généralisés dans la modélisation dose-réponse pour les facteurs multinomiaux (Johnson *et al.*, 2013); analyse factorielle en composantes principales (Flood *et al.*, 2008); apprentissage automatique et profond (machines à vecteurs de support ; boosting ensembles ; réseau neuronal convolutif et algorithme LSTM [Long Short-Term Memory]). Ainsi, le système d'IA de DIOPTRA fournira aux cliniciens des informations spécifiques liées à chaque patient qui les soutiendront dans une décision clinique personnalisée optimale.

Cet outil DIOPTRA généré dans la phase rétrospective sera amélioré et validé dans la phase prospective du projet.

### 2.4 Études prospectives

Un plan de recrutement prospectif implique l'inscription de 1600 participants répartis en 50 personnes par groupe DIOPTRA par site clinique, dans le but de collecter des données essentielles pour l'amélioration et la validation des modèles DIOPTRA. Pour enrichir l'analyse, des informations additionnelles concernant divers facteurs de risque tels que le mode de vie, l'activité physique, l'alimentation et le stress seront également recueillies au moyen d'un questionnaire. Afin d'effectuer des analyses plus approfondies sur les protéines candidates au dépistage précoce, un échantillon de sang sera prélevé. 80% des participants recrutés durant l'étude prospective seront dédiés à l'amélioration des modèles DIOPTRA et les 20% restant seront dédié à la validation des modèles, incluant le modèle de risque et le modèle de dépistage.

Dans la troisième année du projet, une application mobile DIOPTRA sera développée et déployée. Pour ce faire, 320 participants (soit 20 par groupe IS et ANA dans chaque site clinique), répartis entre 8 partenaires cliniques, seront recrutés pour utiliser l'application mobile DIOPTRA durant une année. Ce recrutement se conformera aux directives de l'étude prospective initiale, en y ajoutant l'utilisation de l'application mobile pour une durée d'un an, ainsi qu'une visite de suivi à l'hôpital après un an pour la collecte d'un second échantillon sanguin. Cette phase de l'étude vise à valider trois modules clés intégrés à l'application mobile : le module d'évaluation des risques, le module de littératie en santé et le module de suggestions personnalisées. Les prélèvements sanguins effectués à deux reprises sur une année serviront dans une analyse longitudinale des biomarqueurs candidats. **Figure 1**



**Figure 1** Collecte de données cliniques et construction des modèles dans le cadre du projet européen DIOPTRA.

## 2.5 Cadre juridique et éthique

Du point de vue juridique, une attention particulière est accordée au partage des données, à la protection des données personnelles, au cadre réglementaire pour la technologie de l'IA, à la nature juridique et à la classification de l'application mobile DIOPTRA ainsi qu'aux exigences légales pertinentes. De plus, le développement du projet DIOPTRA met en lumière le paysage législatif futur pour l'application mobile DIOPTRA dans l'UE. En ce qui concerne les aspects éthiques du projet dans la recherche médicale, des directives des principes éthiques ont été créés pour soutenir la conformité éthique des activités cliniques dans DIOPTRA. L'identification des problèmes éthiques constitue une partie substantielle du cadre éthique et, par conséquent, un certain nombre de problèmes et de risques éthiques associés à l'utilisation de la technologie de l'IA dans la recherche médicale. Ceux-ci pourront être utilisés comme points de référence pour le plan d'assurance qualité par le consortium. Enfin, les questions de recherche et d'innovation responsable et d'intégrité de la recherche sont dûment considérées, et les orientations pertinentes sont fournies. Au cours de la première phase du projet, un cadre juridique et éthique a été mis en place pour orienter de manière optimale l'avancement du projet. Ce cadre s'appuie sur plusieurs documents clés, à savoir : un accord sur le traitement des données, un accord de transfert de matériaux, ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé destiné aux patients participant à l'étude prospective.

## 3 Implémentation locale

Le Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHUL) joue un rôle central en tant que coordinateur clinique, mais également un des 8 partenaires cliniques du projet DIOPTRA. Le caractère interdisciplinaire de DIOPTRA nécessite une coopération étroite entre les départements de gastroentérologie, d'informatique, de biobanque et de gestion.

En sa qualité de coordinateur clinique, l'équipe du CHU facilite une communication et des discussions efficaces parmi les partenaires du projet pour établir les besoins techniques, médicaux, éthiques et organisationnels, tout en orientant l'avancement clinique du projet en continu. Plusieurs jalons importants ont été franchis dans le cadre de la gestion du projet :

1. Développement d'un modèle de données DIOPTRA comportant environ 250 variables.
2. Obtention de l'approbation éthique pour mener des études rétrospectives et prospectives sur tous les sites cliniques.
3. Achèvement de la collecte de données rétrospectives et début du recrutement pour l'étude prospective.
4. Enregistrement de l'étude prospective sur le site ISRCTN.com (DOI :10.1186/ISRCTN15583857).
5. Mise en place du protocole d'étude prospective avec suivi et la définition des fonctionnalités de l'application mobile dédiée.

Au niveau local, en tant que partenaire clinique, chaque département apporte son expertise pour contribuer aux différentes tâches du projet DIOPTRA dans lequel le CHU est impliqué.

## 4 Conclusion

Le CCR représente un défi majeur pour la santé publique mondiale, étant l'un des cancers les plus courants et les plus mortels. Les initiatives de dépistage et les avancées technologiques, notamment dans le domaine de la biopsie liquide et de l'IA, offrent cependant de nouvelles perspectives pour combattre cette maladie. Le projet DIOPTRA s'inscrit dans cette lutte, avec l'objectif ambitieux de transformer le dépistage du CCR en le rendant plus accessible, moins contraignant et plus précoce, grâce à l'exploitation de biomarqueurs protéiques et à l'intégration de l'IA dans l'évaluation des risques. En adoptant une méthodologie rigoureuse, structurée en phases successives d'implémentation, DIOPTRA vise à surmonter les limites actuelles du dépistage et à proposer des solutions innovantes basées sur des données scientifiques solides et une approche éthique et légale rigoureuse. Cette démarche prévoit non seulement d'améliorer les taux de survie et de diminuer l'incidence du CCR, mais aussi de provoquer un changement significatif dans les directives de dépistage, en offrant aux décideurs politiques et aux professionnels de santé des outils fiables et validés pour une prévention et un traitement plus efficace du CCR.

## 5 Remerciements

Les auteurs remercient tous les partenaires du projet DIOPTRA : Institute of Communication and Computer Systems (Grèce - Coordinateur), Martel GmbH (Suisse), Tcreando BV (Pays-Bas), Sphynx Technology Solutions (Suisse), Panepistimio Ioanninon (Grèce), Smartsol SIA (Latvia), I2GROW Innovation to Grow SRL (Italie), Netcompany-Intrasoft SA (Luxembourg), Protavio Ltd (Grèce), Computer Solutions Cyprus LTD (Chypre), Arthur's Legal BV (Pays-Bas), CSI Center For Social Innovation LTD (Chypre), Centre Hospitalier Universitaire De Liège (Belgique – Coordinateur clinique), UAB Teraglobus (Lituanie), Vilabs LTD (Chypre), Randers Regional Hospital, Central Denmark Region (Danemark), Univerzitetni Klinicni Center Maribor (Slovenia), Komiteen For Sundhedsoplysning (Danemark), Federation Europeenne des Hopitaux et des Soins de Santé (Belgique), D.Tsakalidis-G.Domalis OE (Grèce), Ainigma Technologies (Belgique), Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (Espagne), Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Internal Medicine – Propaedeutic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, “Attikon” University General Hospital, Athens(Grèce), Cambridge Medical Academy (Royaume-Uni), Linac-Pet Scan OpcO Limited (Chypre), Geniko Antikarkiniko Oγκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών Ο Αγίος Σάββας (Grèce), Biobank Graz of the Medical University of Graz (Autriche).

DIOPTRA est un projet de recherche et innovation d'Horizon Europe (101096649). Pour plus d'informations, visitez le site du projet : <https://www.dioptra-project.eu/>

## 6 Références

Argilés, G. *et al.* (2020) 'Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 31(10), pp. 1291–1305. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>.

Flood, A. *et al.* (2008) 'Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(1), pp. 176–184. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.176>.

Forghani, R. *et al.* (2019) 'Radiomics and Artificial Intelligence for Biomarker and Prediction Model Development in Oncology', *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 17, pp. 995–1008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.001>.

Johnson, C.M. *et al.* (2013) 'Meta-analyses of colorectal cancer risk factors', *Cancer Causes & Control*, 24(6), pp. 1207–1222. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.

Loktionov, A. (2020) 'Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins?', *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(2), pp. 124–148. Available at: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i2.124>.

Mazouji, O. *et al.* (2021) 'Updates on Clinical Use of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up, and Treatment Guidance', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 660924. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.660924>.

O'Sullivan, D.E. *et al.* (2020) 'Combinations of modifiable lifestyle behaviours in relation to colorectal cancer risk in Alberta's Tomorrow Project', *Scientific Reports*, 10(1), p. 20561. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76294-w>.

Riihimäki, M. *et al.* (2018) 'Clinical landscape of cancer metastases', *Cancer Medicine*, 7(11), pp. 5534–5542. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.1697>.

Sabol, P. *et al.* (2020) 'Explainable classifier for improving the accountability in decision-making for colorectal cancer diagnosis from histopathological images', *Journal of Biomedical Informatics*, 109, p. 103523. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103523>.

Tjoa, E. and Guan, C. (2021) 'A Survey on Explainable Artificial Intelligence (XAI): Toward Medical XAI', *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 32(11), pp. 4793–4813. Available at: <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2020.3027314>.

Vymetalkova, V. *et al.* (2018) 'Circulating Cell-Free DNA and Colorectal Cancer: A Systematic Review', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), p. 3356. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms19113356>.

Xi, Y. and Xu, P. (2021) 'Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040', *Translational Oncology*, 14(10), p. 101174. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>.