I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiș” din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

Arad, 2016

TEZA DE DOCTORAT

Neoplazii colorectale avansate depistate prin imunotest fecal

Doctorand:

Dana Clepe Iovănescu

Conducător de doctorat:

Prof univ. dr. Eftimie Miuţescu

PhD THESIS

Advanced Colorectal Neoplasia Detected by Fecal Immunochemical Test

PhD Student:

Dana Clepe Iovănescu

Scientific supervisor:

Prof.univ.dr. Eftimie Miuţescu

Motto:

Trebuie să știi întâi spre care

port te îndrepți, ca să poți

să prinzi vântul prielnic.

Seneca

Dedicație:

Familiei care m-a sprijinit întotdeauna

Mulțumiri:

Domnului profesor doctor Eftimie Miuțescu,
Doamnei profesor doctor Diana Lungeanu,
Doamnei asistent universitar doctor Mirela Frandeș,
Doamnei doctor Amelia Burlea

CUPRINS

INTRODUCERE 1

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII 7

1. CARCINOGENEZA COLORECTALĂ 7

2 LEZIUNI PRECANCEROASE COLORECTALE 23

3.METODE DE SCREENING ÎN CARCINOMUL COLORECTAL 39

4.ORGANIZAREA SCREENING-ULUI CANCERULUI COLORECTAL 55

II. CONTRIBUŢIA PERSONALĂ 69

1. OBIECTIVE GENERALE 69

2. EVALUAREA COMPLIANŢEI POPULATIEI LA SCREENING-UL BAZAT PE IMUNOTESTELE FECALE 71

2.1. Ipoteze/obiective 71

2.2. Materiale şi metode 71

2.3. Rezultate 72

2.4. Discuţii 76

2.5. Concluzii 79

3 EVALUAREA IMUNOTESTULUI FECAL CA METODĂ DE SCREENING 81

3.1. Ipoteze/obiective 81

3.2. Materiale şi metode 81

3.3. Rezultate 85

3.4. Discuţii 101

3.5. Concluzii 107

4. ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LEZIUNILOR DEPISTATE 109

4.1. Ipoteze/obiective 109

4.2. Materiale şi metode 109

4.3. Rezultate şi discuţii 110

4.5. Concluzii 115

5. EVALUAREA ASOCIERII SIGMOIDOSCOPIE FLEXIBILĂ-IMUNOTEST FECAL 117

5.1. Ipoteze/ obiective 117

5.2. Materiale şi metode 117

5.3. Rezultate 122

5.4. Discuţii 130

5.5. Concluzii 133

III. CONCLUZII GENERALE. CONTRIBUŢII ORIGINALE 133

BIBLIOGRAFIE 137

LISTA DE PUBLICATII 179

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEZĂ

ADN-acid dezoxiribonucleic

ADR *adenoma detection rate*- rata de detecţie a adenoamelor

Apaf 1

CIMP–*CpG island methylation phenotype*- fenotip metilator al insulelor CpG

CI- confidence interval

CpG citozină genomică

EMR- mucosectomie endoscopică

EDS - disecţie endoscopică submucosală

EGFR- *epidermal growth factor receptor* –receptorul factorului epidermal de creştere

FICE - *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy*

FIT - imuno teste fecale

GALT- gut associated lymphoid tissue-ţesutul limfoid asociat intestinului

Gena APC-gena polipozei adenomatoase colonice

Gena DCC –gena cu deleţie în cancerul colorectal

GTP- guanin trifosfat

GSK-3β. glicogen sintetaz-kinaza 3 β

HNPCC - cancerul colonic ereditar nonpolipos

IMC- indicele de masa corporala

MAPK- protein kinaza mitogen activată

MMR- repararea erorilor de împerechere (mismatch repair)

MSI- instabilitatea microsateliţilor

MSI-H -*high mutator phenotype*

MSI-L -*mild mutator phenotype*

MSS - stabilitatea microsateliţilor

MUTYH- mut Y homologa E coli^

NBI - *Narrow Band Imaging* - tehnica de endoscopie în bandă îngustă

NICE- *NBI International Colorectal Endoscopic Classification* –Clasificarea internaţională endoscopică a leziunilor colorectale prin utilizarea tehnicii de endoscopie în bandă ingustă

OMS-Organizaţia Mondială a Sănătăţii

OR- *odds-ratio*

PDR- *polyp detection* rate, rata de detecţie a polipilor

SSP/SSA- polipi (adenoame) sesili seraţi

TNF-*tumor necrosis factor*- factor de necroză tumorală

TGF- *transforming growth factor*

TSA- adenoame serate tradiţionale

INTRODUCERE

Pe plan mondial cancerul colorectal reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, el ocupând locul al treilea în ceea ce privește incidența și locul al patrulea in ceea ce privește mortalitatea. Se estimează că anual apar 1,2 milioane de cazuri noi, iar în 2008 au fost înregistrate 609.000 decese datorate acestei maladii [1].

În Uniunea Europeană cancerul colorectal ocupă locul secund ca incidență și reprezintă a doua cauză de mortalitate prin cancer. Se estimează că în 2008 s-au înregistrat 330 000 de cazuri noi și 149 000 de decese determinate de cancerul colorectal [1].

În statele dezvoltate, cum este cazul Statelor Unite, atât incidența cât și mortalitatea sunt în scădere, atât datorită schimbărilor legate de factorii de risc cum sunt reducerea fumatului, a consumului de carne roșie, creșterea consumului de aspirină cât și datorită introducerii testelor de depistare precoce și a progreselor înregistrate în terapia cancerului [2].

Cercetătorii americani raportează în ultimii ani chiar un „declin dramatic" al incidenței cancerului la adulții cu vârste peste 65 de ani, care este atribuit în cea mai mare parte colonoscopiei - singurul test a cărui utilizare a crescut între 2000 și 2010 la adulții între 50-75 de ani de la 19% la 55% (utilizarea testelor fecale și sigmoidoscopiei este în scădere) [3]. Colonoscopia permite atât depistarea și îndepărtarea leziunilor preneoplazice prevenind astfel apariția cancerului, cât și depistarea cancerului în stadii în care afecțiunea beneficiază de tratament. Testele fecale, deși foarte bune pentru detectarea cancerului, sunt mult mai puțin eficiente în depistarea leziunilor precanceroase [4].

Tendința pe plan mondial, corelată cu creșterea demografică și a duratei de viață precum și cu adoptarea de către populația din regiunile mai puțin dezvoltate ale globului a unui mod de viață de tip occidental, este de creștere a incidenței astfel că se așteaptă pentru următoarele două decenii atingerea unei incidențe de 2,2 milioane de cazuri noi pe an.

De aceea Consiliul European a emis o recomandare de implementare a screening-ului cancerului colorectal în toate statele Uniunii Europene [5].

Se impune și în România accentuarea eforturilor depuse pentru diagnosticarea precoce sistematică prin screening a leziunilor colorectale precanceroase și îndepărtarea

acestora. Beneficiem deja de experienţa multor ţări care au implementat programe de screening ce și-au demonstrat deja eficienţa.

Cancerul colorectal are o serie de caracteristici care facilitează aplicarea unui program de screening. Pe de o parte, evoluția de la epiteliul colonic normal la adenom și carcinom se extinde pe parcursul mai multor ani, ceea ce ne oferă o perioadă suficient de lungă în care, prin utilizarea unor metode de diagnostic, se pot depista leziunile precanceroase. Pe de altă parte este important că dispunem de modalitatea de îndepărtare endoscopică a acestor leziuni preneoplazice ceea ce conduce la prevenirea apariţiei carcinoamelor.

Depistarea adenoamelor și polipectomia sunt în măsură să reducă semnificativ mortalitatea prin cancer colorectal; într-un studiu american mortalitatea a scăzut cu 53% [6]. Chiar și depistarea cancerului la persoanele asimptomatice permite scăderea mortalităţii pentru că, în stadiile precoce afecţiunea este curabilă.

Se consideră că cele mai adecvate leziuni ţintă pentru screening-ul cancerului colorectal sunt neoplaziile avansate - termen care grupează cancerele și adenoamele avansate, adică cele cu dimensiuni de peste 1cm, cele care au o arhitectură viloasă sau cele care prezintă dispazie de grad înalt. Cancerele și adenoamele avansate sunt obiective surogat pentru obiectivul (*endpoint)* principal al screening-ului care este mortalitatea prin cancer colorectal. Depistarea precoce și tratamentul cancerului colorectal se asociază cu o reducere a mortalităţii, dar detectarea adenoamelor și rezecţia lor conduc la reducerea incidenţei și a mortalităţii prin cancer [7,8].

Se consideră că a investi în depistarea leziunilor incipiente prin implementarea unui program eficient de screening economisește o parte importantă din resursele care ar fi cheltuite pentru tratarea pacienţilor aflaţi în stadiile avansate, incurabile ale bolii.

Aceasta teză s-a născut din dorinţa de a evalua posibilităţilor locale reale de implementare a unui program de screening bazat pe teste imunofecale.

Obiectivele urmărite în lucrare au fost următoarele:

- evaluarea complianţei populaţiei la screening-ul bazat pe imunoteste fecale. .
- evaluarea utilizării imunotestului fecal ca metodă de screening prin explorarea colonoscopică a pacienţilor cu rezultate pozitive.
- evaluarea utilităţii imunotestului fecal, ca metodă de screening, prin explorarea colonoscopică la pacienţii cu rezultat negativ la imunotestul fecal.
- evaluarea eficienţei asocierii sigmoidoscopiei flexibile cu imunotestele fecale comparativ cu colonoscopia.

Lucrarea este organizata astfel:

I. PARTEA GENERALA. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În primul capitol sunt trecute în revistă bazele moleculare şi genetice ale bolii ale căror descoperire stă la baza înţelegerii procesului complex care este carcinogeneza colorectală. Principalele căi ale carcinogenezei colorectale sunt calea instabilităţii cromozomiale (care implică mutaţii ale genelor APC, TP53, KRAS, SMAD4) responsabilă de majoritatea tumorilor dezvoltate pe secvenţa adenom-carcinom şi calea instabilităţii microsateliţilor caracterizată prin inactivarea genelor MMR care poate fi moştenită în cancerul ereditar non-polipos sau dobândită. Descifrarea mecanismelor de control ale stadiilor precoce ale bolii vor permite înţelegerea susceptibilităţii individuale la cancer şi a factorilor care iniţiază dezvoltarea tumorilor, a celor care determină progresiunea bolii şi acelor care condiţionează răspunsul sau rezistenţa la tratamentul antitumoral.

Capitolul al doilea este dedicat leziunilor preneoplazice. Adenoamele, al căror rol în carcinogeneză este unanim recunoscut, sunt descrise cu sublinierea caracteristicilor care conferă riscul crescut de transformare malignă al adenoamelor avansate: dimensiunea peste 1cm, arhitectura viloasă şi prezenţa displaziei de grad înalt. Sunt descrise de asemenea şi leziunile serate (adenoamele serate tradiţionale, adenoamele sesil serate şi adenoamele serate cu displazie citologică) care sunt considerate a fi precursorii a 15-20% din cancere. Sunt discutate o serie de condiţii care se asociază cu un risc crescut de cancer colorectal, cum sunt polipozele ereditare, bolile inflamatorii intestinale, acromegalia, ureterosigmoidoanastomoza.

În al treilea capitol sunt trecute în revistă metodele care pot fi folosite în screening-ul colorectal cu descrierea caracteristicilor, a avantajelor şi dezavantajelor fiecăreia. Cele mai utilizate sunt testele fecale, sigmoidoscopiea şi colonoscopia. Colonoscopia reprezintă *gold standard-ul*, ea poate fi utilizată ca metodă primară de screening sau ca metodă de confirmare a diagnosticului după un rezultat pozitiv obţinut la oricare altă metodă de screening. De aceea screening-ul prin colonoscopie se consideră a fi cea mai eficientă formă de prevenţie secundară a cancerului colorectal. Pe de altă parte, cea mai bună metodă de screening este cea care are aderenţa cea mai mare şi de aceea testele noninvazive rămân o opţiune viabilă în screening. Testele fecale au avantajul că sunt non-invazive şi relativ ieftine. Dintre acestea, imunotestele fecale bazate pe anticorpii antiglobină umană asigură o sensibilitate şi o specificitate bună iar faptul că nu impun restricţii alimentare este în măsură să asigure o bună complianţă la screening.

Capitolul patru se referă la modul de organizare al screening-ului care trebuie să parcurgă o serie de etape: identificarea populaţiei ţintă, invitarea persoanelor cărora le este destinat screening-ul, evaluarea performanţelor metodelor de screening şi alegerea metodei sau metodelor ce vor fi utilizate, stabilirea intervalului de timp la care se va repeta screening-ul şi stabilirea atitudinii terapeutice care va fi aplicată ulterior depistării leziunilor.

Pentru identificarea populaţiei ţintă atenţie trebuie acordată criteriilor de excludere din screening cum sunt: prezenţa unor afecţiuni în stadiu terminal, explorări recente (colonoscopie), antecedentele personale de cancer colorectal sau leziuni preneoplazice. De asemenea trebuie depistate persoanele cu antecedente familiale de cancer ereditar care trebuie excluse din screening şi îndrumate spre un program special de supraveghere. Se consideră că este necesară aplicarea screening-ului cancerului colorectal la toate persoanele asimptomatice cu vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani. După această vârstă se pare că beneficiul este mic şi riscurile sunt mai mari şi de aceea se recomandă continuarea infividualizată a screening-ului.

De altfel important este să implementăm un screening - indiferent ce metodă s-ar alege rezultatele sunt mult mai bune decât în absenţa screening-ului. Se consideră că a aplica un screening care utilizează o metodă simplă şi ieftină de tipul testelor fecale este o opţiune mai bună decât a aştepta până când un screening bazat pe gold standard-ul colonoscopie va putea fi aplicat. Există zone în care nu există suficiente resurse pentru a realiza un screening bazat pe colonoscopie.

II. PARTEA ORIGINALĂ. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În această secţiune a lucrării a fost trecută în revistă experienţa noastră la nivelul judeţului Arad in derularea unui screening bazat pe testele imunofecale. Mai mult de atat, cele cinci capitole ale acestei secţiuni au urmarit, fiecare, atingerea unui obiectiv:

Capitolul unu descrie ipotezele de lucru si prezinta schema studiului clinic.

Capitolul doi urmăreşte evaluarea complianţei populaţiei la screening-ul bazat pe imunoteste fecale.

Cele de-al treilea capitol descrie pe larg evaluarea utilizării imunotestului fecal ca metodă de screening prin explorarea colonoscopică a pacienţilor cu rezultate pozitive si negative la imunotestul fecal.

Capitolul patru conţine analiza descriptivă a leziunilor neoplazice avansate depistate în cursul studiului.

Capitolul cinci evalueaza eficienţa asocierii sigmoidoscopiei flexibile cu imunotestele fecale comparativ cu colonoscopia.

Prelucrarea statistică a datelor realizată pentru primele capitole se adresează practicianului obişnuit în timp ce în ultimul capitol este mai complexa fiind destinată persoanelor implicate în organizarea screening-ului.

I. STADIUL CUNOAȘTERII IN DOMENIU

CAPITOLUL 1
CARCINOGENEZA COLORECTALĂ

Carcinogeneza colorectală este un proces multifactorial determinat de interacţiunile între factorii genetici ai gazdei şi o serie de factori de mediu care conduc la apariţia tumorilor. Elucidarea bazelor moleculare care determină susceptibilitatea individuală la boală şi recunoaşterea factorilor care iniţiază tumorigeneza, determină evoluţia bolii şi răspunsul sau rezistenţa la agenţii antitumorali va permite dezvoltarea unor noi metode de diagnostic şi a unor strategii terapeutice adecvate [9].

1.1. Factorii de mediu

Au fost incriminaţi o serie de factori de mediu, acţiunea lor fiind amplu studiată dar atenţie deosebită s-a acordat alimentaţiei, deoarece se presupune că diversele componente ale dietei pot influenţa formarea polipilor sau a cancerelor. Dieta şi stilul de viaţă sunt însă dificil de studiat şi necesită supraveghere pe perioade lungi de timp.

Alcoolul pare să crească riscul de cancer colorectal. Astfel într-o metaanaliză a 22 de studii se arată că riscul de cancer colorectal creşte semnificativ cu consumul de etanol. Riscul este de 1,08 la un consum de 25g/zi, de 1,18 la 50g/zi şi 1,38 la 100g/zi [10,11].

Antioxidanţii cum sunt vitaminele E şi C par să aibă un rol de protecţie pentru dezvoltarea cancerului colorectal [12].

Calciul şi vitamina D par şi ele să acţioneze favorabil, dar pentru confirmare sunt necesare mai multe studii. Dacă în Suedia dieta bogată în lactate şi calciu a fost invers corelată cu dezvoltarea cancerului colorectal [13], alte studii nu au demonstrat acelaşi efect protector. Vitamina D este implicată în creşterea celulară şi în citokinetică ceea ce s-ar putea dovedi relevant pentru carcinogeneza colorectală. Un studiu prospectiv scoţian realizat pe un număr mare de pacienţi cu cancer colorectal rezecat pune în evidenţă faptul că mulţi pacienţi au deficit de vitamina D şi că nivelul scăzut de vitamina D se asociază cu un prognostic nefavorabil, deşi valoarea studiului este limitată de faptul că este realizat într-o ţară nordică cu expunere redusă la soare. [14]. O metaanaliză publicată în 2014 evidenţiază faptul că nivele circulante mai mari ale vitaminei D au fost asociate cu o rată

mai scăzută a mortalităţii la pacienţii cu cancer colorectal [15]. Un alt studiu sugerează că un aport crescut de calciu şi lapte după diagnosticare poate fi asociat cu un risc scăzut de deces la pacienţii cu cancer de colon nonmetastatic. Acelaşi studiu nu evidenţiază însă nici o asociere între mortalitate şi consumul de calciu, de vitamina D sau de lactate anterior diagnosticului [16].

Intr-un studiu publicat în 2015 [17] realizat pe 2259 de persoane anterior dignosticate cu adenoame la care s-au administrat suplimente zilnice de 1000ui vitamina D_3, sau 1200 mg de calciu, sau ambele acestea nu au redus semnificativ riscul de recurenţă al adenoamelor după o perioadă de urmărire de 3 până la 5 ani. Rezultatele ar putea fi explicate după dr Kimmie Ng fie prin absenţa reală a vreunui impact al suplimentelor de vitamină D asupra dezvoltării adenoamelor, fie că dozele şi perioada de administrare nu au fost suficient de mari. Este însă posibil şi ca vitamina D să aibă mai mult un efect preventiv faţă dezvoltarea cancerului colorectal decât faţă de cea a adenoamelor.

Dieta bogată în grăsimi a fost şi ea implicată în dezvoltarea carcinomului colorectal în studii epidemiologice şi la modelele animale, dar consumul scăzut de grăsimi nu şi-a demonstrat eficienţa în reducerea apariţiei adenoamelor şi a carcinoamelor [18,19].

Dacă aportul de acid folic provenit din vegetalele verzi pare să fie important, administrarea suplimentară de acid folic pentru reducerea riscului de cancer, nu poate fi recomandată [20].

Dieta bogată în fructe şi legume nu pare să aibă vreun rol în reducerea riscului de apariţie al adenoamelor sau carcinoamelor [21,22] dar, unele fructe cum sunt citricele, pepenele, fructele de pădure par să aibă un efect protector limitat la colon nu şi la rect şi observat la bărbaţi nu şi la femei[23] .

Usturoiul are un efect protector [24] care poate fi explicat fie prin proprietăţile sale antibacteriene [25], fie prin capacitatea sa de a bloca formarea nitrozaminelor [26]. Utilizarea lui în exces poate însă determina efecte secundare: greţuri, vărsături, diaree, reacţii alergice, hipoglicemie şi el poate interacţiona cu medicamentele antiretrovirale sau cu anticoagulantele.

Consumul de carne roşie se asociază cu un risc crescut de adenoame şi cancer colorectal mai ales în colonul distal, în timp consumul de carne de pasăre şi peşte are fie un efect neutru, fie protectiv [27,28]. In octombrie 2015 la International Agency for Research on Cancer un grup de experţi [29] a clasificat consumul de carne roşie ca „probabil carcinogenic pentru om” considerând că există o asociere pozitivă între consumul de carne

roşie şi cancerul colorectal. Datele despre asocierea dintre consumul de carne roşie şi cancerul colorectal sunt furnizate de 14 studii de cohortă dintre care în jumătate corelaţia este pozitivă [13,27,30].

Consumul de carne procesată (conservarea, afumarea pot determina apariţia unor compuşi carcinogenici) a fost considerat „carcinogenic pentru om" existând suficiente dovezi referitoare la cancerul colorectal. În 12 din 18 studii de cohortă care au studiat corelaţia între cancerul colorectal şi consumul de carne procesată corelaţia a fost pozitivă [30-34]. Într-o metaanaliză a 10 studii de cohortă s-a raportat o relaţie statistic semnificativă cu o creştere de 17% pentru fiecare 100g/zi de carne roşie şi o creştere de 18% pentru fiecare 50g/zi de carne procesată [35].

Există o serie de dovezi că şi microflora colonică este implicată în dezvoltarea carcinoamelor colorectale [36]. Între flora enterică, epiteliul intestinal şi ţesutul limfoid asociat intestinului (GALT- *gut associated lymphoid tissue*) se stabileşte un echilibru delicat. Perturbarea acestui echilibru poate conduce la apariţia unor boli gastrointestinale printre care şi cancerul [37]. Probioticele menţin această balanţă. Unele studii descriu o corelaţie inversă între consumul de iaurt şi scăderea incidenţei cancerului colorectal.

Rolul protector al aportului de magneziu, seleniu, vitamina B6, B12 nu este demonstrat cu certitudine.

Obezitatea pare să aibă un efect direct asupra creşterii riscului de a dezvolta cancer colorectal. Se pare că orice creştere a IMC (indicele de masa corporala) cu 2kg/m^2 creşte riscul de cancer colorectal cu 7%. Persoanele cu IMC ce depăşeşte 30kg/m^2 au un risc de 40% mai mare de a dezvolta cancer colorectal comparativ cu persoanele cu IMC sub 25kg/m^2. Riscul este mai mare pentru bărbaţii obezi decât pentru femei [38].

Există date care sugerează că o activitate fizică susţinută poate reduce riscul de cancer colonic [39].

1.2. Factorii genetici

În ultimele decenii s-au înregistrat progrese semnificative în biologia moleculară care au facilitat o înţelegere tot mai aprofundată a factorilor genetici implicaţi în carcinogeneza colorectală .

În prezent cancerul colorectal nu mai este considerat o singură boală, ci mai degrabă un complex heterogen de afecţiuni. Cercetările ultimilor ani au demonstrat că procesul

decurge pe mai multe căi, ceea ce determină existenţa mai multor subtipuri de cancer cu caracteristici moleculare, histologice şi clinice diferite.

Carcinogeneza este consecinţa perturbărilor care afectează mecanismele de reglare a creşterii celulare normale, alterând proliferarea celulară, diferenţierea celulară, îmbătrânirea celulară şi moartea celulară programată [40].

Proliferarea celulară se desfăşoară de a lungul ciclului celular. În cursul fazei S are loc sinteza ADN-ului (acidul dezoxiribonucleic), după care urmează perioada postsintetică G2, apoi celula intră în faza M de mitoză, care este urmată de perioada presintetică G1, după care sinteza de ADN se reia. Opţiunea de a trece în faza de replicare a ADN-ului şi de diviziune celulară se realizează în decursul fazei G1, în aşa numitul punct R de declanşare/restricţie care permite continuarea diviziunii, sau în unele cazuri dirijează intrarea celulei într-o fază de repaus G0, din care ulterior celula poate reintra în ciclul de diviziune [40]. Reglarea ciclului celular se face prin intermediul unor cicline sau kinaze ciclin-dependente care acţionează mai ales la tranziţia din faza G1 în faza S şi din G2 în M. Ciclinele formează complexe cu câte o kinază ciclin-dependentă care fosforilează anumite proteine cheie, modulând astfel progresiunea prin ciclul celular.

Epiteliul colonic este unistratificat, fiind alcătuit din celule specializate care formează nişte invaginaţii numite cripte. În mod normal proliferarea se desfăşoară exclusiv la baza criptei, unde există câteva celule stem din care se formează cele 4 tipuri de celule intestinale (celulele columnare absorbante, celulele caliciforme care secretă mucusul, celulele neuroepiteliale şi celulele Paneth). Epiteliul colonic este un sistem dinamic: celulele stem localizate la baza criptelor epiteliale sunt o sursă constantă de celule care pe măsură ce se diferenţiază migrează spre suprafaţa criptelor colonice [41]. Ajunse la suprafaţă ele se elimină în lumen datorită apoptozei sau se exfoliază mecanic [42] astfel că epiteliul colonic se reînoieşte la fiecare 5-7 zile. Celulele epiteliale sunt constant supuse unui mediu intraluminal cu potenţial toxic ridicat – de aceea acest *clearance* mucosal rapid este un mecanism de protecţie împotriva transformării maligne. Cele mai multe tumori colorectale sunt cauzate de leziuni genetice apărute la nivelul unei singure celule, deşi nu s-a putut stabili exact dacă celulele afectate sunt celule stem, celule care migrează sau celulele de la suprafaţa criptelor [43-45]. Această celulă capătă un avantaj de creştere faţă de celulele din jur, şi prin proliferare clonală modulată de stimularea creşterii şi de sustragerea de la apoptoză, poate conduce la apariţia carcinomului. Dacă în etapa iniţială proliferarea este potenţial reversibilă, pe măsură ce procesul evoluează, devine ireversibil. Proliferarea devine independentă de prezenţa stimulilor de creştere şi rezistentă la

inhibitorii creşterii şi la apoptoză ceea ce duce în final la dobândirea unui potenţial replicativ nelimitat. Aceste celule devin capabile să invadeze ţesuturile din jur şi să metastazeze la distanţă.

Celulele normale au un potenţial replicativ limitat şi la un moment dat apare **îmbătrânirea** lor [46]. La capetele cromozomilor există nişte secvenţe repetitive de ADN numite telomeri care reglează stabilitatea cromozomială. Cu fiecare diviziune telomerii se scurtează şi atunci când ei ating o dimensiune critică se instalează îmbătrânirea celulară. În schimb, celulele maligne pot să-şi menţină lungimea telomerilor şi ca atare îşi păstrează un potenţial replicativ nelimitat [47].

Apoptoza sau moartea celulară programată este esenţială pentru a contrabalansa proliferarea celulară. De aceea alterarea mecanismelor ei normale are un rol esenţial în carcinogeneză. În cursul apoptozei apar o serie de modificări cum sunt compactarea cromatinei, condensarea citoplasmei care sunt urmate de fragmentarea nucleului. Biochimic în această fază apare clivarea ADN-ului dublu catenar cu apariţia de fragmente de ADN [40]. Apoptoza poate fi declanşată fie prin intermediul unor receptori legaţi de membrana celulară, cum sunt receptorii TNF, fie prin activarea TP53 de către o serie de factori de mediu (radiaţii ionizante, hipoxie etc). Se produce o deteriorare mitocondrială cu eliberare de citocrom c care formează împreună cu capsaza 9 şi Apaf 1 un complex care activează cascada capsazelor conducând în final la moarte celulară [40].

Transformarea epiteliului colonic normal în neoplasm este un proces care evoluează în trepte fiind declanşat şi controlat de multiple alterări genetice care survin secvenţial. Genele care suferă alterări în oncogeneză aparţin următoarelor categorii: **oncogene**- cele care promovează în mod activ creşterea, **gene de supresie tumorală** ale căror produşi reduc creşterea şi proliferarea şi **gene reparatoare ale ADN-ului** care facilitează apariţia mutaţiilor altor gene şi promovează instabilitatea genetică. **Oncogenele** rezultă prin activarea protooncogenelor, care, în mod normal, sunt reprimate la adult; ele determină producerea unor cantităţi mari de oncoproteine (factori de creştere, receptori, proteine de semnalizare intracelulară, factori de transcripţie, reglatori ai ciclului celular şi ai apoptozei, proteine de remodelare a cromatinei), implicate în diferite puncte ale căilor de transducţie a semnalelor mitogene, care determină o proliferare celulară crescută şi împreună cu alte mutaţii conduc la apariţia cancerului.

Fiecare etapă a carcinogenezei se caracterizează prin apariţia de noi mutaţii care conduc la o alterare progresivă a replicării ADN-ului şi la o proliferare accelerată a colonocitelor, iar în final vor determina transformarea malignă.

Se consideră că tumorile se dezvoltă în momentul în care oncogenele şi genele de supresie tumorală suferă multiple alterări [48]. În mod normal rata apariţiei mutaţiilor este destul de redusă, ceea ce nu permite acumularea lor într-un număr suficient de mare, aşa cum se întâmplă în celulele canceroase. Acumularea progresivă a numeroaselor mutaţii determină evoluţia de la epiteliul colonic normal la adenom şi în final la carcinom. Pentru ca într-o celulă care are o durată limitată de viaţă să fie posibilă achiziţia multiplă de modificări genetice este necesară prezenţa unui factor adiţional care conferă un avantaj biologic. Acest factor adiţional se numeşte instabilitate genetică - fiind considerată o condiţie premergătoare esenţială în evoluţia neoplaziei. Instabilitatea genetică creează un status permisiv în care o celulă achiziţionează suficiente mutaţii pentru a se transforma într-o celulă tumorală [49,50]. De asemenea ea implică pierderea mecanismelor de menţinerii a fidelităţii genomului în decursul diviziunii celulare şi pierderea capacităţii de declanşare a apoptozei atunci când se acumulează alterări genetice [51].

Există mai multe tipuri de instabilitate genetică implicate în carcinogeneza colorectală, cele mai importante fiind instabilitatea cromozomială (responsabilă de calea clasică, numită şi canonică sau supresoare) şi instabilitatea microsateliţilor (MSI) (responsabilă de calea serată mutatoare) şi instabilitatea legată de fenotipul metilator al insulelor CpG [9,52].

Instabilitatea cromozomială este implicată în majoritatea cancerelor colorectale fiind caracterizată prin apariţia unor modificări numerice şi structurale ale cromozomilor (inversiuni, deleţii, duplicaţii, translocaţii) care determină aneuploidia [52] Instabilitatea cromozomială poate furniza celulelor canceroase un avantaj suplimentar de creştere, accelerând rata de pierdere a heterozigoţiei la nivelul locusurilor de supresie tumorală sau amplificând regiunile care conţin oncogene. De asemenea instabilitatea cromozomială poate să reprezinte un mecanism prin care celulele canceroase îşi reglează caracteristicile după modificările factorilor de mediu – mecanism ce poate explica în unele cazuri eşecul terapiei. Aproximativ 90% din carcinoamele colorectale prezintă aberaţii cromozomiale, unele jucând roluri cheie în iniţierea şi progresia carcinogenezei cum sunt pierderea cromozomului 18, dobândirea unui cromozom 7 suplimentar sau rearanjări structurale la nivel 1p sau 17p [49]. Se pare că instabilitatea microsateliţilor şi instabilitatea cromozomială se exclud reciproc [52]. Totuşi s-a pus în evidenţă un subgrup de carcinoame colorectale cu stabilitate cromozomială aparentă şi cu microsateliţi stabili [53].

Calea instabilităţii cromozomiale este responsabilă de secvenţa adenom-carcinom, fiind un proces prin care epiteliul normal progresează trecând prin mai multe etape spre carcinom.

Primele manifestări care apar la nivel epitelial sunt reprezentate de criptele focale aberante, care sunt leziuni mici displazice. Se descriu de asemenea criptele focale cu depleţie de mucină care sunt nişte leziuni displazice fără producţie de mucină şi probabil reprezintă o leziune mai avansată în carcinogeneza colorectală. Pe măsură ce proliferarea celulară depăşeşte degradarea, apar acumulări de celule care formează mici protruziuni la nivelul lumenului intestinal care reprezintă tumori benigne (polipi). În evoluţie, la nivelul adenoamelor pot să apară un număr tot mai mare de celule nediferenţiate cu pleomorfism marcat, cu o creştere dezorganizată şi care ulterior capătă abilitatea de a infiltra ţesuturile din jur şi de a migra la distanţă conducând la apariţia metastazelor [54].

Acest proces se desfăşoară în trepte, fiind declanşat de acumularea de multiple mutaţii la nivelul ADN-ului din colonocite [55]. Mutaţiile se clasifică în mutaţii asociate cu câştigarea unor funcţii prin activarea unor gene, mutaţii asociate cu pierderea unor funcţii determinate de inactivarea supresorilor tumorali şi alterări epigenetice cum este metilarea ADN-ului.

Genele *gatekeepers* („paznic") reglează direct creşterea inhibând proliferarea sau promovând moartea celulară. Genele *caretaker* („îngrijitor") răspund de stabilitatea genetic, iar atunci când funcţia lor este afectată rata de apariţie a mutaţiilor creşte şi la un moment dat o genă *gatekeeper* devine mutantă la nivelul ambelor alele ceea ce se soldează cu accelerarea iniţierii [56].

Evenimentul genetic care apare primul, fiind implicat în iniţierea secvenţei adenom-carcinom, este mutaţia bialelică la nivelul **genei APC** (gena polipozei adenomatoase colonice) localizate pe cromozomul 5q21 [40]. Mutaţiile genei APC au fost iniţial descrise la bolnavii cu polipoză adenomatoasă familială, ulterior fiind descifrat şi rolul lor în cancerele colorectale sporadice. Gena APC constă din 15 exoni care codează o proteină de 312 kDa. Cel de-al cincisprezecelea exon este afectat de cele mai multe mutaţii, majoritatea constând în apariţia prematură a unui codon stop ceea ce determină sinteza unor proteine modificate [40,57]. Gena APC reglează calea de semnalizare Wnt (Wnt sunt factori de creştere care stimulează proliferarea celulară şi migraţia). Oncoproteina β-catenină este proteina semnalizatoare principală a căii Wnt. Gena APC este cea care iniţiază în mod normal degradarea β- cateninei fiind de aceea considerată ca o genă de supresie tumorală [58] – o genă *gatekeeper* a cărei mutaţie declanşează carcinogeneza. Calea de semnalizare

Wnt are rol important în reglarea proliferării celulelor din epiteliul colonic şi în carcinogeneză, activarea ei stimulează proliferarea celulară şi inhibă apoptoza. În absenţa unui semnal Wnt, β-catenina formează un complex citoplasmic cu APC, axina şi glicogen sintetaz-kinaza 3 β (GSK-3β) [57]. Acest complex fosforilează β-catenina şi favorizează degradarea ei pe calea proteazomală ubiquitin-mediată. O activare a semnalizării pe calea Wnt face ca β-catenina să nu se asocieze complexului de distrugere, să nu se degradeze şi să se acumuleze în citoplasmă, iar excesul să treacă în nucleu. Aceasta se leagă de factorul de transcripţie TCF-4 şi activează o serie de gene ţintă favorizând proliferarea celulară. Mutaţia genei APC face ca această cale să fie permanent stimulată, ceea ce conduce la apariţia unui complex defectiv incapabil să fosforileze β-catenina determinând acumularea persistentă de β-catenină în nucleu, unde stimulează transcripţia genelor care promovează proliferarea celulară [40]. Există şi unele cancere colorectale sporadice cu genă APC intactă în care apar mutaţii oncogenice ale β-cateninei care o fac rezistentă la degradarea proteolitică declanşată de APC [9].

APC are însă şi alte roluri independente de calea Wnt, de exemplu ea este implicată în stabilitatea citoscheletului [59] ceea ce-i conferă un rol în reglarea migraţiei celulare [60]. De asemenea APC este implicată în mitoză la nivelul kinetocorilor, promovând alinierea cromozomială corectă [61] şi la nivelul centrozomilor unde poate influenţa duplicarea centrozomilor. Se pare că celulele cu deficit de APC nu sunt capabile să depisteze anomaliile cromozomiale în cursul anafazei, în consecinţă apare o reglare deficitară a mitozei, ceea ce conduce la instabilitate cromozomială. Inactivarea genei APC determină diminuarea adeziunii celulare promovând şi prin acest mecanism tumorigeneza[62,63].

Gena APC este deci implicată în carcinogeneză la mai multe nivele. Mutaţia APC este deja prezentă în stadiul de cripte focale aberante, ea face ca gena să-şi piardă funcţia normală şi conduce la instabilitate cromozomială, care poate fi deja detectată în leziunile premaligne, cum sunt adenoamele, sub forma trisomiei cromozomului 7 [64-66].

Mutaţia germinală a genei APC conduce la apariţia polipozei familiale, afecţiune caracterizată prin apariţia a sute sau mii de polipi adenomatoşi. Boala poate fi considerată ca un model de iniţiere accelerată a tumorigenezei – riscul de cancer la 40 de ani este de aproape 100% .

Mutaţia APC este prezentă la 80% din adenoame şi se însoţeşte de mutaţia oncogenei Ras la 40%-50% din adenoamele care progresează spre boală invazivă [58].

Activarea *oncogenei* **K-Ras** pare să fie al doilea pas în carcinogeneză, fiind implicată nu în inițierea procesului, ci în creșterea adenoamelor. Depistarea mutației acestei gene a fost primul pas făcut în descifrarea carcinogenezei colonice de către Forrester și colaboratorii în 1987. Proto-oncogenele Ras aparțin unor GTP-aze implicate în numeroase procese celulare. K-Ras este o proto-oncogenă localizată pe 12p12.1 care codează o proteină de 21 kDa care se leagă de guanină, activându-se (63). Această proteină activează mai multe căi de semnalizare dintre care cea a protein kinazei mitogen activate (MAPK).

Mutațiile oncogenice ale genei K-Ras interferă cu activitatea GTP-azică pentru că afectează codonii 12-13, 59-61 implicați în activitatea acesteia, conducând la activarea căilor de semnalizare Ras/Raf/MEK/ERK. Activarea acestor căi determină transmiterea, de la receptorii de suprafață la nucleu, a semnalelor de activarea transcriptională a unor gene țintă implicate în proliferarea celulară și inhibiția apoptozei cum sunt cele ale kinazelor ciclin dependente, ciclinelor și Bcl-2 [49,67].

Mutațiile K-Ras promovează creșterea la nivelul epiteliului colonic (prin calea MEK de semnalizare) și determină supresia diferențierii celulare în carcinoamele colorectale APC-mutante. Mutațiile K-Ras au fost depistate în 13% din adenoamele mici tubulare, în 42% din adenoamele mari, 57% din adenoamele cu cancer sau după alte studii la 58% din adenoamele peste 1cm și la 9% din cele sub 1cm [48,68].

Gena responsabilă de trecerea de la adenom la carcinom este gena **TP53** considerată a fi gena *gatekeeper* pentru această etapă de tranziție. Gena TP53 este localizată pe cromozomul 17p13.1. fiind cea care codează proteina p53, o fosfoproteină nucleară care este un factor transcripțional activat de ADN-ul alterat sau de stress-ul oncogenic [57]. Gena TP53 joacă un rol cheie în ciclul celular –în prezența ADN-ului alterat nivelul proteinei p53 crește în celulă și progresiunea în ciclul celular este stopată între faza G1 și S (*G1/S arrest*). În această situație fie celula reușește să repare alterările, fie survine apoptoza. În cazul în care gena TP53 este inactivată ADN-ul mutant se poate replica ciclul celular nefiind perturbat. Mutații punctiforme ale genei p53 apar în 50 până la 70% din cazurile de cancer colonic sporadic, gena fiind considerată un veritabil gardian al genomului. După Worthley, anomaliile p53 apar cu frecvență tot mai mare pe măsură ce leziunea progresează. Alterările p53 pot fi detectate imunohistochimic, ele apar la 4%-26% din adenoame, la 50 din adenoamele cu focare invazive, și la 50%-75% din carcinoamele colorectale [69,70].

În progresiunea transformării maligne pasul următor constă din pierderea unei părți din brațul lung al cromozomului 18. Inițial, s-a considerat că afectată este așa numita

gena **DCC** (cu deleţie în cancerul colorectal) care este localizată la 18q21.1 şi este recunoscută ca o genă de supresie tumorală [57]

Aproximativ 70% din cancerele colorectale prezintă pierderi alelice ale *DCC* [71], unele cancere au mutaţii somatice ale acestor gene iar expresia lor este redusă în ţesuturile canceroase colorectale şi în liniile celulare. Proteina DCC este un receptor transmembranar şi are rol în semnalizarea intracelulară. Chen *et col*[72] au demonstrat că tipul sălbatic de DCC dar nu şi mutantul, induc apoptoza şi activează caspaza-3, şi că expresia DCC induce o blocare rapidă a ciclului celular la G2/M în unele linii celulare. A fost demonstrată şi implicarea DCC în organizarea actinei şi în motilitatea celulară. De asemenea în cancerul colorectal apar mutaţii ale genelor SMAD2 şi SMAD4 care sunt localizate în aceeaşi regiune (proteinele Smad sunt mediatori intracelulari care reacţionează la semnalele TGF- β care este o cale importantă de supresie tumorală) [57]

Mutaţiile **SMAD4** apar cu frecvenţă crescută în stadiile mai avansate ale progresiunii carcinogenezei fiind absente, dar prezente în 10% din carcinoamele intramucoase, în 7% din carcinoamele invazive, în 35% din carcinoamele metastazate [73].

Este interesant de remarcat că în cursul diseminării metastatice a maladiei canceroase nu apar alte mutaţii. Se poate deduce de aici că metastazarea se petrece rapid astfel încât între apariţia mutaţiei finale din cancer şi metastazare trec mai puţin de 24 de luni [74,9].

Cea de **a doua cale** prin care se desfăşoară carcinomatoza colorectală este cea în care leziunile serate sunt cele care joacă rolul de leziuni preneoplazice. Faptul că leziunile serate constituie un grup heterogen sugerează existenţa mai multor variante ale acestei căi, deşi există şi ipoteza că aceste leziuni, care au un potenţial malign diferit, evoluează din una în alta. Având în vedere că alterările apărute precoce în leziunile serate sunt mutaţiile BRAF şi KRAS, care par să se excludă reciproc în cancerele colorectale, se consideră că este posibilă existenţa a 2 căi serate separate care se suprapun totuşi într-o oarecare măsură [75, 76]. De asemenea, în sprijinul acestei ipoteze vine faptul că mutaţiile KRAS apar la leziunile rectale cu aspect polipoid cum sunt adenoamele serate tradiţionale iar mutaţiile BRAF apar mai frecvent la polipii sesil seraţi care au un aspect de leziune plată localizată proximal.

Un subgrup reprezentând aproximativ 15-20% din cancerele colorectale colorectale [77] prezintă inactivarea genelor implicate în repararea erorilor de împerechere ale bazelor din ADN (MMR-*mismatch repair genes*). Alterarea funcţiei de reparare a genelor este uşor de recunoscut pentru că se asociază cu epifenomenul de

instabilitate a microsateliţilor. Microsateliţii sunt secvenţe alcătuite din 1- 6 nucleotide care se repetă la anumite intervale la nivelul genomului. Microsateliţii sunt mai frecvent afectaţi de mutaţii decât alte regiuni pentru că aici ADN-polimeraza se blochează, ceea ce determină apariţia la nivelul noii catenei ADN a unor defecte (se pierd sau se câştigă unităţi). Dacă proteinele MMR sunt funcţionale, erorile apărute în secvenţele microsateliţilor sunt reparate dar atunci când genele MMR sunt inactivate se acumulează miile de mutaţii caracteristice acestei căi carcinogenetice [78-80]

Sistemul MMR este alcătuit din cel puţin 7 gene: *hMLH1*, *hMLH3*, *hMSH2*, *hMSH3, hMSH6, hPMS1* şi *hPMS2* [81] *.* Mutaţiile germinale sau modificările epigenetice ale *hMLH1* (atenuarea determinată prin metilare) şi *hMSH2* sunt cele mai frecvent întâlnite în cancerele sporadice şi în Sindromul Lynch şi ele par a se asocia cu inactivarea completă a MMR. Mutaţiile *hMSH6* sunt mai rar întâlnite.

În 1998 tumorile de tip MSI-H (*high mutator phenotype*) au fost clasificate utilizind nişte criterii stabilite prin consens internaţional [82]. Au fost stabilite 5 secvenţe de microsateliţi două fiind alcătuite din repetări mononucleotidice (*BAT26* and *A4725*) şi trei din repetări dinucleotidice (*D5S346*, *D2S123,* and *D17S250*). Tumorile MSI-H (*high*) sunt prin definiţie cele care prezintă instabilitate la 2 sau mai mulţi markeri, iar tumorile tip MSI-L (*mild mutator phenotype*) sunt cele care au instabilitate la un singur marker. Conceptul de stabilitate a microsateliţilor (MSS) se referă la absenţa instabilităţii care să afecteze aceşti 5 markeri, prin instabilitate înţelegându-se o schimbare de orice dimensiune fie datorată unei inserţii sau deleţii a unităţilor repetitive la nivelul unui microsatelit într-o tumoră comparativ cu ţesutul normal. Nu toţi cercetătorii definesc la fel MSI-L *(low mutator phenotype)*. Se consideră că anumiţi markeri mononucleotidici cum sunt BAT26 şi BAT40 sunt relativ specifici pentru cancerele MSI-H [83] iar MYCL este folosit pentru a defini tumorile MSI-L. Tumorile MSI-L a căror existenţă este negată de unii autori au fost considerate de alţii a fi intermediare între tumorile MSI-H şi tumorile cu stabilitatea microsateliţilor fiind întâlnite în aproximativ 8%, din cancerele colorectale [84-86].

Pentru depistarea microsateliţilor se poate utiliza *polymerase chain reaction* sau imunohistochimia (pe fragmentul tumoral se aplică anticorpi pentru proteinele majore ale genelor MMR).

Instabilitatea microsateliţilor nu se însoţeşte de anomalii citogenetice importante şi nu apar aneuploidii [87]. De asemenea rareori prezintă mutaţii ale genelor din calea canonică (APC, KRAS, TP53) (30). Sunt afectate în schimb TGFβRII, IGF2R, BAX, MSH3,

MSH6, caspaza 5, APC, β-catenina, Tcf-4, axin, MMP-3,E2F-4, BCL-10, cdx-2 şi hRAD50.] [77,88-101]

Mecanismele moleculare care determină MSI-H diferă în cancerele sporadice unde declanşatoare sunt atenuarea (*silencing)* prin hipermetilarea hMLH, faţă de Sindromul Lynch (cancerul colonic ereditar nonpolipos - HNPCC) responsabil de 2-4% din totalul cancerelor colorectale unde pacienţii moştenesc o mutaţie germinală în oricare din genele MMR: *MSH2/Epcam*,*MLH1*, *MSH6* sau *PMS2*, ceea ce poate cauza MSI [97,102-104].

Deşi majoritatea caracteristicilor moleculare sunt similare au fost descrise tipuri diferite ale mutaţiei K-Ras în funcţie de metilarea *hMLH1* şi de defectele germinale ale MMR, iar mutaţia *BRAF* este mai frecvent asociată cancerelor sporadice decât sindromului Lynch [105-107].

La pacienţii cu sindrom Lynch, prezenţa defectele germinale ale MMR (în principal *MLH1* and *MSH2*) se asociază un risc de 80% de a dezvolta cancer colorectal [77,108-112]. De asemenea acesti pacienţi pot dezvolta tumori de endometru, ovar, stomac, tract urinar, intestin subţire, căi biliare, pancreas, creier sau piele. Pierderea funcţiei de MMR la pacienţii cu sindrom Lynch apare nu numai datorită mutaţiei germinale a genei MMR ci şi datorită inactivării somatice a alelei sălbatice parentale. Instabilitatea genomică astfel apărută accelerează foarte mult dezvoltarea cancerului la pacienţii cu sindrom Lynch — au fost descoperite cancere care au apărut la 36 de luni după o colonoscopie normală [113]
Din această cauza se recomandă colonoscopii anuale la purtătorii unor astfel de mutaţii şi chiar colectomia profilactică trebuie luată în considerare.

Mutaţiile germinale ale genei MSH6 (o altă genă MMR), atenuează predispoziţia spre cancerul colorectal [113-116].

Inactivarea somatică a genelor MMR apare la aproximativ 15% din pacienţii cu cancer colorectal nonfamilial unde punerea în repaus bialeleică a regiunii promotoare a genei MLH1 prin metilare inactivează mecanismele reparatorii. [117-119]

Se pare că tumorile MSI-H au anumite caracteristici clinice şi histopatologice distincte. Ele sunt tumori care apar mai frecvent la femei şi afecteză predominant colonul proximal [120,121]. De asemenea aceste cancere prezintă de obicei invazie mai în profunzime dar per total au o stadializare mai joasă. Ele se asociază cu prezenţa unui infiltrat limfocitar local şi frecvenţă scăzută a metastazelor la distanţă [122-124].

Greenson şi col [123] au dezvoltat un model histologic care permite încadrarea tumorilor de tip MSI pe baza unor date histologice (diferenţiere mucinoasă, prezenţa infiltratului limfocitar şi a necrozei cu detritusuri *(dirty necrosis)*.

Se pare că tumorile MSI-H atât cele sporadice cât şi cele moştenite au prognostic mai bun decât tumorile de tip MSI-L sau cu stabilitatea microsateliţilor (120,125-130] mai ales în stadiile II şi III. De asemenea s-a demonstrat că pacienţii cu tumori de tip MSI-H nu au înregistrat beneficii de supravieţuire în urma tratamentului cu 5-florouracil care trebuie evitat la aceşti bolnavi [130]

O altă variantă a căii serate are ca precursori probabili polipii hiperplastici microveziculari, polipii sesili seraţi, adenoamele serate mixte şi implică dobândirea mutaţiei BRAF asociată cu **fenotipul metilant al insulelor de citozină genomică CpG** (CIMP-H) care este responsabil de instabilitatea microsateliţilor legată de inactivarea promotorului hMLH1 fără să se asocieze însă cu defecte ale genelor MMR [76,77,131]. Fenomenul numit fenotip metilant al insulelor CpG (CIMP sau CIMP-*high*) se referă la locusurile care sunt metilate aberant în cancerul colorectal [131]. Fenomenul apare la aproximativ 15% din cancerele colorectale fiind prezent la toate tumorile care prezintă metilarea aberantă a MLH1.

Metilarea ADN-ului se poate realiza prin adiţia unei grupări metil la citozină - ceea ce nu alterează secvenţa ADN de bază, fiind considerată de aceea ca o modificare epigenetică nu ca una genetică. Fragmentele de ADN care conţin mai multă citozină şi guanină (insulele CpG) devin metilate, ceea ce constituie un mecanism de reglare a genelor. Apare o metilare inadecvată a unor promotori tumorali care întrerup transcrierea genelor iar în cazul în care este afectată transcrierea unei gene de supresie tumorală se poate dezvolta cancerul. Promotorii metilaţi ai genelor MGMT, EVL, HLTF, SFRP2, SLC5A8 şi MINT1 apar în etapele de iniţiere ale carcinogenezei, iar hipermetilarea promotorului hMLH1 corespunde dezvoltării unor adenoame serate [50].

Tumorile CIMP-*high* formează un grup distinct - ele sunt considerate a avea un profil distinct clinic, histopatologic, şi molecular: este vorba de tumori care afectează predominant sexul feminin, sunt slab diferenţiate, sunt localizate în colonul proximal prezintă MSI, mutaţia *BRAF* şi au o slabă reprezentare a mutaţiei TP53 [132-134].

O altă modalitate de metilare aberantă afectează exonul 1 al genei care codează vimentina. Acest locus nu are expresie în mucoasa colonică normală este aberant metilat în 53-83% din pacienţii cu cancer colorectal independent de statusul CIMP [135,136].

O cale pe care evoluează mai rar carcinogeneza serată implică mutaţia KRAS şi determină cancere cu stabilitatea microsateliţilor şi fenotip CIMP- *low* (sau CIMP2) definit de un nivel intermediar de metilare aberanta în CIMP care se presupune că este responsabil de 30% din cazurile de CIMP [137]. Ea porneşte probabil de la adenoamelele

serate tradiţionale şi de la polipii hiperplazici cu celule caliciforme goblet, leziuni localizate mai ales distal [138]. Varianta CIMP-*low* se asociază cu mutaţia KRAS şi cu sexul masculin, iar CIMP-0 (CIMP-negativ) se asociază cu tipul sălbatic BRAF/KRAS [139].

O altă cale ce pare implicată în carcinogeneza colorectală este legată de inactivarea unei gene reparatoare**, *mutY homologue*** (*MUTYH* numită uneori *MYH*) care excizează 8-oxoguanina (produs de degradare oxidativă al guaninei). Persoanele care prezintă mutaţii germinale la ambele alele *MYH* dezvoltă o polipoză care are un risc de 100% de a dezvolta cancer până la vârsta de 60 de ani. Se descriu tot mai mulţi purtători ai acestei mutaţii - se consideră că ea afectează o treime din persoanele care au mai mult de 15 adenoame. Diagnosticul genetic se bazează pe depistarea a două mutaţii Y165C and G382D [137,140,118].

În 2007 Jass şi colaboratorii au propus un sistem de clasificare moleculară extensivă în care cele 5 grupe de CRC sunt definite în funcţie de statusul MSI (MSI *high* sau MSI-H; MSI *low* sau MSI-L; MSI stabil sau MSS) şi CIMP (CIMP-*high*, CIMP-*low* şi CIMP-negativ) în relaţie cu caracteristicile clinice şi patologice: tipul1 (CIMP-*high*/mutaţiile MSI-H/BRAF), tipul 2 (CIMP-*high*/MSI-L sau mutaţiile MSS/BRAF), tipul 3 (CIMP-*low*/MSS sau mutaţiile MSI-L/KRAS), tipul 4 (CIMP-neg/MSS) şi tipul 5 sau Sindromul Lynch (CIMP-neg/MSI-H). Se consideră că leziunile serate sunt precursoare ale tipurilor 1 şi 2 de cancer în timp ce tipurile 4 şi 5 evoluează pe secvenţa clasică adenom carcinom iar tipul 3 poate proveni din orice tip de polip. Tipurile 1,4 de cancer nu prea se suprapun cu celelalte căi dar tipurile 2,3,5 combină aspectele moleculare ale tipurilor 1 şi 4 [141].

Pentru clinician importanţa descifrării acestor mecanisme este legată pe de o parte de dezvoltarea unor tehnici noi de diagnostic pe de altă parte de elaborarea unor noi abordări terapeutice. Astfel, studiile la nivel molecular ale carcinogenezei colorectale au furnizat elemente pentru testarea genetică a persoanelor cu risc înalt. De asemenea înţelegerea acestor mecanisme va permite în viitor ameliorarea testelor care depistează mutaţiile în ADN-ului fecal . Pentru testare trebuie folosit un set de markeri genetici pentru că nu există o mutaţie care să fie prezentă la toate tumorile. Sunt în studiu metode de depistare a mutaţiilor în sânge. Detectarea fragmentelor APC în sângele periferic pare să demonstreze că numărul fragmentelor cu mutaţii creşte pe măsură ce boala este mai avansată. 60% din cancerele detectate astfel au fost în stadii precoce însă metoda are dezavantajul că nu depistează adenoamele [142].

Descifrarea mecanismelor moleculare poate sugera markeri surogat care pot fi utili atunci când alterările moleculare prezente la un pacient sunt dificil de testat. Astfel, de

exemplu determinarea imunochimică a p53 este un marker surogat pentru mutaţia p53 [143]. Testarea markerilor MSI (fie a celor 5 markeri recomandaţi de National Cancer Institute fie a unui panel mai extins alcătuit din 10 markeri) constituie un bun marker surogat pentru evaluarea globală a MSI [102].

Mutaţiile care apar cel mai frecvent pot constitui ţinta pentru o serie de medicamente noi, iar căile de semnalizare perturbate de aceste mutaţii pot fi şi ele atacate prin noi terapii. Se consideră în prezent că este necesară individualizarea tratamentului la pacienţii cu cancer colorectal.

Se consideră în prezent că aproximativ 55% din cancerele metastazate au mutaţii RAS. În 2012 FDA a aprobat utilizarea kit-ului KRAS RGQ PCR pentru determinarea mutaţiei KRAS la pacienţii cu cancer colorectal metastatic. La aceşti pacienţii tratamentul cu anticorpii anti EGFR (*epidermal growth factor receptor*) - Cetuximab şi Panitumumab nu are efect favorabil şi el trebuie utilizat numai la pacienţii care sunt negativi pentru mutaţia KRAS (tipul sălbatic), evitându-se administrarea la bolnavi la care terapia nu va avea efect [144,145]. Se pare că 20% din tipul sălbatic de cancere pentru mutaţia KRAS la exonul 2 prezintă una din mutaţiile RAS extinse. După Sorich cancerele metastazate care prezintă mutaţia RAS extinsă (la exonii 3 şi 4 ai KRAS şi la exonii 2, 3, şi 4 ai NRAS) nu numai că nu au răspuns terapeutic bun la administrarea de anticorpi anti EGFR dar pot prezenta şi efecte secundare [146]. Se pare că la cancerele de tip sălbatic pentru codonii 12 şi 13 ai KRAS, prezenţa mutaţiilor la codonii 59,61,117,146 sau la codonii 12,13,59,61 ai NRAS este predictivă pentru răspunsul slab la cetuximab şi panitumumab. Se recomandă ca testarea RAS în scopul ghidării terapiei anti EGFR să includă cel puţin codonii12, 13, 9, 61, 117 ai KRAS and 146 şi codonii 12, 13, 59 and 61ai NRAS [147-150].

De asemenea există dovezi solide că prezenţa mutaţiei BRAF la cancerul metastatic se asociază cu răspunsul deficitar la oricare din schemele de tratament aplicate în prezent [147,150].

Într-un articol publicat în 2013 [151], s-a evaluată expresia genetică a carcinoamelor colorectale şi a fost asociată cu răspunsul terapeutic la cetuximab. Au fost astfel definite 6 subtipuri de cancer colorectal cu semnificaţie clinică diferită, autorii propunând o anumită semnătură genetică pentru identificarea fiecărui subtip. Se descriu 3 subtipuri care au o supravieţuire liberă de boală mai bună postoperator ceea ce ar permite ca aceşti bolnavi în cazul în care au o boală localizată să nu fie supuşi efectelor secundare ale chimioterapiei. Unul din aceste 3 subtipuri identificat prin expresia filaminei A nu răspunde la terapia cu cetuximab dar poate răspunde la terapia cu inhibitori ai receptorilor

tirozin-kinazei C-MET în stadiul de metastaze. Alte două subtipuri cu durata de supraviețuire liberă de boală postoperator redusă sau intermediară se asociază cu răspuns bun în stadiul de metastaze la regimul de chimioterapie FOLFIRI.

Înțelegerea mecanismelor care dictează fenotipul metastatic va facilita dezvoltarea unor medicamente care să controleze sau să prevină evoluția spre metastazare a bolii iar testarea mutațiilor tinde să devină esențială pentru aplicarea unor scheme de tratament adaptate.

Speranțe se leagă și de utilizarea unor agenți farmacologici pentru a preveni apariția cancerului colorectal. Recent a fost emisă o recomandare pentru persoanele cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani cu un risc cardiovascular pe 10 ani de cel puțin 10% și fără risc crescut de sângerare care ar trebui să ia în considerare administarea de Aspirină în doze mici pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a cancerului colorectal [152]. Sunt necesare studii ample care să evalueze raportul cost beneficiu, iar evaluarea trăsăturilor genetice ale pacienților ar permite o prefigurare adecvată a răspunsului organismului la chemoprevenție [153].

CAPITOLUL 2
LEZIUNI PRECANCEROASE COLORECTALE

Studiile aprofundate din ultimele decenii care au coroborat cercetările la nivel molecular, histologic şi clinic referitoare la cancerul colorectal au condus la importante progrese în înţelegerea complexităţii şi heterogenicităţii afecţiunii. S-a demonstrat că există diferenţe şi în ceea ce priveşte leziunile preneoplazice [154]. Până nu demult leziunile precursoare erau denumite generic polipi, în prezent, aceste leziuni sunt clasificate endoscopic în leziuni polipoide şi non-polipoide.

Leziunile polipoide reprezintă mici protruziuni tisulare situate la nivelul lumenului colonic care pot fi pediculate sau sesile iar leziunile non polipoide sunt denumite şi leziuni plate. Deşi doar o mică parte din aceste leziuni vor evolua spre neoplazie, faptul că ele sunt frecvent întâlnite la persoanele din tările dezvoltate face ca depistarea şi îndepărtarea lor să joace un rol cheie în managerizarea leziunilor colonice.

Clasic se descriu două mari categorii de polipi: polipi neoplazici care sunt la rândul lor benigni- adenoame şi maligni- carcinoame şi polipii non-neoplazici cum sunt polipii hiperplastici (inclusiv cei seraţi), polipii mucozali, polipii juvenili, polipii Peutz–Jeghers, polipii inflamatori etc. Secvenţa adenom-carcinom este unanim recunoscută dar, mai recent s-a demonstrat că şi alte leziuni pot evolua spre cancer. Astfel, ceea ce era mai demult denumit polip hiperplastic reprezintă de fapt un grup heterogen de polipi cu morfologie serată. Astfel în 1996 Torlakovic şi Snover au descris adenocarcinoame care s-au dezvoltat la pacienţi cu sindrom de polipoză hiperplastică, pe calea ce va fi ulterior denumită serată [155].

Majoritatea cancerelor (până la 80%) urmează însă modelul clasic de carcinogeneză, de aceea **adenoamele colonice** sunt leziunile pe a căror depistare şi îndepărtare se pune accentul, ele fiind considerate *endpoints* surogat pentru screening-ul cancerului colorectal [156,157].

Dacă în mod normal proliferarea celulară se desfăşoară numai la baza criptei, în cazul adenoamelelor proliferarea tinde să se desfăşoare în întreaga criptă şi în epiteliul de suprafaţă, fără să existe o intensificare a apoptozei care să compenseze această accentuare

a proliferării. Consecinţa este creşterea numărului de celule, cu apariţia aspectului ramificat caracteristic adenoamelor.

Primele manifestări care apar la nivel epitelial sunt reprezentate de criptele focale aberante, care sunt leziuni mici, displazice caracterizate prin prezenţa unor cripte mai voluminoase decât cele normale, separate printr-un spaţiu mai mare decât criptele normale, fiind alcătuite dintr-un strat de celule epiteliale mai îngroşat, care se colorează de obicei mai intens decât în criptele normale şi au un ostium luminal oval nu circular. Aceste modificări pot afecta o singură criptă sau un grup de cripte şi aspectul lor în microscopia optică este de leziune elevată sau mai rar deprimată (de obicei nu sunt în acelaşi plan cu criptele normale din jur) [158,159]. Atunci când sunt vizualizate cu un endoscop cu magnificaţie ele apar ca eliptice sau neregulate. Criptele focale aberante au devenit biomarkeri utili în studiile carcinogenezei colonice la animal. La om ele sunt frecvent hiperplastice, totuşi dacă sunt displazice pot reprezenta cea mai precoce leziune preneoplazică detectabilă [160,161]. Numai un număr mic de cripte vor evolua spre cancer, dar cu cât leziunea este mai voluminoasă, prezintă o histologie mai displazică şi se asociază cu mutaţii genetice, şansa de a progresa spre adenom şi carcinom este mai mare [162].

Se descriu de asemenea focare cu depleţie de mucină care sunt nişte leziuni displazice fără producţie de mucină care pot fi plate sau protruzive şi care sunt puse în evidenţă de coloraţia cu albastru Alcian. Într-un studiu japonez se sugerează că focarele cu depleţie de mucină cu aspect protruziv pot corespunde în parte criptelor aberante displazice şi că, probabil reprezintă o leziune mai avansată în carcinogeneza colorectală. Aceste leziuni prezintă caracteristicile histopatologice ale displaziei de grad jos şi metaplazia celulelor Paneth [163].

Pe măsură ce proliferarea celulară depăşeşte degradarea, apar acumulări de celule ce formează mici protruziuni la nivelul lumenului intestinal care reprezintă tumori benigne (polipi). Polipii adenomatoşi se definesc ca leziuni care conţin neoplazie epitelială. După structura lor histologică adenoamele pot fi de trei tipuri. Cel mai frecvent întâlnite sunt adenoamele tubulare care sunt formate predominant (peste 80%) dintr-o reţea complexă de glande adenomatoase ramificate. Al doilea tip este reprezentat de adenoamele viloase alcătuite predominant (peste 80%) din glande adenomatoase care se extind liniar de la suprafaţă către centrul polipului creând un aspect digitiform. Cel de-al treilea tip de polip adenomatos este reprezentat de leziunile tubulo-viloase care sunt o combinaţie a celorlalte două tipuri histologice [164]. Adenoamele tubulare sunt cele mai frecvent întâlnite (80-

86%), sunt de obicei de mici dimensiuni şi dezvoltă displazie de grad scăzut. Adenoamele viloase tind să fie mai mari şi prezintă frecvent displazie de grad înalt.

Adenoamele colorectale sunt prin definiţie considerate displazice - toate conţin focare de displazie. La nivelul lor epiteliul glandular prezintă anomalii de diferenţiere celulară şi de înnoire ceea ce determină hipercelularitate la nivelul criptele colonice cu celule care conţin mucină în cantităţi variabile, sunt hipercromatice şi au nuclei alungiţi aranjaţi asemănător unui gard din ţăruşi (*picket-fence).* Aceste alterări conduc la accentuarea bazofiliei epiteliului adenomatos în coloraţia hematoxilină-eozină. În adenoame predomină celulele goblet imature sau celulele columnare, dar pot să apară şi celule neuroendocrine, celule Paneth, celule scuamoase sau rareori melanocite. După amploarea alterărilor citologice şi arhitecturale se descriu trei tipuri de displazie: uşoară, moderată şi severă. Displazia uşoară se caracterizează prin nuclei hipercromatici care-şi menţin polaritatea bazală, sunt uşor măriţi în dimensiuni, mai alungiţi dar uniformi şi fără nucleoli vizibili. Frecvent apare o diminuare a mucinei din celulele caliciforme iar glandele devin mai ramificate şi aglomerate. Displazia moderată se caracterizează prin apariţia de nuclei stratificaţi şi pleomorfi cu nucleoli proeminenţi cu pierdere mai accentuată a mucinei din celulele goblet şi cu accentuarea aglomerării glandulare. În cazul diplaziei severe se accentuează stratificarea şi pleomorfismului nuclear cu prezenţa de nucleoli mai numeroşi şi mai proeminenţi, creşte raportului nucleo-citoplasmatic şi se accentuează mai mult aglomerarea glandulară. Amplificarea alterărilor cu continuarea proliferării în interiorul criptei face ca celulele să-şi piardă polaritatea şi să formeze glande în interiorul glandei conducând la apariţia unui aspect cribriform dezordonat numit carcinom in situ. Deoarece mulţi morfopatologi preferă să încadreze împreună displazia severă şi carcinomul in situ se foloseşte în prezent o împărţire în displazie de grad scăzut care înglobează displazia uşoară şi cea moderată şi o dispazie de grad înalt care reuneşte displazia severă şi carcinomul in situ [164].

Există diferenţe semnificative între modul în care sunt interpretate aceleaşi fragmente provenite din biopsii sau din rezecţii de către histopatologii japonezi şi occidentali.

Clasificarea japoneză împarte aceste leziuni în: mucoasă normală sau cu modificări benigne fără atipie (G1); leziuni non-neoplazice cu atipie care este rezultatul inflamaţiei, hiperplaziei sau regenerării (G2); leziuni neoplazice cu atipie de grad jos, incluzând adenoamele cu atipie uşoară sau moderată şi leziuni care sunt dificil de diagnosticat ca neoplazice sau non neoplazice (G3); leziuni neoplazice cu suspiciune importantă de

neoplazie, inclusiv adenoame cu atipie severă (G4); carcinoame definite (G5) indiferent dacă există invazie intramucoasă sau submucoasă. [165,166]

Se fac eforturi pentru a unifica conceptele din clasificarea japoneză cu terminologia occidentală. Astfel utilă este clasificarea Viena revizuită (tab I)

Tabelul I Adaptarea clasificării Viena revizuite pentru screeningul CCR

1. Fără neoplazie Viena: Categoria 1 (negativ pentru neoplazie);
2. Neoplazia mucoasei, de grad scăzut Viena: Categoria 3 (Neoplazia mucoasei de grad scăzut Adenom de grad scăzut Displazie de grad scăzut); Alte terminologii comune displazie ușoara și moderată; OMS: neoplazia intraepitelială de grad scăzut
3. Neoplazia mucoasei, de grad inalt Viena: Categoria 4.1-4.4 (Neoplazia mucoasei de grad înalt Adenom de grad înalt Displazie de grad înalt Carcinom non-invaziv (carcinom in situ) Suspiciune de carcinom invaziv Carcinom intramucosal); Alte terminologii comune displazie severă; neoplazia intraepiteliala de grad înalt OMS: neoplazia intraepitelială de grad înalt TNM: pTis
4. Carcinom care invadează submucoasa sau o depășește 4a. Carcinom limitat la submucoasă Viena: Categoria 5 (invazia carcinomului la nivelul submucoasei): TNM: pT1 4b. Carcinomul depășește submucoasa TNM: pT2-T4

Carcinomul in situ, displazia de grad înalt sau neoplasmul intraepitelial corespund carcinomului limitat la epiteliu fără afectarea laminei propria, carcinomul intramucos se referă la stadiul când există invazie a laminei propria. În aceste cazuri când musculara mucoasei nu este afectată- în general nu apar metastaze [156]. Acest stadiu se clasifică pTis, stadiul 0 în clasificarea TNM sau neoplazie non-invazivă de grad înalt (NHGN) în clasificarea Viena [167]. Leziunile mucoasei se divid în T1m1, atunci când leziunea este limitată la stratul epitelial superficial, T1m2 când leziunea afectează lamina propria şi T1m3 când leziunea se extinde şi afectează muscularis mucosa. Când carcinomul afecteză submucoasa, polipul este considerat malign cu potenţial de metastazare limfatică şi la distanţă. Tumorile care afectează submucoasa se clasifică T1 şi corespund stadiului I din clasificarea TNM iar în clasificarea Viena denumirea recomandată este de carcinom submucos sau polip malign.

Ulterior invazia submucoasei este clasificată pornind de la împărţirea submucoasei în trei straturi sm1, 2 şi 3. Sm1 se referă la leziunile limitate la 1/3 superioară a submucoasei, sm2 se referă la afectarea treimii medii şi sm3 la afectarea treimii inferioare. Leziunile sm1 sunt în continuare divizate în trei categorii a, b, c după gradul de dezvoltare pe orizontală în stratul superficial al submucoasei. Cu cât leziunea este mai extinsă în profunzime cu atât riscul de metastazare este mai mare. La nivel colorectal riscul de metastazare este neglijabil dacă invazia tumorală este sub 1000μ. Un rol important joacă şi afectarea vaselor submucoase. După unele studii riscul de metastazare la cancerele sm1 este de 1-3%, 8% în cancerele sm2 şi 23% în cancerele sm3 [168].

Haggit în 1985 [169] studiază adenocarcinoamele apărute pe leziuni polipoide colorectale şi evaluează gradul de invazie de la nivelul polipului pe care-l consideră cel mai important factor pronostic. El introduce o clasificare în care nivelul (*level*) 1 descrie adenocarcinomul invaziv limitat la capul polipului, nivelul 2 include invazia gâtului polipului, nivelul 3 corespunde prezenţei celulelor carcinomatoase în pedicul, nivelul 4 constă din infiltrarea submucoasei peretelui colonic adiacent polipului. S-a demonstrat că nivelul de invazie în interiorul polipului se corelează cel mai bine cu prognosticul, fiind considerat de aceea determinant pentru stabilirea tratamentului.

Termenul de pseudoinvazie se referă la prezenţa epiteliului glandular al mucoasei sub musculara mucoasei în polipii colonici. Acestă leziune nu are potenţial malign, dar poate fi confundată cu carcinomul invaziv [170]. Pseudoinvazia apare de obicei în polipii mari cu pedicul lung mai ales la cei cu localizare sigmoidiană, când insule de epiteliu adenomatos trec de musculara mucoasei în submucoasa pediculului. Acest ţesut are

contururi rotunde nu infiltrative, are lîngă el zone mici de lamina propria, și poate prezenta hemoragii și depozite de hemosiderină. Pot exista zone cu infiltrat inflamator sau cu țesut de granulație. Mucina produsă în aceste glande captive nu poate fi expulzată în lumenul intestinal și de aceea unele glande pot fi dilatate chistic cu acumulare de mucină. Uneori glandele se pot rupe, mucina extravazează ceea ce produce un răspuns inflamator. Diferențierea de carcinomul mucinos (coloid) poate fi dificilă - în acest caz depozitele de mucină conțin celule maligne [171].

Probabilitatea ca un polip să prezinte displazie severă sau transformare carcinomatoasă este mai ridicată dacă polipii au dimensiuni mai mari (mai ales peste 1cm), au în structura lor elemente viloase, prezintă displazie de grad înalt, există polipi multipli și vârsta pacientului la diagnosticare este de peste 60 de ani. De aceea s-a introdus termenul de adenom avansat folosit atunci când polipul depășește 1 cm în diametru, are componentă viloasă sau prezintă displazie de grad înalt. Se folosește și termenul de neoplazie avansată care grupează adenoamele avansate și cancerele [172]. Peste 25% din adenoamele avansate și din carcinoamele colonice sunt localizate proximal de flexura splenică.

Morfologia polipului poate furniza și ea elemente importante de pronostic -utilă în acest sens fiind clasificarea Paris (tab II). Sugestive pentru degenerare malignă pot fi: mărimea polipului, prezența unei ulcerații subdenivelate, conturul neregulat al leziunii, deformarea, prezența unui pedicul scurt și imobil și imposibilitatea de a eleva un polip sesil după injectare.

Tabelul II Clasificarea Paris actualizată a leziunilor gastrointestinale superficiale [173].

Protruzive	
Pediculate	0-Ip
Sesile	0-Is
Nonprotruzive nonexcavate	
ușor elevate	0-IIa
plate	0-IIb
ușor deprimate	0-IIc
Elevate și deprimate	0-IIa + IIc
Excavate (Ulcer)	0-III
Deprimate și excavate	0-IIc + III

Leziunile polipoide pot fi pediculate sau sesile (au o bază de implantare de grosime egală cu corpul polipului iar diametrul lor nu depăşeşte dublul înălţimii).

Leziunile non-polipoide includ adenoamele sau cancerul şi ele au fost mult timp incomplet caracterizate în Europa. Adenoamele plate reprezintă o entitate relativ nouă (ar fi mai corect denumite adenoame non-polipoide) şi ele pot fi diferenţiate de leziunile sesile datorita înălţimii mai mici (sub dublul grosimii mucoasei normale) şi a diametrului lor proporţional mai mare (mai mare decât dublul înălţimii leziunii). Ele sunt mai frecvente la bărbaţi. Adenoamele plate se clasifică în adenoame plate mici, adenoame plate cu creştere laterală şi adenoame subdenivelate care au potenţial malign crescut [174,175]. Termenul de adenom plat a fost folosit prima data de Muto in 1985 [176] pentru mici elevări ale mucoasei colonice mai mici de 1 cm în diametru, cu o mucoasa uşor elevată, plată sau subdenivelată a cărei înălţime nu depăşeşte de două ori grosimea mucoasei normale. Adenoamele plate au o suprafaţă elevată sau plată în 80% din cazuri şi au o depresiune centrala în 20% din cazuri.

Kudo clasifică adenoamele în: protruzive (leziuni polipoide), plat-elevate şi plate. Leziunile plat-elevate se împart în plat elevate şi plat elevate cu depresiune centrală. Tipul plat de leziune se subdivide în plate şi deprimate. Din această clasificare tipul plat ar corespunde descrierii iniţiale a adenoamelor plate. *Early cancer*-ul plat este o tumoră a cărei componentă carcinomatoasă nu depăşeşte dublul grosimii mucoasei non-neoplazice din jur. Tumorile cu extensie laterală pot fi împărţite în granulare şi non granulare.

Noile tehnici endoscopice au transformat leziunile plate într-un grup heterogen. [168,177,159]. Kudo şi colab. [174] după o analiză morfologică a 20 000 de leziuni depistate colonoscopic au evaluat proporţia leziunilor polipoide şi non-polipoide la 55% şi respectiv 45%. Leziunile non-polipode sunt prezente în regiunile proximale şi distale ale colonului în proporţie egală, spre deosebire de leziunile polipoide care sunt mai frecvente în colonul distal. Evoluţia frecvenţei acestor leziuni polipoide şi non-polipoide în acord cu vârsta pacienţilor este compatibilă cu teoria care sugerează că toate adenoamele încep prin a fi plate şi că segregarea adenoame plate-adenoame polipoide apare numai într-o etapă ulterioară. Aceste rezultate au fost privite cu scepticism în ţările vestice dar un studiu retrospectiv care a inclus 1000 de colonoscopii efectuate în Regatul Unit a arătat că 36% din leziuni erau de tip non-polipoid [178,179]. Într-un studiu retrospectiv efectuat în Statele Unite s-a efectuat o analiză morfologică ce a permis reclasificarea adenoamelor anterior denumite sesile în leziuni sesile şi non-polipoide în conformitate cu înălţimea lor - frecvenţa ultimelor fiind reevaluată [180]. Într-un studiu american, prevalenţa

neoplasmelor colorectale non-polipoide cu *early cancer* sau cancer submucos a fost 0,82 [181]. Per total neoplaziile colorectale non polipoide au probabilitate mai mare să conţină carcinoame (*odds ratio* 9,78) comparativ cu leziunile polipoide indiferent de mărime. Leziunile subdenivelate au potenţialul cel mai ridicat de a conţine neoplasme (33%). Neoplaziile colorectale non-polipoide care conţin carcinoame au prezentat diametre mai mici decât cele polipoide şi ele au ca localizare preferată colonul drept. În practică leziunile non-polipoide pot fi depistate la 5% până la 20% din persoanele la care s-a efectuat o colonoscopie dacă sunt căutate sistematic. Şcoala japoneză consideră că adenoamele mici sub 3 mm au un aspect plat şi pot evolua spre adenoame non-polipoide mari sau spre polipi clasici.

Accentul trebuie pus pe depistarea endoscopică a leziunilor non-polipoide cu depresiune centrală (adenoame sau cancere) pentru care riscul de cancer este mare, chiar dacă diametrul leziunii este sub 1 cm. Este necesară o dexteritate pentru a obţine mişcări ale vârfului flexibil al endoscopului mai ales la nivelul pliurilor mucoasei şi în situaţia în care endoscopul este angulat în unghi ascuţit [182-185].

În afara căii clasice adenom-carcinom a fost descrisă şi o a doua cale a carcinogenezei colorectale - cea care porneşte de la **leziunile serate**, cale ce a fost descrisă mai recent şi care este implicată în 15-20% din cancerele colorectale sporadice.

Polipii seraţi reprezintă creşteri ale mucoasei cu un aspect în ,,dinţi de fierăstru'' datorat unor falduri realizate de epiteliul criptelor. Progresele în înregistrate la nivel molecular şi genetic au impus clasificarea lor în polipii hiperplastici şi adenoamele serate, denumire care include adenoamele serate tradiţionale (TSA), polipii (adenoamele) sesil seraţi (SSP/SSA) care pot fi cu sau fără displazie. OMS în 2010 clasifică polipii seraţi în polipi non-displazici care cuprind polipii hiperplastici şi polipii sesili seraţi şi polipi displazici care cuprind polipii sesili seraţi cu displazie şi adenoamele serate tradiţionale [186].

Polipii hiperplastici reprezintă circa 80-90% din leziunile serate. Histologic prezintă un aspect serat în ,,dinţi de fierăstrău`` a jumătăţii superioare a criptelor, cu un aspect papilar caracteristic al celulelor epiteliale, dar fără atipia citologică întâlnită la polipii adenomatoşi. Cauza apariţiei acestor polipi este o anomalie a apoptozei - celulele se maturează normal, migrează lent spre partea superioară a criptei şi pentru că nu au capacitatea de a se detaşa se aglomerează la suprafaţa mucoasei ca nişte mici elevări. Se descriu trei subtipuri de polipi hiperplastici: polipi hiperplastici microveziculari (cei mai frecvent întâlniţi, conţin doar celule epiteliale cu citoplasmă microveziculară

hipermucinoasă sau pot conține și celule caliciforme, la nivelul lor se menține maturarea celulelor spre suprafață, criptele sunt drepte, cu bază îngustă, cu activitate proliferativă simetrică și cu celule neuroendocrine intercalate), polipii hiperplastici cu celule caliciforme (reprezintă o treime din polipii hiperplastici sunt localizați la nivelul colonului stâng și rectului, sunt alcătuiți din celule caliciforme, prezintă cripte liniare, au potențial proliferativ limitat la partea inferioară a criptelor prezentând un aspect serat minim [186-188] și polipi hiperplastici cu depleție de mucină (rar întâlniți). Nu se știe încă dacă aceste subtipuri au o importanță clinică, dar unele caracteristici moleculare sugerează că polipii hiperplastici cu celule caliciforme ar putea fi precursorii adenoamelor serate tradiționale iar polipii hiperplastici microveziculari ai polipilor sesili seraţi [189,190]. Mutațiile mai frecvent întâlnite sunt la polipii hiperplastici microveziculari mutația BRAF, iar la cei cu celule caliciforme mutația KRAS.

Endoscopic sunt leziuni nodulare mici (de obicei sub 5mm), sesile, mai albicioase, de obicei multiple, localizate predominat rectosigmoidian care se aplatizează la insuflație. Ei sunt dificil de diferențiat de adenoamele de mici dimensiuni. Cu ajutorul cromoendoscopiei cu indigo carmin cu magnificație se pune în evidență un o distribuție foveolară *pit pattern* de tip stelat care se diferențiază de aspectul polipilor adenomatoși. Endoscopia în bandă ingustă (*Narrow band imaging*) evidențiază un *pattern* capilar cu aspect de fagure caracteristic pentru polipul hiperplastic [191]. Ei sunt consideraţi a prezenta stabilitatea microsateliților. Tradițional se consideră că polipii hiperplastici nu au potențial malign sau eventual că au un risc minim de transformare care apare la polipii localizaţi proximal care au dimensiuni ce depășesc 10mm [192-194].Totuși, unele studii publicate remarcă faptul că acești polipi pot frecvent să fie purtători ai mutațiilor prezente în leziunile mai avansate cum sunt mutația BRAF și fenotipul metilator al insulelor CpG (CIMP) [195,196].

O lucrare recentă consideră polipii hiperplastici microveziculari ca punctul de plecare al cancerelor colorectale cu mutație BRAF V600E [197]. Autorii austrieci au utilizat anticorpi specifici pentru a evalua expresia proteinei BRAF V600E în leziunile serate colonice în corelație cu morfologia lor ceea ce ar permite o clasificare imunohistochimică a leziunilor serate după statusul mutației BRAF V600E. Mutația BRAF V600E este un eveniment care survine precoce în carcinogeneza pe cale serată. Se pare că polipii hiperplastici microveziculari pot progresa spre polipi sesili seraţi și cancer colorectal, constituind și ei leziuni precursoare pentru calea serată [138,198,199]. Autorii anticipează că polipii hiperplastici microveziculari care prezintă mutația BRAF V600E nu sunt simpli spectatori inocenţi ci au un risc considerabil de malignizare [197]. Faptul că la același

pacient putem întâlni atât leziuni hiperplastice cât şi neoplazice ridică suspiciunea că, între cele două condiţii există o corelaţie patogenetică. O mutaţie germinală a genei APC a fost asociată cu prezenţa în număr mare a polipilor hiperplastici asociaţi cu adenoame [164].

Atitudinea terapeutică uzuală în cazul depistării de polipi hiperplastici este de înlăturare a lor din cauza dificultăţilor de diferenţiere de celelalte leziuni cu potenţial de malignizare. În cazul în care polipii sunt descoperiţi sigmoidoscopic unii autori consideră justificată colonoscopia totală având în vedere că un polip hiperplastic distal se asociază în 21-25% din cazuri cu un risc de neoplazie proximală de orice tip şi un risc 4-5% de neoplazie proximală avansată[164].

Adenoamele serate tradiţionale sunt leziuni rar întâlnite (au o prevalenţă de 0.3%) [200] si sunt localizate în colonul stâng şi care conţin întotdeauna displazie de grad scăzut sau înalt prezentând lărgirea nucleilor, hipercromazie şi stratificare. Ei au un aspect viliform serat datorită plierii, înmuguririi papilare, conţin celule columnare înalte nuclei alungiţi cu citoplasma hipereozinofilică şi celule caliciforme intercalate. Caracteristică este formare de cripte ectopice care nu mai sunt ancorate în musculara mucoasei [201]. Unii autori consideră că celulele considerate displazice sunt doar celule senescente metaplazice nonproliferative [202-204].

Adenoamele serate tradiţionale sunt cel mai frecvent asociate cu mutaţia KRAS, MSI-L şi CIMP-*low* [202]. Endoscopic pot avea aspecte variabile: pot fi pediculate, sesile sau plate cu aspect *carpet-like*. Adenoamele serate tradiţionale au risc mai mare de malignizare decât al adenoamelor tradiţionale. Depistarea endoscopică a acestor leziuni necesită rezecarea lor completă cu supraveghere la 3 ani.

Polipii sesili seraţi au caracteristici intermediare între polipii hiperplastici şi adenoamele serate tradiţionale. Polipii sesili- seraţi (SSA/Ps) reprezintă 2% to 9% din totalul polipilor rezecaţi colonoscopic. Termenii de adenom sesil serat (SSA) şi de polip sesil serat (SSP) sau leziune sesil serată sunt consideraţi de OMS ca sinonimi, dar pentru că majoritatea acestor leziuni nu au componentă displazică (adenoamele convenţionale sunt prin definiţie displazice) şi au un aspect endoscopic similar cu cel al polipilor hiperplastici este recomandată utilizarea termenului de polip sesil serat, nu a celui de adenom sesil serat despre care se consideră că poate genera confuzii [186,205-209]. Aceste leziuni sunt alcătuite dintr-un epiteliu serat al criptelor cu compartimentalizare aberantă, cu prezenţa unor anomalii architecturale cum sunt dilatarea bazei criptelor, prezenţa unor ramificaţii neregulate ale criptelor, orizontalizarea bazei criptelor bazale (cripte în formă de T inversat

sau de L). Dacă leziunea serată are cel puţin 3 cripte (sau două alăturate) cu anomalii (dilataţia criptelor, cripte cu ramificaţii neregulate, cripte în formă de T-inversat sau de L) ea poate fi clasificată ca SSP conform recomandărilor OMS deşi, o conferinţă de consens recomandă ca suficientă pentru diagnosticul de SSP prezenţa unei singure cripte anormale[210]. La nivelul criptelor lipseşte de obicei aspectul tipic de proliferare limitată la bază cu maturarea celulelor spre suprafaţă şi apar zone parcelare de proliferare situate de obicei asimetric la diferite nivele, iar la baza criptelor apar celule calciforme sau celule foveolare. Aceste modificări pot fi puse în evidenţă cu coloraţiile Ki67 şi CK20. Majoritatea criptelor se extind de la lumen până la musculara mucoasei. SSP nu prezintă aspecte de displazie nucleară semnificativă - poate fi întâlnită o uşoară atipie cu nucleoli distincţi. Mutaţiile depistate sunt hipermetilarea ADN-ului şi activarea BRAF printr-o mutaţie punctiformă. Endoscopic aspectul lor este de obicei de leziuni sesile de peste 1cm cu o suprafaţă netedă frecvent acoperită cu mucus . Ele sunt localizate de obicei în colonul drept şi din păcate dificil de recunoscut atât de către endoscopişti cât şi de morfopatologi. Leziunile mai mari pot fi asociate cu dezvoltarea displaziei şi a adenocarcinomului.

Polipii sesil seraţi cu displazie citologică denumiţi anterior adenoame mixte serate hiperplazice reprezintă aproximativ 1% din totalul polipilor [186, 211]. Sunt de obicei destul de mari, localizaţi proximal şi au un risc mare de malignizare [212]. Aceşti polipi conţin zone de epiteliu serat nondisplazic precum şi zone de displazie fie de grad înalt fie de grad scăzut. Displazia serată diferă de displazia din adenoamele convenţionale - celulele au citoplasma abundentă, nucleii sunt rotunzi sau ovalari şi există arii de maturare epitelială. Displazia asociată leziunilor sesil serate prezintă de obicei pierderea enzimelor de reparare a erorilor de împerechere ale bazelor din ADN, mutaţia BRAF şi se asociază cu fenotipul metilator al insulelor CpG. Aceşti polipi sesil seraţi cu displazie citologică sunt consideraţi leziuni mai avansate în secvenţa polip-cancer decât polipii sesil seraţi fără displazie [186,188 211, 212]. Depistarea adenoamelor sesil serate impune rezecarea lor endoscopică iar în cazul în care dimensiunea lor este sub 10mm şi nu prezintă displazie supravegherea se face la 5ani iar dacă dimensiunea lor depăşeşte 10mm sau prezintă displazie supravegherea se face la 3ani [210].

Polipii sesili seraţi care sunt cele mai întâlnite leziuni serate sunt principalul precursor serat al cancerului colorectal, pe calea care implică instabilitatea microsateliţilor, mutaţia BRAF, metilarea high a insulei CpG cu pierderea expresiei MLH1 şi fenotipul din MSI [198]. Polipii sesili seraţi par să evolueze mult timp fără displazie (aproximativ 17 ani) înainte de a

deveni displastici după care se convertesc rapid în carcinoame [213]. Aceste leziuni prezintă o serie de caracteristici care îngreunează depistarea lor. Leziunile serate mai ales polipii sesili seraţi sunt plane, pale, cu minime modificări de vascularizaţie, frecvent acoperite cu mucus şi de aceea dificil de diagnosticat la colonoscopie mai ales dacă pregătirea colonului nu este adecvată. Datorită prelevării de biopsii cu material insuficient, a lipsei orientării fragmentelor (esenţială pentru evaluarea regiunii bazale a criptelor) diagnosticarea histopatologică cu acurateţe a leziunilor serate este foarte dificilă fiind observator dependentă şi este îngreunată şi de existenţa unor leziuni de graniţă *(borderline).* Apoi faptul că ele nu sângerează le face dificil de depistat prin testele fecale de hemoragii oculte. În schimb testarea ADN-ului fecal cu ajutorul testului *Cologuard multitarget* a demonstrat o sensibilitate pentru polipii sesili seraţi mai mare comparativ cu testele imunofecale (42.4% respectiv 5.1%; $P < 0.001$), dar o specificitate mai joasă (87% v respectiv 95%; $P < 0.001$) [214].

Datorită dificultăţilor legate de diagnosticul colonoscopic se pare că, în ceea ce priveşte cancerele de interval (adică depistate în intervalul între 2 colonoscopii de screening) acestea prezintă de 4 ori mai frecvent CIMP şi sau MSI adică trăsături ale căii de carcinogeneză serate [215,216]. Carcinogeneza serată pare deci să contribuie disproporţionat la aceste cancere omise [217], ceea ce sugerează că este necesară intensificarea eforturilor de a diagnostica şi trata corect leziunile serate. Depistarea lor necesită o pregătire corectă a colonului, distensia adecvată a lumenului, spălarea atentă a detritusurilor, un timp de retagere al colonoscopului prelungit şi nu în ultimul rând un colonoscopist familiarizat cu aspectul acestor polipi [218-220].

Este important ca toate leziunile serate cu excepţia micilor polipi hiperplastici rectosigmoidieni să fie considerate premaligne (SSA/P şi TSA şi leziunile mixte sunt în mod cert leziuni premaligne).

Rex şi colaboratorii recomandă ca toate leziunile serate localizate proximal de colonul sigmoid şi toate leziunile serate rectosigmoidiene care depăşesc 5mm să fie rezecate complet. În cazul în care dimensiunea lor este sub 10mm şi nu prezintă displazie supravegherea se face la 5ani iar dacă dimensiunea lor depăşeşte 10mm sau prezintă displazie supravegherea se face la 3ani [210].

În 2000 Burt şi Jass au elaborat criteriile de diagnostic ale sindromului de polipoză serată. Aceste criterii au fost ulterior redefinite, afecţiunea fiind denumită polipoza serată. Diagnosticul de polipoză serată se pune dacă pacientul prezintă cel puţin unul din următoarele criterii: **1**-cel puţin 5 polipi seraţi situaţi proximal de colonul sigmoid din care

2 mai mari de 10mm diametru, **2**- orice polip serat care apare proximal de colonul sigmoid la o persoană care are o rudă de gradul întâi cu polipoză serată, **3**-peste 20 de polipi seraţi de orice dimensiune distribuiţi pe întreg colonul. Această definiţie, deşi arbitrară este un instrument de lucru până la elucidarea bazei moleculare a acestui sindrom. Se pare că majoritatea acestor polipi sunt SSP. Polipoza serată are un risc crescut de a dezvolta carcinoame colorectale, care apar de obicei la subiecţii în vârstă de 50-60 de ani [221].

Se descriu două tipuri de polipoză serată. **Tipul 1** se caracterizează prin prezenţa mai mai multor polipi sesili seraţi (peste 5), de dimensiuni mari localizaţi proximal şi se asociază cu un risc semnificativ de cancer colorectal [141]. Aceşti pacienţi dezvoltă neoplasme CIMP pozitive şi cu mutaţia BRAF [222]. Polipoza serată **tip 2** este o condiţie mai heterogenă, caracterizată prin prezenţa a peste 30 de polipi seraţi mici răspândiţi pe toată lungimea colonului; ea este asociată cu cancerul colorectal în măsură mai mică [223,217]. La pacienţii cu polipoză serată există o incidenţă crescută a cancerelor sincrone şi există tendinţa ca aceste cancere să se localizeze în colonul proximal. Aceşti pacienţi şi rudele lor trebuie să beneficieze de strategii stricte de supraveghere din cauza riscului crescut de a dezvolta carcinom colorectal. Deoarece aceste leziuni pot fi dificil de detectat sunt necesare colonoscopii repetate cu aparate cu magnificaţie. Aceste leziuni sângerează mai rar decât adenoamele, de aceea testele fecale nu sunt potrivite pentru diagnosticul precoce. Se recomandă [224] ca pacienţii diagnosticaţi cu polipoză serată să fie urmăriţi la 1-2 ani prin colonoscopie cu cromoendoscopie pancolonică cu rezecţia tuturor polipilor (este de preferat ca rezecţia să se realizeze într-un centru terţiar). În cazul pacienţilor care nu doresc colonoscopii atât de frecvente, sau dacă numărul polipilor sau talia lor nu permite rezolvarea colonoscopică, sau dacă a fost depistat un cancer se recomandă colectomie totală cu ileorectoanastomoză. Rudele de gradul întâi trebuie să beneficieze de screening colonoscopic (dacă se poate cu cromoendoscopie pancolonică) la 1-2 ani de la o vârstă cu 10 ani mai tânără decât vârsta de depistare a cazului iniţial.

Tehnica de înlăturare a polipilor este polipectomia clasică cu ansă în cazul polipilor pediculaţi, iar în cazul polipilor plaţi şi a celor de mari dimensiuni este rezecţia endoscopică a mucoasei care se recomandă să fie completată cu coagulare cu argon plasmă la marginile leziunii pentru a reduce riscul de recurenţă [225]. Cum datorită potenţialului de malignizare al polipilor seraţi depistarea lor precoce este esenţială tehnicile de tip cromoendoscopie sau *narrow band imaging* devin foarte utile.

Există o serie de condiţii care se asociază cu un **risc crescut de a dezvolta carcinom colorectal.** O atenţie deosebită trebuie acordată pacienţilor care se încadrează

în **sindroamele de polipoză adenomatoasă** caracterizate prin dezvoltarea unui mare număr de polipi la nivelul colonului. Polipoza adenomatoasă familială este forma cea mai frecventă de polipoză care are o transmitere autosomal dominantă cu o penetranţă de 80-100% şi cu o prevalenţă estimată la 1 la 5000 până la 1 la 7500. Cancerul colorectal este practic considerat o consecinţă inevitabilă în istoria naturală a bolii apărând la aproximativ 10-15 ani de la debutul polipozei. Sunt frecvente de asemenea cazurile de cancer sincron. Aceşti pacienţi au o mutaţie a genei APC. Alte variante de polipoză familială sunt sindromul Turcot şi sindromul Gardner - ambele având o agregare familială importantă şi risc crescut de a dezvolta cancer colorectal. Pacienţii care prezintă polipoză colonică adenomatoasă atenuată au un risc crescut de a dezvolta cancer colorectal, dar după vârsta de 55 de ani. De asemenea pacienţii cu polipoze hamartomatoase cum sunt sindromul Peutz–Jeghers, polipoza juvenilă şi alte sindroame rare se asociază şi ele cu un risc crescut de malignizare. În sindromul Peutz –Jeghers riscul cumulativ de cancer colorectal ajunge la 39 % vârsta medie de diagnostic fiind de 40-50 de ani [226, 227]. În sindromul de polipoză juvenilă riscul de cancer colonic este crescut, neoplazia debutează în jurul vârstei de 34 de ani. Deşi aceşti polipi nu au potenţial neoplastic *per se*, prezenţa de polipi sincroni adenomatoşi sau micşti poate conduce la acest risc [226,227].

Bolile inflamatorii intestinale se asociază cu neoplasme de colon care apar cu 15-20 de ani mai devreme decât cancerul sporadic [229]. Se apreciază că aproximativ 2% din cancerele colorectale survenite în populaţia generală apar asociate bolilor inflamatorii intestinale şi prevalenţa globală a cancerului colorectal este de 3-4% din bolile inflamatorii cu localizare colonică [230]. Actualmente este admis că riscul de cancer colorectal este de 2,5-5,6 ori mai mare la pacienţii cu boală inflamatorie comparativ cu populaţia generală pe grupe de vârstă [230]**.** Ca şi în cazul carcinomului sporadic cancerul colorectal care complică maladiile inflamatorii survine pornind de la leziunile de displazie epitelială recunoscute ca precanceroase [231]. Creşterea riscului de carcinom colorectal este importantă la pacienţii cu forme severe de rectocolită ulcerohemoragică cu extindere pancolitică. Un studiu realizat la pacienţii spitalizaţi în centre specializate care selecţionează pacienţii cu forme severe de boală a evidenţiat că, în pancolite după 20 de ani de evoluţie riscul de a dezvolta neoplasm urcă până la 35% [232].

Alte studii care au trecut în revistă toate cazurile de rectocolită dintr-o regiune urmărite timp îndelungat au evidenţiat o incidenţă crescută a cancerului faţă de populaţia generală- riscul este sub 1% după 10 ani de evoluţie a unei pancolite, ajunge la 5-10% după

20 de ani şi creşte apoi cu 0,5-1% pe an până la 15-20% după 30 de ani de evoluţie [233,234].

Studii efectuate în Danemarca unde conduita în tratamentul pancolitelor recomandă colectomia precoce evidenţiază o incidenţă a neoplasmelor comparabilă cu cea din populaţia generală [235]. În cazul pacienţilor cu colită stângă riscul este mai scăzut -5% după 30 de ani de evoluţie. În cazul rectitelor sau a rectosigmoiditelor riscul nu este crescut. Riscul relativ este 14,8 în pancolită, în cazul colitei care nu depăşeşte unghiul splenic este mai mic (2,8), foarte mic în localizarea rectosigmoidiană (1,7) şi este practic nul în în proctită [233].

În afara vechimii bolii şi a extinderii leziunilor există şi alţi factori de risc - vârsta peste 45 de ani creşte probabilitatea de a depista un cancer precum şi antecedentele familiale de cancer colorectal. De asemenea asocierea colangitei sclerozante [236] augmentează riscul de carcinom colorectal iar prezenţa ileitei de reflux pare a fi, după unii autori un factor de risc independent pentru neoplazie [237]. După alţi autori prezenţa ileitei nu pare să influenţeze riscul de carcinom colorectal [238]. Există studii care indică faptul că tratamentul cu derivaţi de acid 5-aminosalicilic poate diminua riscul de cancer în rectocolită cu 75% sau chiar cu 90% dacă doza administrată este superioară sau egală cu 1,2 g/ zi [239]. Un alt studiu retrospectiv a comparat 26 de bolnavi cu rectocolită ulcerohemoragică complicată cu displazie severă (18 pacienţi) sau cancer colorectal (8 pacienţi) cu 96 de pacienţi martori cu rectocolită care au fost apreciaţi după vârstă, sex, durată de evoluţie şi localizare a maladiei. Şi în acest studiu administrarea unei doze de derivaţi de acid 5-aminosalicilic care depăşeşte 1,2g/zi a diminuat de 3,4 ori riscul de displazie sau de carcinom colorectal [240].

În boala Crohn riscul de cancer colorectal este inferior celui din rectocolită. Riscul este mai mare la cei cu colită Crohn - 5,6% şi creşte până la 20,9% la cei la care diagnosticul de colită s-a stabilit înaintea vârstei de 30 de ani [241,242]. Durata de evoluţie a bolii, extinderea ei la nivelul intestinului gros şi absenţa rezecţiilor colice sunt factorii care intervin hotărâtor în apariţia neoplasmului colonic. La pacienţii cu boală Crohn care a debutat înainte de treizeci de ani, evoluează de mai mult de 10 ani, are o interesare colonică importantă (peste două treimi din colon afectate) şi care nu au suferit rezecţii riscul relativ de carcinom colorectal este similar celui din rectocolita ulcerohemoragică fiind de 18 ori mai mare ca în populaţia generală cu o incidenţă cumulată a cancerului de 8% după 22 de ani de evoluţie [165,243-245].

Numeroşi autori recomandă supravegherea endoscopică pentru depistarea leziunilor macroscopice dar şi a celor microscopice precanceroase prin biopsii etajate sistematice la pacienţii cu leziuni colice extinse şi cu o durată de boală de peste 8-10 ani. Până vom dispune de modalităţi de depistare mai uşor de efectuat, mai ieftine şi cel puţin la fel de eficace ca supravegherea endoscopică strategiile de depistarea sistematică a displaziei de grad jos sau înalt şi a progresiunii spre neoplazie sunt justificate [166,246].

Se descriu de şi alte de condiţii care sunt asociate cu prezenţa polipilor adenomatoşi cum sunt ureterosigmoidostomia, acromegalia, bacteriemia cu Streptococcus bovis.

Ureterosigmoidostomia conduce la apariţia de N-nitrosamine care se formează din aminele urinare sub acţiunea florei fecale. Această procedură se asociază cu un risc mult crescut de a dezvolta leziuni neoplazice lângă situsurile de ureterosigmoidostomie [247]. Se pare că 29% din aceşti pacienţi dezvoltă adenoame şi cancere colonice în apropierea stomei care se dezvoltă după o perioadă de latenţă de 20 respectiv 26 de ani. Aceşti bolnavi necesită o supraveghere colonoscopică regulată pe tot parcursul vieţii.

Acromegalia se asociază în 5% până la 25% din cazuri cu cancerul colonic şi de 14-35% cu polipii adenomatoşi, risc mai mare la acromegalii tineri, la cei cu istoric familial la cei cu sau care au prezentat anterior adenoame colorectale [248-250]. O meta-analiză a relevat un *odds-ratio* de 2,4 pentru adenoame şi de 4,3 pentru cancere la pacienţii cu acromegalie comparativ cu martorii [251]. Mecanismul carcinogenezei colorectale pare legat de nivelele crescute de hormon de creştere şi de factor de creştere insulin–like care se corelează cu accentuarea proliferării epiteliale [252].

Bacteriemia cu streptoccocus bovis se asociază cu carcinoamele colorectale, polipi adenomatoşi şi chiar cu polipoza familială [253,254]. S-a sugerat ca pacienţii depistaţi cu bacteriemie cu Streptococcus bovis să fie examinaţi colonoscopic pentru a exclude o leziune neoplazică.

Virusul JC –un poliomavirus oncogenic care blochează genele de supresie tumorală se asociază şi el cu adenoame şi carcinoame colonice [255].

Unele studii au considerat **colecistectomia** ca fiind asociată cu un risc crescut de cancer colonic deşi studiile caz control n-au confirmat aceată ipoteză [256].

O abordare mai eficientă a cancerului colorectal impune o depistare precoce, esenţiale fiind cunoaşterea condiţiilor asociate unui risc crescut de neoplazie cu stabilirea unor protocoale adecvate de supraveghere. Recunoşterea leziunilor preneoplazice şi îndepărtarea lor prin tehnici adecvate poate preveni apariţia carcinomului colorectal.

CAPITOLUL 3
METODE DE SCREENING PENTRU CARCINOMUL COLORECTAL

Carcinomul colorectal este o cauză importantă de mortalitate, având la nivel mondial o incidenţă de aproximativ 1 milion de cazuri noi pe an. Aproximativ 2/3 din cazuri afectează populaţia cu risc mediu, incidenţa afecţiunii înregistrând o creştere abruptă după vârsta de 50 de ani. Istoria naturală a bolii implică în majoritatea cazurilor tranziţia de la mucoasa colonică normală la adenom şi apoi carcinom, iar secvenţa adenom carcinom se derulează pe parcursul a 10 ani. Această evoluţie oferă un interval de timp suficient pentru ca măsurile de screening să poată fi aplicate şi îndepărtarea polipilor depistaţi să asigure profilaxia apariţiei carcinomului colorectal [58, 257-260]. De asemenea depistarea neoplasmului colorectal în stadiu preinvaziv permite aplicarea eficientă a măsurilor terapeutice, ceea ce conduce la obţinerea unei rate de supravieţuire de 95% la 5 ani. Dimpotrivă depistarea leziunii în stadiu de metastaze se soldează cu o rată de supravieţuire la 5 ani aproape nulă. Aceste caracteristici ale carcinomului colorectal fac această afecţiune foarte potrivită pentru aplicarea programelor de screening [261-263].

Scopul screening-ului este depistarea precoce a cancerului colorectal și a polipilor adenomatoşi, el fiind adresat populației cu risc mediu: persoane asimptomatice cu vârste peste 50 de ani care nu au antecedente familale sau personale de polipi adenomatoşi sau alte boli care predispun la cancer colorectal (boli inflamatorii intestinale, polipoză adenomatoasă familială, Sindrom Lynch). Se sugerează că cea mai potrivită țintă pentru screening-ul cancerului colorectal o reprezintă neoplaziile avansate (cancerele și polipii avansați) [172,264-270].

Metoda de screening ideală pentru cancerul colorectal ar trebui să utilizeze un biomarker care să fie sensibil şi specific atât pentru cancer cât şi pentru leziunile precanceroase, care să se bazeze pe probe uşor de colectat, care pot fi transportate în siguranţă la un laborator centralizat,,, unde ele pot fi analizate cu acurateţe printr-o metodă automată reproductibilă şi ieftină [5]. Din păcate nici una din metodele disponibile până în prezent nu întruneşte în totalitate aceste criterii.

US Preventive Task Forces recomandau în 2008 pentru screening colonoscopia la 10 ani, testele fecale bazate pe guaiac cu sensibiliate înaltă sau imunotestele fecale anual şi sigmoidoscopia la 5 ani combinată cu testele fecale cu sensibilitate înaltă [271]. Ultimele recomandări publicate în 2016 evidenţiază faptul că screening-ul cancerului colorectal reduce substanţial mortalitatea prin această boală de asemenea că nu suficienţi pacienţi beneficiază de screening dar şi faptul că nu există o metodă cu aplicabilitate generală [272]. Sunt doar menţionate următoarele metode de screening: teste fecale pe bază de guiac, imunotestele fecale, testele de depistare ale ADN-ului fecal, colonoscopia, sigmoidoscopia (aplicată singură sau în asociere cu testele fecale), colografia CT, testul sanguin care detectează *SEPT9* DNA metilat.

3.1.Testele fecale

3.1.1.Testele de depistare a sângerărilor oculte în fecale se bazează pe faptul că atât carcinoamele colorectale, cât şi adenoamele au tendinţa de a sângera, ceea ce a condus la utilizarea hemoglobinei ca marker biochimic. Sângele poate fi prezent în fecale şi în afara unor leziuni neoplazice – uneori este vorba de o pierdere fiziologică de 0,5-10 ml/zi, [273] sau din gingivoragii provocate de periajul gingival insistent sau poate proveni din carnea sau produsele din carne ingerate [274]. Pe de altă parte atât polipii cât şi cancerul nu sângerează în permanenţă existând posibilitatea de a omite o leziune dacă acesta nu sângerează în momentul realizării testului.

3.1.1.1.***Testele clasice*** sunt metode calitative care utilizează guaiac (Hemoccult II, Hemoccult Sensa) şi se bazează pe oxidarea guaiacului cu peroxidul de hidrogen conducând la apariţia unei culori albastre. Componenta hem a hemoglobinei atunci când este prezentă în fecale are activitate peroxidazică catalizând oxidarea acidului guaiaconic (componenta activă a hârtiei de guaiac) cu hidrogen peroxidaza (componenta activă a reactivului) formând un compus chinonic intens conjugat. Apariţia culorii albastre impune interpretarea rezultatului ca pozitiv şi necesită evaluarea pacientului prin colonoscopie. Testul se consideră cu adevărat pozitiv dacă indică prezenţa unui cancer sau polip colonic.

Aceste teste detectează componenta hem a hemoglobinei care este identică la om şi la a animale şi care este destul de stabilă astfel încât nu este degradată în timpul traversării tractului digestiv, ceea ce face ca testele pe bază de guaiac să nu aibă selectivitate pentru sângerarea din colon şi rect. O serie de alţi compuşi non hem au activitate peroxidazică şi pot determina reacţii fals pozitive cum sunt: carnea roşie de vită sau miel, mezelurile,

ficatul, legume şi fructe crude care au activitate peroxidazică (hrean, ridiche, pepene, nap, brocccoli) aplicarea compuşilor iodaţi în zona perianală. De asemenea ingestia substanţelor care pot cauza sângerări intestinale (aspirina, corticosteroizi, indometacin, fenilbutazonă, rezerpină, anticoagulante, chimioterapice, excesul de alcool) poate conduce la obţinerea unor rezultate fals pozitive. Reacţiile fals negative pot fi favorizate de vitamina C (în doze care depăşesc 250mg/zi), fructe bogate în vitamina C (citricele şi sucurile lor), preparatele de fier care conţin şi vitamina C peste 250mg. Nu se consideră recomandabilă recoltarea fecalelor prin tuşeu rectal pentru că aceasta creşte procentul de teste fals pozitive.

Dintre testele pe bază de guaiac iniţial (1970) a fost folosit testul Hemoccult iar apoi din 1977 a fost înlocuit cu testul Hemoccult II. Larg folosite au fost testele Hemoccult II în varianta nehidratată sau rehidratată (ceea ce creşte sensibilitatea testului dar scade specificitatea sa din cauza reactivării peroxidazelor de origine vegetală prezente în scaun) [275]. Aceste teste au fost evaluate în câteva studii ample randomizate controlate: Mandel şi col 1993 au utilizat varianta rehidratată (care nu a fost standardizată) şi au obţinut o reducere a mortalităţii cu 33%, [276], Hardcastle si col 1996 care a obţinut o scădere a mortalităţii de 15% prin screening aplicat o dată la 2 ani [277], Kronborg şi col care a obţinut o scădere a mortalităţii de 18% [278]. Interpretarea testului Hemoccult II necesită instruire specială şi antrenament mai ales în cazul rezultatelor la limită. Se consideră că cele mai bune rezultate se obţin atunci când testul este repetat trei zile consecutiv. În patru studii randomizate s-a demonstrat că programele de screening care utilizează testele fecale de sângerare ocultă pe bază de guaiac scad incidenţa cancerului colorectal cu aproximativ 20% şi mortalitatea lui cu aproximativ 16% [277]. Sensibilitatea testului Hemoccult II nerehidratat este de 25% -38% iar specificitatea este de 91%-98% [280,281]. Sensibilitatea testului Hemoccult II nerehidratat pentru adenoamele de mari dimensiuni este estimată la 16% - 31%. În cazul în care testul este repetat anual pe o durată lungă de timp sensibilitatea lui poate creşte până la 90%. Utilizarea în programele de screening a testului Hemoccult II s-a asociat cu 218 ani de viaţă câştigaţi la 1000 de persoane incluse în screening în timp ce pentru Hemoccult Sensa s-au înregistrat 259 ani de viaţă câştigaţi [271].

Testul Hemoccult Sensa este mai recent folosit, utilizează un nou reactiv ceea ce a ameliorat calităţile testului crescând sensibilitatea lui. Acest test nu interferează cu peroxidazele vegetale dar este mai influenţat de carnea roşie decât Hemoccult II [282]. Hemoccult Sensa are o sensibilitate mai mare pentru cancerul colorectal (64% - 80%) decât Hemoccult II dar are specificitate mai joasă (87% - 90%) [281,283]. Specificitatea

scăzută mărește costurile screening-ului prin creșterea numărului de colonoscopii, cu disconfortul și riscurile pe care le implică.

Avantajele testelor fecale sunt: simplitatea lor, prețul de cost care este redus și sensibilitatea relativ bună pe care au demostrat-o în depistarea cancerului colorectal în condițiile în care practic pacientul nu este expus nici unui risc, aceste teste fiind non-invazive.

Dezavantajele sunt legate de faptul că necesită restricții alimentare, ceea ce influențează negativ aderența la programele de studiu și de sensibilitatea lor destul de scăzută. Pentru a obține rezultate favorabile este însă necesară o bună complianță pentru repetarea testărilor ani de zile. Testele fecale pe bază de guaiac au o specificitate redusă pentru hemoglobina umană și o sensibilitate relativ scăzută pentru identificarea leziunilor semnificative cum ar fi polipii avansați sau cancerul [284,285]. Circa 13%–42% din pacienții care au un rezultat pozitiv la testele fecale pe bază de guaiac nu vor fi depistați cu leziuni la colonoscopie. Se pune chiar problema ca acești pacienți să fie evaluați ulterior gastroscopic [286-289]. Această problemă apare datorită capacității reduse a testelor fecale pe bază de guaiac de a diferenția între sângerările de cauză digestivă superioară și cele inferioare [289-292].

3.1.1.2. ***Imunotestele fecale*** au fost dezvoltate în încercarea de a ameliora specificitatea testelor fecale clasice. Ele se bazează pe utilizarea de anticorpi antiglobină umană și folosesc aglutinarea pe latex, hemaglutinarea pasivă, *enzyme-linked immunosorbent assays* sau metode imunocromatografice. Anticorpii se fixează de globina prezentă în scaun ceea ce determină un rezultat pozitiv al testului. Globina este un component al hemoglobinei care este supus degradării în timpul traversării tractului digestiv de aceea imunotestele fecale sunt specifice sângerărilor oculte din tractul digestiv inferior. De asemenea aceste teste nu reacționează cu globina de origine animală și nici cu vegetalele cu activitate antiperoxidazică și de aceea utilizarea lor nu impune restricții alimentare care sunt necesare pentru testele pe bază de guaiac. Nici administrarea de medicamente antiinflamatoare sau vitamina C nu este prohibită în cazul utilizării testelor imunofecale.

Aceste sunt teste cantitative - tehnologiile mai noi permit cuantificarea hemoglobinei fecale astfel încât ratele sensibilității și specificității să poată fi ajustate [293]. Aceasta se realizează prin stabilirea unei anumite valori *cut-off* a hemoglobinei din scaun care poate fi depistată. Există studii care utilizează valori diferite pentru cut-off iar o valoare optimă nu a fost încă stabilită. De exemplu pentru OC-Sensor fixarea unui prag de pozitivitate de 100 ng Hb/ml ar asigura atât o sensibilitate (61,5–76,5%), cât și o specificitate (93,4–95,3%)

ridicată pentru neoplaziile semnificative [285,293]. Pe măsură ce valoarea *cut-off* crește, sensibilitatea testului se reduce dar crește specificitatea. De exemplu după Rossum și colaboratorii la un prag de 100ng/ml depistarea cancerului s-a făcut cu o sensibilitate de 88% o specificitate de 90% iar depistarea neoplaziilor avansate s-a făcut cu sensibilitate de 62% și o specificitate de 93%. Dacă pragul este scăzut la 75 ng/ml sensibilitatea detectării cancerului și a neoplaziilor clinic avansate crește la 94% respectiv 67% iar specificitatea se reduce ușor la 88% respectiv 91%. Scăderea pragului la de 50 ng/ml duce la creșterea sensibilității pentru detectarea cancerului până la 100% dar determină scăderea specificității până la 84%. Se consideră că orice individ cu test imunofecal pozitiv la un cut-off ≥ 50ng/ml necesită o colonoscopie [294].

Procentele de pozitivitate ale testelor imunofecale sensibilitatea și specificitatea sunt diferite după populația căreia i s-a adresat studiul (grad de risc, grupe de vârstă), tipul de teste utilizate, numărul de probe prelevate, valoarea cut-off aleasă. Astfel în populațiile asimptomatice testele imunofecale sunt pozitive la 4,7% [278] sau 6,9% [295]. Un studiu efectuat de Morikawa și colaboratorii pe 21 805 de asimptomatici la care s-a folosit un test imunochimic (Magstream 1000) aplicat o singură dată cu un cut-off de 20 ng/ml a obținut un procent de pozitivitate de de 5,7% [296]. O cercetare efectuată în Olanda la o populație cu risc mediu cu vârste între 50-74 de ani a obținut un procent de pozitivitate de 8,5% (6,6% la femei, 10,9% la bărbați, 6,4% la participanții sub 60 de ani și 10,8% la participanții peste 60 de ani) [294]. Un studiu realizat la pacienți simptomatici care aveau simptome care impuneau efectuarea unei colonoscopii și care au fost de acord să efectueze un imunotest fecal înainte de colonoscopie s-a obținut un procent de pozitivitate de 16,5% pentru un cut-off ≥ 50 ng/ml, iar la cei cu cut-off ≥ 200 ng/ml procentul a fost de 10,2% (297). Un studiu adresat persoanelor cu antecedente familiale de carcinom colorectal (una sau mai multe rude cu cancer sub 55 de ani) a arătat o pozitivitate a testului de 2,7% iar la cei cu antecedente personale de neoplazie colorectală procentul de pozitivitate a fost de 10,2% [298]. La același procent de pozitivitate obținut prin imunoteste fecale și prin testul Hemoccult procentul de depistare al cancerului și al adenoamelor avansate este mai mare în cazul imunotestelor.

Procentul de depistare pentru cancere și adenoame avansate (neoplazii avansate) este și el influențat de valoarea *cut-off*. La un *cut-off* de 50 ng/ml neoplaziile avansate sunt depistate într-un procent de 3,1% (95% CI: 2,6-3,5), dacă *cut-off* -ul este 75 ng/ml neoplaziile avansate sunt depistate într-un procent de 2,6%, la un *cut-off* de 100 ng/ml depistarea este de 2,4% iar la un *cut-off* de 200 ng/ml neoplaziile avansate sunt depistate

într-un procent de 1,8% (95% CI: 1,5-2,2) [297]. Deci o scădere a *cut-off* de la 100 ng/ml la 50 ng/ml depistează mai multe cancere şi adenoame avansate (de la 2.4% la 3.1%) cu preţul efectuării mai multor colonoscopii fără eficienţă, care nu vor depista cancer sau a adenoame avansate. Dacă se compară performanţa imunotestelor fecale cu *cut-off* 100 ng/ml cu cea pentru cut-off 200 ng/ml se remarcă menţinerea la aceleasi valori a depistării cancerului cu creşterea *cut-off* dar depistarea neoplaziilor avansate scade de la 2.4 % la 1.8% (scădere care se face pe seama adenoamelor avansate, cancerul fiind depistat în procente asemănătoare). Comparând însă imunotestele fecale cu *cut-off* 200 ng/ml cu cele cu un *cut-off* 50 ng/ml s-a observat o reducere cu 50% a colonoscopiilor efectuate (3.2% fata de 7%) dar şi o scădere a depistării cancerului cu 14%, scădere care se menţine la aceeaşi valoare de la un *cut-off* de 100 ng/ml până la un *cut-off* 200 ng/ml inclusiv.

Sensibilitatea testelor imunofecale pentru depistarea carcinomului colorectal se situează între 66 -82% [297,299]. Morikawa şi colaboratorii, utilizând un imunotest cu *cut-off* de 20 ng/ml, au obţinut o sensibilitate de 66% şi o specificitate de 95% pentru depistarea cancerului iar pentru adenoamele mai mari de 10 mm o sensibilitate de 20 % şi o specificitate de 95% [296]. Numărul de eşantioane fecale testate influenţează sensibilitatea testului. Astfel, de exemplu sensibilitatea pentru depistarea cancerului colorectal prin OC-Sensor la un prag de 150 ng/ml la pacienţii la care s-au prelevat două eşantioane din care cel puţin o testare a fost pozitivă, a fost de 81%. În cazul prelevării doar a unei probe sensibilitatea imunotestului fecal în depistarea CCR a fost de 65,8% iar determinarea dintr-o probă care conţine fecale rezultate în urma a 3 mişcări intestinale a fost de 81,8% [300].

Complianţa la imunotestele fecale este superioară comparativ cu cea obţinută la testele pe bază de guaiac mai ales din cauza faptului că nu necesită restricţii dietetice sau întreruperea medicaţiei uzuale a pacientului [300]. Într-un studiu comparativ, complianţa pacienţilor care au efectuat imunotest a fost cu 20% mai mare decât la cei cu teste cu guaiac [297]. În studiul lui Bampton şi colab. [298], din 1641 persoane invitate să efectueze screeningul CCR prin imunotest fecal, doar 48,2% au efectuat testul. Într-un studiu olandez complianţa a fost de 60%, mai crescută la femei- 63% decât la bărbaţi- 57%. În alte studii europene procentul de participare la screening-ul cu teste imunofecale a variat între 53 % până la 67% [301]. Doar 81% dintre cei cu imunotest pozitiv au efectuat colonoscopie reprezentând 7% din numărul de participanţi [297].

Într-un studiu efectuat pe 785 persoane [298] s-a analizat eficienţa testelor imunofecale luându-se în considerare leziunile clinic semnificative (cancerul, polipii

avansaţi, polipii multipli, i.e. ≥3) depistate la colonoscopiile efectuate în urma rezultatelor pozitive ale testelor. Neoplaziile clinic semnificative au fost depistate la 1,8% din totalul pacienţilor.

Într-un alt studiu [302] efectuat pe 1000 de pacienţi au fost depistate neoplazii clinic semnificative la 91 de pacienţi reprezentând 9,1% din numărul pacienţilor incluşi în studiu dintre care 17 pacienţi (1,7%) au fost depistaţi cu cancer (16 în stadii precoce, stadiul Dukes A si B, reprezentând 1,6% din totalul participanţilor la studiu şi 94,11% din totalul cancerelor depistate). Majoritatea pacienţilor (74) au avut polipi adenomatoşi avansaţi reprezentând 7,4% din numărul participanţilor incluşi în studiu şi 81,31% din cazurile cu neoplazie clinic semnificativă. Sensibilitatea imunotestului fecal la pacienţii cu adenoame avansate sau cancer obţinut în studiu a fost de 67% .

Unii autori au obţinut un procent de depistare al adenoamelor avansate şi al cancerului dublu în screeningul cu imunoteste fecale (2.4%) faţă de screeningul cu teste fecale clasice (1.1- 1.2%) [301]. În alte studii, procentul de depistare al adenoamelor avansate şi al cancerului în screeningul prin ITF a fost de 1,2% [303]. **A**nalizând adenoamele avansate s-a observat că 67% dintre acestea au avut dimensiuni ≥ 1cm, 26% au avut displazie de grad înalt, 66% au avut ≥ 20% structura viloasă [297]. Totodată s-a evidenţiat că 38% dintre pacienţi au avut cel puţin un adenom avansat, 85% au avut cel puţin un adenom avansat de peste 1 cm, 6% au cel puţin un adenom cu peste 20% structura viloasă [304,285].

Majoritatea studiilor au arătat o mai mare eficienţa în depistarea neoplaziilor colonului stâng (rect, sigma, descendent, flexură stângă) decât în cele ale colonului drept (transvers, ascendent, cec). Pe măsură ce fecalele se deplasează prin colon are loc degradarea hemoglobinei ceea ce face mai uşor de depistat leziunile din colonul stâng. De asemenea există diferenţele în consistenţa scaunului care fac ca sângele provenit din colonul drept să fie mai omogen distribuit iar cel din colonul stâng să fie dispus mai în suprafaţă. Într-un studiu efectuat pe 420 000 subiecţi cu risc mediu s-a obţinut o sensibilitate a imunotestelor de 31% pentru adenoamele avansate situate pe colonul stâng şi de 16% pentru cele situate pe colonul drept şi o specificitate de 95% [299]. Există însă şi studii în care se obţin valori similare pentru sensibilitatea pentru neoplaziile distale şi proximale [305] sau în care sensibilitatea pentru depistarea cancerelor nu este modificată de localizarea lor [306].

Prin aplicarea imunotestelor fecale s-a obţinut în Japonia [304] o reducere a mortalităţii prin cancer colorectal cu 23-81%. Rezultatele obţinute depind însă de tipul de

test utilizat şi de intervalul între testări. Costurile mai scăzute în cazul unei singure prelevări au determinat utilizarea unui cut-off mai scăzut în vederea depistării unei cantităţi mai mici de hemoglobină fecală şi astfel se pot obţine aceleaşi procente de depistare a cancerului ca şi în studiile în care s-au folosit 2 prelevări.

Screening-ul prin imunoteste trebuie trebuie repetat anual - ceea ce conduce la o scădere a mortalităţii cu 60% [304]. În stabilirea intervalului s-a ţinut cont că polipii de peste 1 cm nerezecaţi se malignizează în 24% din cazuri într-un procent de 1% pe an şi de faptul că adenoamele sub 1 cm pot dezvolta cancer invaziv extrem de rar în mai puţin de 5 ani.

Utilizarea anuală a unui test fecal de depistare a sângerarii oculte, testul cu guaiac-Hemoccult Sensa sau a testului immunochimic fecal care au o sensibilitate înaltă (sensibilitatea pentru cancer ≥70%) determină un procent de rezultate fals pozitive mai mic de 10% (specificitate >90%) ceea ce determină efectuarea unui număr mai mic de colonoscopii cu un câştig în ani de viaţă similar cu screeningul prin colonoscopie efectuat odată la 10 ani.

Analiza cost eficienţa a metodelor aplicate în diferite ţări este dificil de efectuat întrucât rezultatele screening-ului cancerului colorectal diferă în funcţie de testul folosit, de *cut-off* şi de numărul de prelevări. În Japonia se foloseşte OC-Sensor cu un prag de 150ng/ml cu 2 prelevări iar dacă una este pozitivă se efectuează colonoscopia. În Franţa se folosesc tot două testări şi s-au obţinut rezultate similare cu OC-Sensor cu un prag de 150ng/ml şi 200ng/ml care corespund la un prag de 176 ng/ml -234 ng/ml cu testul FOB-Gold. Pragul de 100ng/ml al testului OC-Sensor corespunde pragului de 117ng/ml al testului FOB-Gold. Folosind aceeaşi tehnică de măsurare, OC-Sensor şi FOB-Gold sunt comparabile ţinând cont de cantitatea de fecale pe ml de tampon. În Italia se foloseşte OC-Sensor cu un prag de 100ng/ml iar în Olanda se preconizează utilizarea screeningului prin testul OC-Sensor cu un prag de 50ng/ml – 75 ng/ml. Testul OC-Sensor (Eiken Chemical Co., Tokio Japan) este considerat pozitiv dacă valoarea sangelui fecal ≥100 ng Hb/ml. La un prag de 100 ng/ml are o sensibilitate înaltă (61.5–76.5%), o specificitate bună (93.4–95.3%) [304,285].

Rămîne o problemă stabilirea unei valori *cut –off* care să asigure un compromis acceptabil între sensibilitate şi specificitate, pentru că o specificitate prea scăzută poate compromite rezultatele screening-ului datorită creşterii numărului de colonoscopii necesare până la cote care depăşesc cu mult posibilităţile tehnice (număr de unităţi de colonoscopie, de colonoscopişti) şi pe cele financiare. De asemenea trebuie stabilit câte

eşantioane de scaun trebuie prelevate, studiile arătând că o singură testare este cea mai ieftină alternativă dar cu cea mai mică sensibilitate. Pe de altă parte recoltarea timp de trei zile consecutiv a eşantioanelor de fecale determină creşterea preţului de cost, este o metodă consumatoare de timp prin procesarea unui număr mare de probe şi în plus scade aderenţa la screening. Autorii japonezi recomandă de aceea ca metoda să fie repetată două zile consecutiv [307].

Interpretarea lor este automată, ceea ce le face nonoperator dependente iar cu ajutorul unui cititor de coduri de bare ele pot identifica cu certitudine persoana care este testată. Studiile au demonstrat că sensibilitatea imunotestelor este superioară testelor pe bază de guaiac pentru depistarea cancerelor şi adenoamelor [283,308-311]. Această creştere a sensibilităţii se obţine însă cu preţul scăderii specificităţii.

Eficienţa imunotestului fecal poate fi apreciată cu ajutorul raportului cost/eficienţa care este de 13 100 dolari pentru un an de viaţă câştigat (prin utilizarea Hem Select) faţa de 28500 dolari, pentru un an de viaţă câştigat prin Hemoccult [311].

Avantajele imunotestelor sunt legate de faptul că sunt non-invazive, au o sensibilitate destul de bună (superioară testelor cu guiac), sunt relativ bine acceptate de populaţie ceea ce sigură o aderenţă mai bună la screening decât testele clasice (nu impun restricţii alimentare sau întreruperea administrării de medicamente), interpretarea lor automată le face non-operator dependente, iar preţul de cost (deşi mai mare decât la testele fecale pe bază de guiac) se menţine scăzut. Dezavantajele testului sunt legate de faptul că trebuie repetate anual şi sunt mai costisitoare decât screening-ul pe baza testelor cu guaiac.

3.1.2. Depistarea ADN-ului fecal este o tehnică non-invazivă care se bazează pe exfolierea colonocitelor, proces care se derulează în permanenţă (spre deosebire de sângerarea leziunilor care este intermitentă) şi pe faptul că ADN-ul uman este stabil în fecale. În cursul carcinogenezei colorectale apar o serie de mutaţii genetice la nivelul genei APC, a genei de supresie tumorală TP53, a oncogenei K-Ras. Testele moleculare folosite iniţial se bazau pe depistarea unei singure gene alterate, aveau o sensibilitate foarte scăzută şi au fost abandonate. În prezent se folosesc teste care investighează un set de mutaţii. Într-un studiu realizat pe indivizi cu risc mediu s-a obţinut o sensibilitate de 53% pentru cancer, 11% pentru adenoamele cu dimensiuni de peste 1cm şi o sensibilitate de 94% [312].

În august 2014 US Food and Drug Administration a aprobat utilizarea *Cologuard multitarget stool DNA test* (*Exact Sciences Corporation*), care analizează fecalele pentru a detecta mutaţiile *KRAS*, metilările aberante ale *NDRG4*, *BMP3*, β-actina şi hemoglobina

conţinute în celulele descuamate din carcinoamele colorectale şi adenoamele avansate. În studiul DEEP-C [312], Cologuard s-a dovedit a fi superior testelor imunofecale în detectarea cu acurateţe a cancerelor şi adenoamelor avansate. Sensibilitatea pentru cancer a fost semnificativ mai mare pentru testul ADN fecal comparativ cu testul imunofecal (92,3% respectiv 73,8%; *P*=0.002), la fel şi sensibilitatea pentru leziunile precanceroase avansate (42,4% respectiv 23,8%; *P*< 0,001). De asemenea sensibilitatea pentru polipii sesili seraţi a fost mai mare pentru testele ADN–ului fecal comparativ cu testele imunofecale (42,4% respectiv 5,1%; *P*< 0.001), dar specificitatea este mai joasă (87% respectiv 95%; *P*< 0,001). Testul nu este foarte performant în ceea ce priveşte polipii – el a depistat doar 17 % din polipii adenomatoşi fără caractere avansate. Dezavantajele acestor teste sunt legate de faptul că au o specificitate mai scăzută ceea ce conduce la mai multe rezultate fals pozitive şi de preţul de cost de aproximativ 600 de dolari care probabil va limita utilizarea testului. Un avantaj al acestei metode este că ea poate fi repetată mai rar decât anual - se pare că se poate repeta la 3 ani [214]. În recomandările anterioare ale United States Preventive Services Task Force metoda nu era recomandată în screening-ul cancerului colorectal dar recomandările din 2016 o iau în considerare [272,402]. Este necesară stabilirea unui set optim de markeri moleculari care să asigure o creştere a sensibilităţii. Nu se ştie la ce intervale de timp trebuie repetat testul, iar costul său este prohibitiv pentru multe ţări [313,314].

Sunt în lucru studii care au identificat o serie de proteine care ar putea fi utilizate pentru a pune la punct un test non-invaziv care să permită depistarea carcinomului colorectal utilizând sângele sau fecalele. În aprilie 2016 FDA a aprobat utilizarea unui test sanguin care detectează *SEPT9* DNA metilat (Epi proColon; Epigenomics). În singurul studiu realizat până în prezent sensibilitatea sa pentru depistarea cancerului colorectal este 48% [272,315,316].

3.2 Tehnicile de vizualizare directă.

3.2.1.Colonoscopia poate fi utilizată fie ea însăşi ca metoda de screening, fie după aplicarea oricărei alte metode de screening la care s-a obţinut un rezultat pozitiv. Ea permite examinarea directă a întregului colonul. Se impune o dietă lichidă cu o zi înaintea examinării precum şi ingestia unui preparat de polietilen glicol care să faciliteze golirea intestinului. Gradul de pregătire al colonului este esenţial pentru a asigura condiţii optime de examinare permiţând vizualizarea leziunilor şi crescând acurateţea examinării. Pentru

a evalua gradul de pregătire al colonului se poate utiliza scala Aronchick care consideră că pregătirea este excelentă când se vizualizează >95% din mucoasă, bună când se vizualizează 90–95% din mucoasă, rezonabilă *(fair)* pentru 80–90% din mucoasă vizualizată şi slabă când <80% din mucoasă poate fi vizualizată [317]. În prezent ghidurile consideră că o pregătire etichetată ca slabă impune repetarea colonoscopiei într-un interval mai mic decât un an [318].

De asemenea, datorită disconfortului pe care-l poate provoca examinarea se recurge la sedarea pacientului. De obicei durează aproximativ 30 de minute, dar examinarea se poate prelungi în funcţie de leziunile descoperite şi de tehnicile aplicate. Colonoscopia este metoda standard cu care se compară sensibilitatea altor teste. Totuşi nici ea nu este perfectă – există studii care evidenţiază faptul că pot fi omişi polipi de peste 1 cm sau chiar cancere [271]. De asemenea studiile care evaluează sensibilitatea colonoscopiei sunt realizate în condiţii de cercetare, de către examinatori experimentaţi - ceea ce face posibil ca valorile sensibilităţii să fie mai mari decât cele din practica reală. Avantajul major al colonoscopiei este că permite biopsierea leziunilor depistate precum şi rezecţia endoscopică a polipilor. Ea are de asemenea sensibilitate şi specificitate foarte bună.

Într-un studiu publicat în 2012 [6] în care 2602 pacienţi cu adenoame colonice care au fost rezecate au fost urmăriţi în medie 15,8 ani, 12 persoane au decedat din cauza cancerului colorectal. După estimările la populaţia generală rata de decese prin cancer colorectal care ar fi fost de aşteptat era de 25,4 ceea ce sugerează o reducere a mortalităţii prin cancer colorectal cu 53%. Deci adenoamele depistate şi rezecate endoscopic includ leziunile care au importanţă clinică, care au potenţial de-a evolua spre cancer şi de a cauza decesul. Dezavantajele metodei sunt legate de riscul de complicaţii. Complicaţiile severe ale colonoscopiei de la decesul unor persoane asimptomatice la situaţii care necesită spitalizare incluzând perforaţiile, sângerările masive, diverticulita, dureri abdominale severe şi evenimente cardiovasculare sunt estimate la 25 din 10 000 de proceduri. În SUA riscul estimat de perforaţie este de 3,8 la 10 000 de proceduri CI 95%, între 7,8 şi 19,3 la 10 000 de proceduri) [319]. Pe de altă parte metoda provoacă disconfort bolnavului atât prin necesitatea pregătirii prealabile a intestinului cât şi datorită insuflării colonului în timpul examinării propriu zise. Metoda este scumpă, necesită echipamente performante, personal specializat şi bine antrenat, este consumatoare de timp. Din aceste motive implementarea unui screening- bazat pe colonoscopie nu este întotdeauna posibilă - mai ales în tările mai puţin dezvoltate. [319,320]. Endoscopia clasică nu reuşeşte în majoritatea cazurilor să diferenţieze leziunile, astfel se practică numeroase biopsii şi rezecţii

endoscopice a unor leziuni cu potențial minim de malignizare, ceea ce crește riscul de complicații și mărește durata și costul endoscopiilor. De aceea, devine tot mai necesară dezvoltarea unor tehnici care să permită detectarea in vivo a leziunilor avansate histologic fără să fie necesară prelevarea de biopsii. Cromoendoscopia cu magnificație constă în pulverizarea mucoasei cu indigo carmin sau cristal violet, este o metodă laborioasă care necesită timp îndelungat și este considerată eficientă numai când este efectuată de endoscopiști experimentați. Kudo utilizând această metodă a reușit diferențierea în proporție de 94-96% a neoplasmelor colonice de leziunile non-neoplazice.

Cromoendoscopia computerizată virtuală este o tehnică endoscopică care prin ajustarea caracteristicilor videoendoscoapelor permite ameliorarea vizualizării rețelei vasculare și a suprafeței mucoasei permițând o mai bună caracterizare a leziunilor. Metoda permite evaluarea arhitecturii capilare și a microvascularizației printr-o apăsare de buton. Au fost dezvoltate trei asfel de sisteme: endoscopia în bandă îngustă *Narrow Band Imaging* (NBI) de la Olympus, *Fujinon Intelligent Color Enhancement* (FICE), și *iScan* de la Pentax. Metoda este eficace în mâinile unor endoscopiști experimentați [321].

Tehnica endoscopiei în bandă ingustă (NBI) este o nouă metodă de examinare destinată creșterii acurateții diagnosticului prin utilizarea unor filtre pentru lungimile de undă corespunzătoare culorilor albastru/verde/roșu. Endoscopia cu magnificație asociată cu NBI are două aplicații distincte: studiul arhitecturii epiteliului de suprafață cu dispoziția foveolară –*pit pattern* și studiul vascularizației superficiale- *capillary pattern*. Recent un grup de experți din Japonia, Statele Unite și Europa au dezvoltat un sistem simplu de clasificare a leziunilor colorectale care pare că poate să contribuie la o predicție histologică real-time (tab I). Beneficiul constă atât din reducerea riscurilor legate de polipectomie prin faptul ca polipii rectosigmoidieni cu aspect hiperplastic ar putea rămâne pe loc cât și din diminuarea costurilor legate de evaluarea histologică pentru că adenoamele mici ar fi polipectomizate dar nu ar mai fi recuperate și evaluate (strategia *resect and discard*) [322,323]. În practică, această tehnică permite o mai bună caracterizare a modificărilor epiteliale (de exemplu metaplazia intestinală, displazia), dezorganizării vasculare în afecțiuni inflamatorii.

Autofluorescența se bazează pe capturarea fluorescenței emise țesuturi după expunerea la o lumină de excitație cu lungimea de undă de 390-470 nm. Imaginea de fluorescență este transformată în lumină verde iar reflexia este transformată în albastru și roșu. Metoda este controversată deși a crescut capacitatea unor endoscopiști neexperimentați de a diferenția polipii colonici.

Tabel I. Clasificarea internaţională a leziunilor colorectale pe baza NBI (NICE)[322]

	Tipul 1	**Tipul 2**	**Tipul 3**
Culoare	Similară sau uşor mai deschisă comparativ cu restul mucoasei.	Mai brună comparativ cu restul mucoasei (de verificat dacă culoarea este determinată de vase)	Brună sau brun închisă comparativ cu restul mucoasei; uneori prezintă zone parcelare mai albicioase.
Vasele	Absente sau vase izolate cu aspect dantelat, care pot traversa leziune leziunea	Vase maronii care înconjoară structuri albicioase	Prezintă una sau mai multe arii unde vasele sunt întrerupte sau absente.
Pattern-ul de suprafaţă	Puncte închise la culoare sau albicioase uniforme ca dimensiuni, sau absenţa omogenă a pattern-ului.	Structuri albicioase ovalare, tubulare, sau ramificate mărginite de vase maronii.	Pattern de suprafaţă amorf sau absent.
Histopatologia cea mai probabilă.	**Hiperplastic**	**Adenom**	**Cancer invaziv în submucoasă.**
Tratament	**urmărire**	**Polipectomie/ EMR/ ESD**	**Intervenţie chirurgicală**

Endocitoscopia cu ultramagnificaţie se bazează pe aplicarea vârfului endoscopului pe o arie ţintă care a fost anterior colorată cu albastru de metilen şi cristal violet. Se pot recunoaşte forma nucleilor care se colorează cu albastru de metilen şi citoplasma care se colorează cu cristal violet. Metoda este utilă pentru a diferenţia leziunile neoplazice dar este laborioasă şi necesită timp.

Endomicroscopia confocală laser capturează imagini microscopice ale ţesuturilor în vivo. Microscopul utilizează o rază laser de o anumită lungime de undă care trece printr-o apertură confocală. Raza laser este transportată printr-un *miniprobe* confocal care este introdus prin canalul de lucru al endoscopului. Limitele metodei sunt legate de câmpul vizual restrâns, de costurile ridicate şi de creşterea duratei de timp necesare examinării.

Există colonoscoape dotate cu o lentilă care permite lărgirea unghiului de vizualizare până la 330°. O altă metodă care poate ameliora performanţele colonoscopiei prin îmbunătăţirea vizualizării zonelor care sunt dificil de apreciat constă din utilizarea unui *third eye retroscope* care constă dintr-un cateter flexibil de mici dimensiuni care se introduce prin canalul de lucru al endoscopului, şi care la ieşirea din endoscop se poziţionează automat ca un „J” la 180° faţă de capătul endoscopului ceea ce permite vizualizarea simultană anterioară şi în retroversie la retragerea endoscopului. Consecinţa utilizării acestui dispozitiv este ameliorarea semnificativă a ratei de detecţie a polipilor [324,325].

3.2.2.Sigmoidoscopia flexibilă permite examinarea rectului şi a mai puţin de jumătate din colon. Necesită pregătirea colonului care se poate realiza şi prin clismare. Nu se realizează în condiţii de sedare ceea ce este perceput ca favorabil de unii pacienţi şi nefavorabil de alţii. Lipsa sedării este considerată un impediment pentru că scade aderenţa pacienţilor pentru repetarea examinării. Complicaţii serioase apar în aproximativ 3,4 cazuri la 10 000 proceduri [319]. Deşi specificitatea metodei este mare (98-100%) sensibilitatea este scăzută (35-70%) pentru că un număr mare de tumori localizate proximal apar în absenţa leziunilor distale accesibile sigmoidoscopic. Există şi posibilitatea aplicării unei strategii care combină sigmoidoscopia aplicată la 5 ani cu testele fecale repetate la fiecare 3 ani [271].

Un studiu randomizat norvegian recent publicat care a inclus peste 100 000 de indivizi demonstrează că atât sigmoidoscopia flexibilă cât asocierea ei cu FOBT au redus atât incidenţa cât şi mortalitatea comparativ cu populaţia neinclusă în screening [326].

3.3. Metodele radiologice

Irigografia cu dublu constrat deşi mult folosită în trecut pentru investigarea colonului nu este în prezent recomandată ca metodă utilizabilă în screening-ul cancerului colorectal pentru că are o sensibilitate mai redusă decât a celorlalte metode. Metoda are de asemenea multe rezultate fals pozitive din cauza unor artefacte diagnosticate ca polipi. În cazul că se depistează anomalii la irigografie este necesară o colonoscopie ulterioară. În cazul în care nu există resurse pentru a folosi alte metode irigografia care este accesibilă poate fi încă utilizată.

Colonografia CT (colonoscopia virtuală) este o metodă imagistică mai recent introdusă în practica clinică – care utilizează tomografia computerizată helicoidală pentru a construi imagini bidimensionale sau tridimensionale ale colonului. Ea oferă posibilitatea de a vizualiza leziunile fără a permite însă prelevarea de biopsii sau rezecţia endoscopică. De aceea o colonografie pozitivă va fi întotdeauna urmată de o colonoscopie- există centre care oferă posibilitatea efectuării colonoscopiei în aceeaşi zi pentru a evita repetarea pregătirii.

Sensibilitatea metodei diferă mult între diverse studii: după Pickhardt şi col sensibilitatea a fost de 93,8% pentru polipii de cel puţin 1cm [327] în timp ce Cotton şi col au obţinut o sensibilitate de 55,0% [328,329].O metaanaliză bazată pe rezultatele publicate în 5 studii care au evaluat screening-uri realizate prin colografie CT estimează

sensibilitatea per pacient de 80% pentru adenoamele ≥6mm şi de 88% pentru neoplaziile avansate≥10 mm [330-336]. Comparativ colonoscopia are o sensibilitate de 92% pentru adenoamele≥6 mm, de 88% pentru neoplaziile advansate ≥10 mm şi de 95%–97% pentru cancere [337-340]. Se consideră că scopul screening-ului prin colografia CT este detectarea adenoamelor avansate [340] pentru că polipii cu dimensiuni sub 6mm au o semnificaţie clinică minoră [341]– sub 1% din aceste leziuni conţin displazie de grad înalt sau sunt maligne [342]. Se consideră că a recomanda colonoscopie pentru micile leziuni descoperite colonografic nu este o strategie cost eficientă şi nu se justifică clinic [343,344]. Se consideră că pot fi depistate la colonografie CT leziunile care depăşesc 2mm în înălţime şi peste 7mm diametru. Un studiu coreean raportează o sensibilitate sub 50% a colografiei CT pentru polipii plaţi [345].

Avantajele metodei sunt legate de faptul că este minim invazivă, permite evaluarea întregului colon are o sensibilitate înaltă pentru depistarea neoplaziilor avansate, are o durată redusă (10 minute), nu necesită sedare.

Dezavantajele sunt legate de faptul că evidenţierea unei leziuni impune colonoscopia. Ea necesită pregătirea prealabilă a colonului, este o metodă scumpă care necesită echipamente performante şi personal antrenat. De asemenea metoda nu este lipsită de riscuri legate pe de o parte de expunerea la radiaţii - chiar dacă nu se pot evalua exact riscurile unele studii sugerează că la o mie de persoane o persoană adiţională va dezvolta cancer în cursul vieţii. Trebuie ţinut cont pe de o parte de faptul că riscul cumulativ al expunerilor la radiaţii tinde să crească datorită diferitelor explorări la care sunt supuşi bolnavii, dar pe de altă parte doza de expunere scade datorită progreselor tehnologice. Se estimează că riscul de perforaţie este de 0 până la 6 la 10 000 de colografii de screening [320]. De asemenea faptul că examinarea vizualizează uneori anomalii extracolonice este uneori benefic dar apare riscul de a expune pacientul la explorări ulterioare pentru nişte leziuni care nu au relevanţă clinică [346,347].

Metoda rămâne însă singura opţiune aplicabilă atunci când nu se poate realiza o colonoscopie totală fie din cauza dificultăţilor tehnice, a disconfortului bolnavului sau a prezenţei unei leziuni obstructive. Necesitatea de a implementa screening-ul cancerului colorectal este evidentă, problema care rămâne este legată de alegerea metodei potrivite condiţiilor financiare şi a disponibilităţilor fiecărei tări.

Astfel US Preventive Services Task Force [272] consideră în prezent că există un beneficiu net al screening-ul persoanelor cu vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani, între 76

şi 85 de ani beneficiul este mic la persoanele care au fost anterior supuse screening-ului. Ei consideră că nu există studii care să demostreze că vreuna din strategii este mai eficientă decât celelalte, deşi există diferite niveluri de evidenţă în sprijinul eficienţei avantajelor şi a limitelor lor.

Există date care demonstrează că screening-ul prin oricare din aceste metode scade mortalitatea prin cancer colorectal la categoria de vârstă 50-75 de ani. Chiar dacă aparent colonoscopia ar fi metoda de dorit pentru că are sensibilitatea cea mai mare limitele ei sunt legate de riscurile pe care le incumbă şi de resurselor materiale, financiare şi de personal pe care le implică. De aceea utilizarea testelor fecale are ca scop tocmai reducerea numărului de colonoscopii necesare.

Atunci când alegem metoda de screening trebuie să ţinem cont de sensibilitatea şi specificitatea fiecărei metode. Astfel sensibilitatea Hemoccult II este inferioară celei a imunotestelor fecale, care este aproape egală cu cea a Hemoccult Sensa, care este aproape egală cu cea a sigmoidoscopiei flexibile, care este inferioară colonoscopiei. Specificitatea Hemoccult Sensa este inferioară celei a imunotestelor fecale, care este aproape egală cu cea a Hemoccult II, care este inferioară sigmoidoscopiei flexibile, care este egală cu cea a colonoscopiei.

Intervalul la care trebuie repetată metoda de screening este de 1 an în cazul testelor fecale, de 5 ani în cazul de sigmoidoscopiei asociată cu teste imunofecale la 3 ani şi de 10 ani pentru colonoscopie. În 2016 US Preventive Services Task Force tinde să schimbe recomandarea pentru asocierea sigmoidoscopiei cu imunotestele indicând repetarea sigmoidoscopiei la 10 ani şi anuală a imunotestului.

Se consideră că în acest mod se obţin rezultate similare în ceea ce priveşte numărul de ani de viaţă câştigaţi. Aplicarea screening-ului anual cu ajutorul testelor fecale care au o sensibilitate pentru cancer de 70% şi o specificitate de 90% (cum ar fi Hemoccult Sensa şi testele imunofecale) este strategia considerată a necesita numărul cel mai mic de colonoscopii pentru a obţine un număr de ani de viaţă câştigaţi similar cu cel obţinut prin utilizarea colonoscopiilor la interval de 10 ani [272]. Se pare că pentru un screening esenţială este aderenţa populaţiei, aceasta pare să influenţeze în mai mare măsură rezultatele obţinute decât chiar metoda de screening utilizată.

CAPITOLUL 4
ORGANIZAREA SCREENING-ULUI CANCERULUI COLORECTAL

Screening-ul sistematic al cancerului colorectal este o recomandare a Consiliului Uniunii Europene din 2003. Numeroase date certifică eficienţa , având în vedere că există deja o experienţă valoroasă atât în Europa cât şi în SUA, Canada, Japonia, Australia ş.a. Screening-ul cancerului colorectal permite descoperirea neoplasmelor latente şi rezecţia leziunilor precanceroase la populaţia asimptomatică, prevenind astfel apariţia cancerului. OMS a enunţat în 1968 o serie de principii care au fost ulterior modificate în 2002 pentru implementarea programelor de screenig din Olanda [247,248]. Astfel se consideră că afecţiunea respectivă trebuie să constituie o importantă problemă de sănătate publică, boala să aibă o istorie naturală descifrată, trebuie să beneficieze de metode de tratament eficiente iar tratamentul precoce să fie mai eficient decât tratamentul aplicat mai târziu, să existe metode de diagnostic care să fie la îndemână, să existe un stadiu precoce al afecţiunii care să poată fi recunoscut, să existe un test care să poată fi utilizat în screening şi care să fi acceptat de populaţie care trebuie informată adecvat despre aspectele pro si contra şi care trebuie să îşi menţină libertatea de a participa sau nu la screening, personalul medical trebuie să cunoască riscurile şi beneficiile, trebuie stabilite strategiile de examinare şi tratament ulterioare acestui test, costurile trebuie să fie contrabalansate de cheltuielile globale cauzate de afecţiune, să existe măsuri de educaţie publică adecvate pentru promovarea unei largi accesibilităţi la programul de screening şi să existe proceduri de asigurare şi control al calităţii.

Cancerul colorectal este o afecţiune care se pretează foarte bine la screening datorită secvenţei adenom-carcinom care este implicată în majoritatea cazurilor de cancer şi care presupune o evoluţie lentă (se estimează că sunt necesari 10 ani pentru progresiunea de la adenom la carcinom). Această perioadă de timp ne oferă posibilitatea ca prin aplicarea metodelor de screening să depistăm leziunea precanceroasă şi să o îndepărtăm, prevenind astfel apariţia carcinomului colorectal. Chiar dacă leziunea

depistată este deja un carcinom, diagnosticarea ei într-o fază incipientă la un pacient care nu este încă simptomatic, ne permite ameliorarea prognosticului afecţiunii şi determină scăderea mortalităţii.

Există însă o serie de dezavantaje ale screening-ului care sunt legate de rezultatele fals pozitive care pot determina anxietate, de riscurile aplicării unor proceduri invazive pentru diagnosticul sau excizia leziunilor depistate prin screening, sau de costurile excesive implementării screening-ului. Tocmai de aceea fiecare etapă a screening-ului este foarte importantă. Etapele care trebuie urmate sunt: identificarea populaţiei ţintă, invitarea persoanelor cărora le este destinat screening-ul, evaluarea performanţelor metodelor de screening şi alegerea metodei sau metodelor ce vor fi utilizate, stabilirea intervalului de timp la care se va repeta screening-ul şi stabilirea atitudinii terapeutice care va fi aplicată ulterior depistării leziunilor.

Identificarea populaţiei ţintă şi trimiterea invitaţiilor de participare la studiu necesită eforturi organizatorice importante. Identificarea populaţiei ţintă, adică cea căreia îi este adresat screening-ul implică stabilirea grupelor de vârstă care vor fi incluse şi aria geografică unde se va implementa programul. Atenţie trebuie acordată criteriilor de excludere din screening cum sunt prezenţa unor afecţiuni în stadiu terminal, explorări recente (colonoscopie), antecedentele personale de cancer colorectal sau leziuni preneoplazice. De asemenea trebuie depistate persoanele cu antecedente familiale de cancer ereditar care trebuie excluse din screening şi îndrumate spre un program special de supraveghere. Prin evaluarea rezultatelor obţinute prin screening-ului cancerului colorectal se consideră că este necesară aplicarea sa la toate persoanele asimptomatice cu vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani [272]. După această vârstă se consideră că beneficiul este mic la persoanele care au fost supuse anterior screening-ului şi se consideră că decizia de a continua screeningul la persoanele cu vârste cuprinse între 76 şi 85 de ani trebuie individualizată în funcţie de starea de sănătate a pacientului.

Este importantă asigurarea accesului la screening, rezultatele fiind influenţate în mod esenţial de complianţa populaţiei. În acest sens este necesar ca atât testul de screening cât şi metodele de urmărire ulterioară să fie oferite gratuit, asigurând astfel egalitatea de şanse pentru întreaga populaţie. Acestea trebuie furnizate tuturor întregii populaţii inclusiv celor dezavantajaţi, iar participarea nu trebuie să fie condiţionată de statutul de asigurat.

Se recomandă ca pacientul eligibil să fie invitat activ să participe la screening, de-obicei printr-o scrisoare, de preferat semnată de medicul de familie, eventual urmată de o

scrisoare de aducere aminte adresată celor ce nu au răspuns. Utilă s-a demonstrat şi trimiterea împreună cu invitaţia a unui material informativ care să conţină date despre cancerul colorectal – riscul de a dezvolta cancer, riscurile legate de această afecţiune, beneficiile screening-ului însoţite de imagini ale procesului de transformare din polip în cancer şi ale rezecţiei polipilor [349]. Se pare că utilizarea telefonului, deşi mai eficientă este mai scumpă. Este importantă implicarea medicilor de familie care trebuie să sfătuiască pacientul să participe la screening şi să ofere informaţii care să contribuie la o bună participare la studiu. De aceea medicul de familie trebuie instruit despre modul de desfăşurare al screening-ului, dar şi motivat pentru că, prin atitudinea sa poate avea un rol determinant în creşterea complianţei populaţiei [350]. Sunt necesare şi campanii de popularizare a screening-ului prin mass media.

În ceea ce priveşte alegerea metodei de screening trebuie luate în considerare mai multe aspecte (tab I). Modalităţile de screening cele mai agreate sunt testele fecale pentru depistarea hemoragiilor oculte, sigmoidoscopia şi colonoscopia dar există tendinţa de a utiliza în unele cazuri şi celelalte metode (colografia CT, determinarea ADN-ului fecal şi testele sanguine). În 2015 American College of Physicians recomandă screening-ul cancerului colorectal prin teste fecale cu sensibilitate ridicată anual, sigmoidoscopie la 5 ani, sigmoidoscopie la 5 ani asociată cu teste fecale cu sensibilitate înaltă la 3 ani, sau colonoscopie la 10 ani la adulţii începând cu vârsta de 50 de ani până la 75 de ani [351].

Tabelul nr I

Modalităţile de screening şi rezultatele lor [252,253,259, 284, 296, 327,332,354-362].

Modalitaţi de screening	Interval recomandat	Sensibilitatea testului pt CRC(%)	Specificitatea testului pt CRC(%)	Sensibilitatea pt adenoame avansate%	Specificitatea pt adenoame avansate(%	Reducerea incidenţei CRC (%)	Reducerea mortalităţii prin CRC (%)
gFBOT	1-2 ani	12,9-85	80-97,7	4-33	80		16
FIT	1-2 ani	81,8-100	87,5-96,9	27-56,8	91,4-97,3		
ADN fecal	incert	25-86	73-96	15-57	84-96		
Colonoscopie	10 ani	95		88-98		67-76	50-65
Sigmoidoscopie	5 ani	95		83	59,6	31-33	38-43
Colo CT	5 ani	96		90 adenoame> 10mm 78-90 adenoame 6-9mm	86-89 adenoame. 10mm, 86-89 adenoame 6-9mm		

Într-un studiu care analizează experienţa dobândită în 18 ţări în care se desfăşoară 20 de programe de screening al cancerului colorectal arată că, în majoritatea statelor programele se bazează pe teste fecale, în câteva ţări populaţia poate opta pentru teste fecale, sigmoidoscopie flexibilă şi colonoscopie iar un singur program oferă exclusiv colonoscopia [363].

Dintre **testele fecale** cele pe bază de guaiac reprezintă o alternativă ieftină, non-invazivă dar care trebuie repetată anual sau la doi ani şi care determină o reducere a mortalităţii prin cancer colorectal de 21% (în cazul urmăririi la 2 ani) sau de 33% în cazul testării anuale [276-278,364]. Pentru a se obţine o scădere a mortalităţii este însă necesar ca testele pozitive să fie urmate de colonoscopie cu rezecţia polipilor depistaţi. Dezavantajele testelor fecale sunt legate de faptul că pot fi omise o serie de leziuni (polipi sau chiar cancere) ceea ce constituie o problemă mai ales atunci când aderenţa este scăzută şi testarea nu se repetă anual (testarea anuală permite în majoritatea cazurilor ca eventuala leziune omisă într-un an, să fie depistată în anul viitor fără consecinţe foarte grave datorită ritmului lent de malignizare a polipilor colonici). Un alt dezavantaj este legat de rata mare de rezultate fals pozitive ceea ce induce anxietate şi creşte mult numărul de colonoscopii care nu sunt necesare. Rata de rezultate fals pozitive este de 1% pentru testele nerehidratate folosite în studiile Nottingham şi Funen dar este mult mai mare (9%) pentru testele rehidratate folosite în studiul Minnesota [276-278]. Aceste rezultate fac ca rehidratarea să nu fie recomandată. Tot în aceste studii complicaţiile colonoscopiilor recomandate după testele fecale pozitive au fost aproximativ 7 perforaţii şi 9 sângerări majore la 10 000 de colonoscopii (studiile Minnesota şi Nottingham). Aceasta înseamnă pentru varianta cu teste nerehidratate 16 complicaţii majore la colonoscopiile inutile efectuate la 1milion de persoane supuse screening-ului. În cazul variantei rehidratate numărul complicaţiilor va fi de 9 ori mai mare. În niciunul din studii nu s-au înregistrat decese legate de complicaţiile colonoscopiei. O trecere în revistă sistematică realizată de Pignone în 2002 pentru US Preventive Services Task Force [365] a arătat că raportul cost eficienţă pentru screening-ul cu teste fecale clasice repetate la intervale de 1-2 ani a variat între 5 691 şi 17 805 US$ per an de viaţă câştigat.

Testele imunofecale mai nou intrate în practică se caracterizează printr-o sensibilitate mai mare pentru adenoamele avansate şi cancer decât testele fecale clasice (Hemoccult II) şi printr-o specificitate mai bună (pentru anumite valori ale *cut-off*). Ele au şi avantajul de a nu necesita restricţiile alimentare impuse de testele clasice pe bază de guaiac, dar sunt mai scumpe decât acestea. Studiile japoneze [366] evidenţiază reducerea

semnificativă a mortalităţii prin cancer colorectal care scade cu valori care variază de la 23% la 81% în funcţie de durata studiului şi de intervalul între testări. Intervalul între două testări nu trebuie să depăşească 3 ani. Complicaţile unui screening bazat pe imunoteste sunt legate de colonoscopiile ulterioare testelor cu rezultate pozitive. În studiul NORCCAP [367] singurele complicaţii apărute au fost după polipectomie, fără să apară complicaţii la colonoscopiile care nu au detectat adenoame sau cancere. Rata totală de complicaţii a fost de 4 la 1000 de colonoscopii.

Într-un studiu publicat în 2008 [368] s-a demonstrat că utilizarea testelor imunofecale aplicate la 2 ani într-un screening care a durat 20 de ani a costat cu 59 euro mai mult per individ ţintă decât testele fecale clasice şi a dus la o creştere a speranţei de viaţă cu 0,0198 ani ceea ce corespunde unui raport cost/eficienţă de 4100 US$ per an de viaţă câştigat.

Pentru implementarea unui screening bazat pe teste fecale există opţiunea de a trimite prin poştă kit-urile (posibilă pentru testele pe bază de guaiac nu şi pentru imunoteste) deşi poate să nu fie întotdeauna o strategie cost eficientă dacă rata de participare este foarte scăzută.

Evident testele trebuie însoţite de instrucţiuni clare de folosire. Colectarea eşantioanelor de materii fecale este foarte importantă pentru rezultatul screening-ului şi de aceea acest proces trebuie să fie cât mai simplu şi mai clar explicat pacientului. Pe de altă parte aceată etapă de colectare este întotdeauna considerată neplăcută. De aceea recoltarea trebuie să fie cât mai simplă iar instrucţiunile pe care le primeşte populaţia trebuie să fie clare şi practice. În studiul lui Cole şi colab s-a demonstrat că metoda de recoltare a fecalelor poate afecta complianţa la studiu [369]. Majoritatea kit-urilor conţin mici spatule de lemn sau periuţe - se pare că periuţa a fost metoda care a asigurat o mai bună complianţă. Cum compoziţia scaunului poate fi diferită este de preferat ca eşantionul să fie recoltat din mai multe părţi ale scaunului sau de pe o suprafaţă mai largă. De asemenea este importantă cantitatea de fecale recoltată- o metodă utilă este utilizarea unui dispozitiv de recoltare care să fie apoi trecut printr-un orificiu care să îndepărteze excesul. Pentru unele teste imunofecale recoltorul este zimţat iar numărul zimţilor, adâncimea şi dimensiunea orificiului prin care se trece recoltorul influenţează mărimea eşantionului. In cazul testelor pe bază de guaiac esantionul de fecale este aplicat de pacient pe una din feţele unei hârtii de filtru care este inserată pe un card de suport. Cardul este apoi trimis către laborator unde se aplică soluţia alcoolică de peroxid de hidrogen. În cazul testelor pozitive apare o coloraţie albastră după 30-60 de secunde - compusul care dă culoarea este

instabil şi de aceea citirea întârziată va conduce la rezultate fals negative. Din păcate aici pot interveni o serie de factori cum sunt acuitatea vizuală şi capacitatea de percepţie a culorilor a tehnicianului care interpretează testul, dar şi anumite carateristici ale luminii artificiale din laborator, culoarea pereţilor încăperii care toate pot influenţa într-o anumită măsură corecta interpretare a testelor. Testele cu guaiac au o sensibilitate analitică, adică o limită de detecţie, de 0,3-1mgHb/g de fecale. Kit-urile trebuie apoi canalizate în cel mult 14 zile (pe card trebuie menţionată data de recoltare pentru a evita prelucrarea testelor prea vechi) spre un număr restâns de laboratoare care să prelucreze riguros aceste teste în condiţii standardizate utilizând un personal antrenat (este bine să existe un program national de instruire) pe baza unor protocoale detaliate astfel încât să se evite încurcarea probelor (cel mai bine se realizează cu ajutorul unui cod de bare). Posibilitatea de a expedia testele fără taxe (utilizând plicuri cu returnare gratuită) aplicabilă în cazul testelor pe bază de guaiac este şi ea o măsură care asigură o mai bună participare la screening. În cazul imunotestelor fecale există o problemă determinată de faptul că globina (a cărei prezenţă este urmărită de aceste teste) este o proteină susceptibilă la denaturare (mai uşor degradabilă ca hemul), ceea ce poate reprezenta o complicaţie importantă pentru un screening bazat pe imunoteste. Se pare că există o bună stabilitate la temperaturi de frigider, dar apare o deteriorare marcată atunci când temperatura creşte. Un studiu italian [370] a evidenţiat variaţii importante ale ratei de pozitivitate a testului legate de anotimp - temperaturile crescute din timpul verii afectând stabilitatea produsului. Deşi producătorii imunotestelor specifică faptul că nu sunt necesare condiţii speciale de depozitare şi transport, această situaţie poate reprezenta o problemă importantă care trebuie rezolvată în cazul implementării unui screening.

Sigmoidoscopia este mai puţin folosită şi există destul de puţine studii care evaluează eficacitatea screening-ului. Metoda evidenţiază în mod direct numai leziunile din colonul stâng ea este folosita în screening pe baza constatării că o leziune situată la acest nivel se asociază frecvent cu leziuni situate în colonul proximal. O sigmoidoscopie pozitivă (ceea ce în diverse studii poate fi definită diferit fie ca depistarea oricărei leziuni, fie a unor leziuni cu anumite caracteristici: număr, dimensiuni, histologie) este urmată de o colonoscopie. Studiile publicate de Newcomb, Selby şi Muller evidenţiază o scădere semnificativă a mortalităţii prin utilizarea sigmoidoscopiei ca metodă de screening [371,372,360].

Intervalul recomandat pentru repetarea sigmoidoscopiei nu este stabilit dar se sugerează că poate fi extins la 10 până chiar la 20 de ani. Screening-ul ar trebui efectuat la

populaţia cu vârste cuprinse între 55 şi 64 de ani. Rata de complicaţii severe apărute la sigmoidoscopie este de 0,03% (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators 2002), în timp ce colonoscopiile ulterioare au avut o rată de complicaţii de 10 ori mai mare [373].

Există şi opţiunea de a combina sigmoidoscopia cu un test de sângerare ocultă ceea ce ameliorează detectarea leziunilor proximale. Studiul NORCCAP este un screening realizat prin sigmoidoscopie şi combinaţia sigmoidoscopiei cu un test fecal aplicate o singură dată. Depistarea unui polip mai mare de 1cm a fost definită ca o sigmoidoscopie pozitivă iar un rezultat pozitiv obţinut fie la sigmoidoscopie fie la testul fecal era urmată de indicaţia de colonoscopie. Nu s-au evidenţiat diferenţe între grupul la care screening-ul s-a efectuat numai prin sigmoidoscopie comparativ cu combinaţia sigmoidoscopie-test fecal [367].

Colonoscopia asociată cu polipectomia polipilor depistaţi determină o scădere a incidenţei cancerului colorectal cu 76-90% [259,361,374]. De aceea screening-ul prin colonoscopie se consideră a fi cea mai eficientă formă de prevenţie secundară a cancerului colorectal [375].

Nu în toate ţările există resursele necesare pentru a putea implementa un program naţional de screening bazat pe colonoscopie datorită faptului că nu există suficiente aparate şi destui endoscopişti care să poată face faţă unui număr foarte mare de explorări. Chiar şi a efectua colonoscopiile care sunt indicate în cazul unui rezultat pozitiv obţinut la testele fecale poate ridica probleme pentru că şi aceasta conduce la o creştere importantă a numărului de colonoscopii. Pe de altă parte acceptabilitatea colonoscopiei ca metodă de screening la pacienţi asimptomatici este destul de redusă şi în plus există riscul apariţiei unor complicaţii (perforaţii).

De asemenea este foarte importantă respectarea unor markeri de calitate ai colonoscopiei cum sunt consideraţi intubarea cecului, corecta pregătire a colonului care să prezinte minime rezidii fecale, şi un timp mediu de retragere al colonoscopului de 6-10 minute, utilizarea cromoendoscopiei sau a tehnicilor de de magnificaţie care să permită depistarea leziunilor plate şi rezecarea în totalitate a polipilor depistaţi [376]. Respectarea acestor cerinţe este în măsură să amelioreze rezultatele obţinute şi să ofere o bună prevenţie a apariţiei cancerului colorectal. Se poate evita astfel apariţia cancerelor de interval, adică a celor diagnosticate în intervalul între 2 colonoscopii de screening. Ele sunt în mare parte consecinţa faptului că la examinarea colonoscopică pot fi omise unele leziuni-mai ales cele plate situate proximal, cum sunt leziunile serate dar şi consecinţa rezecţiei

incomplete a unor leziuni. Unul din indicatorii de calitate cei mai utilizaţi este rata de detectie a adenoamelor, a cărei evaluare la colonoscopiştii implicaţi în screening este importantă. O rata înalta de detecţie se asociaza cu o mai buna depistare şi managerizare a leziunilor. Poate exista însă suspiciunea că această creştere a ratei de detecţie a leziunilor care se realizează în cea mai mare parte prin depistarea leziunilor mici cu risc scăzut ar conduce la creşterea numărului de colonoscopii de supraveghere şi a complicaţiilor rezultate din polipectomiile unor leziuni care nu ar evolua probabil niciodată spre cancer. Un studiu american bazat pe un model de microsimulare evidentiază faptul că o rata înalta de detectare a adenoamelor la colonoscopiile de screening se asociază cu un risc scăzut de a dezvolta cancer colorectal în cursul vieţii şi cu o scădere a mortalităţii fără a se asocia cu creşterea globală a costurilor [377]. Trebuie făcute eforturi pentru a ameliora rata de detecţie a adenoamelor în primul rând prin buna pregătire a colonului şi prin prelungirea timpului de retragere al colonoscopului.

O echipă de cercetători japonezi a propus recent o tehnică nouă ce constă din spray-erea mucoasei colonice cu L-menthol care este un component organic al uleiului de mentă care inhibă contracţiile şi relaxările involuntare ale musculaturii colonice permiţând astfel o mai bună vizualizare a lumenului şi astfel o mai bună detecţie a adenoamelor [378]. Se consideră că pentru rezultate satisfăcătoare ale screening-ului la colonoscopia iniţială ar fi indicat să se obţină o rată de intubaţie a cecului de cel puţin 90% cu o rată de detecţie a adenoamelor de 25% la bărbaţi şi 15% la femei [378,380].

O altă utilizare a colonoscopiei ca metodă terapeutică se bazează pe utilizarea concomitentă a colonoscopului şi laparoscopului pentru izolarea şi rezecţia chirurgicală a leziunilor care nu pot fi rezecate colonoscopic. Metoda permite o reducere substanţială a timpului de recuperare postoperatorie a pacientului cu scăderea duratei de spitalizare şi a costurilor. Prin tehnicile moderne care se dezvoltă colonoscopia îşi confirmă rolul de metodă esenţială de diagnostic şi tratament în patologia colonului [381]. S-a demonstrat că după o colonoscopie negativă riscul de apariţie al cancerului colorectal sau al adenoamelor avansate este foarte redus ceea ce stă la baza recomandării ca intervalul între două colonoscopii să fie de 10 ani sau mai mult [382].

Colonografia CT este o metodă scumpă care nu este disponibilă în multe regiuni şi care implică un risc legat de expunerea la radiaţii (expunerea cumulativă la iradiere de-a lungul vieţii este în creştere datorită utilizării diferitelor metode de diagnostic iar folosirea colonografiei CT ca metodă de screening implica aplicarea ei repetată). Nu există date suficiente care să evalueze relaţia cost eficienţă şi nici riscul potenţial de expunere la

radiaţii şi de aceea pentru moment această metodă nu este recomandată pentru screening-ul cancerului colorectal.

Determinarea ADN-ului fecal este o metodă care are o sensibilitate pentru neoplazii avansate mai bună decât Hemoccult II şi o specificitate similară [383] dar cu un preţ de cost mult mai mare. De asemenea nu existe studii suficiente care să confirme acurateţea diagnostică a aceastor teste la populaţia cu risc mediu ceea ce face ca nici această metodă să nu poată fi recomandată pentru screening-ul cancerului colorectal.

Capsula endoscopică are avantajul important de a nu implica intubaţie, insuflaţie, durere, sedare dar performanţele ei sunt încă inferioare colonoscopiei iar preţul actual este prohibitiv.

Fiecare metodă de screening trebuie evaluată după numărul de examinări pe care le necesită şi mai ales după numărul de examinări invazive - colonoscopii determinate de rezultatele pozitive ale testelor. Un model dezvoltat [384] în conformitate cu recomandările US Preventive Services Task Force [271] evidenţiază că strategia colonoscopie la 10 ani ar necesita în total 3765 de colonoscopii pentru fiecare 1000 de locuitori în timp ce testul Hemoccult Sensa aplicat anual ar necesita 2654 de colonoscopii, imunotestele fecale anuale ar necesita 2295 de colonoscopii, iar asocierea sigmoidoscopiei flexibile la 5 ani cu teste fecale la 3 ani ar necesita 1655 colonoscopii. Din punctul de vederii al minimizării potenţialelor riscuri ale colonoscopiei variantele cele mai favorabile sunt asocierea sigmoidoscopie-teste fecale şi imunotestele fecale [384].

Un alt model analizează anii de viaţă câştigaţi pentru fiecare strategie de screening examinată a evidenţiat că aplicarea colonoscopiei se asociază cu 271 ani de viaţă câştigaţi la fiecare 1000 de persoane din screening, Hemoccult Sensa, imunotestele fecale şi asocierea sigmoidoscopie-Sensa se asociază cu respectiv 259, 256 şi 257 ani de viaţă câştigaţi pentru fiecare persoană supusă screening-ului în timp ce pentru Hemoccult II şi sigmoidoscopie valorile sunt mai scăzute (218 şi respectiv 199 lar 1000 persoane supuse screening-ului) [384]. Din aceste date se poate observa ca utilizarea testelor fecale mai ales a Hemoccult Sensa şi imunotestelor fecale asigură o bună eficienţă (ani de viaţă câştigaţi rezultat similar cu colonoscopia) în condiţiile în care ar necesita un număr destul de scăzut de colonoscopii şi un preţ de cost rezonabil. Faptul că imunotestele nu impun restricţii dietetice este în măsură să amelioreze complianţa populaţiei. Imunotestele fecale au un preţ mai mare decât testele pe bază de guaiac, care poate fi în parte compensat prin utilizarea analizatoarelor automate ceea ce scade cheltuielile de personal în condiţiile în care se asigură o precizie crescută şi se elimină erorile de operator. Imunotestele fecale

sunt în prezent considerate de elecţie în screening pentru că au caracteristici analitice şi clinice superioare testelor fecale clasice. Ele au o sensibilitate mai mare pentru detectarea adenoamelor avansate. În plus ele pot fi automatizate se poate alege o limită de la care să se considere testul pozitiv. Pentru stabilirea valorii *cut-off* ar trebui realizat un studiu pilot local care să evidenţieze dacă metoda aleasă, algoritmul utilizat, metoda de transport conduc la o rată de rezultate pozitive acceptabilă clinic, logistic şi financiar. De asemenea utilizarea imunotestelor necesită un număr mai mic de probe decât testele pe bază de guaiac (care necesită de obicei 3 probe) ceea ce este un alt factor care poate creşte complianţa la screening. O problema a acestor teste este legată de instabilitatea probei care este de preferat să fie tinută la rece şi trimisă cât mai repede la laborator. În cazul în care rezultatul testului este negativ acesta trebuie comunicat pacientului, care de asemenea trebuie informat asupra momentului când următorul test va trebui efectuat.

Următoarea etapă impune stabilirea exactă a paşilor care trebuie urmaţi în cazul unui rezultat pozitiv la testare pentru că reducerea mortalităţii prin cancer colorectal poate fi obţinută numai dacă subiecţii cu rezultate pozitive vor beneficia în timp util (maxim 30 de zile) de o explorare suplimentară. Este necesară din nou intervenţia medicului de familie care să încurajeze pacientul cu rezultat pozitiv să se adreseze unui serviciu în care se va efectua gratuit colonoscopia de control. În scopul asigurării unei complianţe satisfăcătoare este necesar ca astfel de unităţi de endoscopie să fie la o distanţă rezonabilă de domiciliul pacientului. Facilităţile legate de colonoscopie trebuie astfel organizate încât să nu se perturbe serviciile de colonoscopie destinate pacienţilor simptomatici. Unităţile de endoscopie trebuie să fie astfel structurate încât să asigure circuitul optim al pacientului şi să respecte nevoia de intimitate a pacientului. Este important ca organizarea unităţii de endoscopie să asigure strategii clare de control a infecţiilor. Există posibilitatea de transmitere intravenoasă a unor infecţii- de exemplu recent a fost descris un caz de transmitere a hepatitei C la 6 pacienţi ca o consecinţă a nerespectării măsurilor de antisepsie la injectarea intravenoasă a unor medicamente ambalate în flacoane multidoză într-o unitate de endoscopie din Nevada [385,386]. Deşi transmiterea infecţiilor prin intermediul endoscoapelor este extraodinar de rară acest risc există totuşi aşa cum s-a demonstrat în cazul duodenoscoapelor [386].

De asemenea este necesar un personal antrenat, care să participe regulat la programe de training şi care să aibă o bună experienţă (este de dorit să efectueze peste 300 de colonoscopii pe an). Endoscopistii ar trebui să aibă un nivel bun al ratei de intubaţie a cecului (se consideră că nivelul ţintă pentru rata de intubaţie a cecului care trebuie atins

este de 95% pentru indicaţia de screening) [387,388] şi o rată adecvată de detecţie a adenoamelor (ADR ≥30% la bărbaţi şi ≥20% la femei) [389]. Se consideră utilă anexarea la buletinul cu rezultatul examinării a unei imagini care să documenteze intubarea cecului: fie foseta apendiculară, fie valva ileocecală fie ileonul (cea din urmă este considerată cea mai convingătoare, deşi intubarea de rutină a acestuia nu este recomandată). In cazul in care nu există o modalitate de corelare a rezultatelor colonoscopiei cu buletinele histopatologice poate fi util un marker surogat - rata de detecţie a polipilor (PDR) [390,391]. Astăzi se consideră că toţi colonoscopiştii implicaţi în screening ar trebui să aibă nivelul 2 de competenţă (excizia leziunilor pediculate şi sesile<25 mm) iar pentru colonoscopiştii care lucrează cu pacienţii cu rezultat pozitv la testele imunofecale nivelul 3 de competenţă ar fi cel necesar (excizia leziunilor plane <20 mm şi a tuturor leziunilor sesile sau pediculate) [389]. Este necesară de asemenea o evaluare externă a unităţii de endoscopie. Este nevoie de aparate suficiente-videoendoscoape cu rigiditate variabilă (care se asociază cu o rată mai bună de intubare a cecului şi cu un scor mai mic al durerii abdominale resimţite de pacient reducând nevoia de sedare). Trebuie să existe facilităţi pentru cromoendoscopie – aplicarea ei pe întregul colon ameliorează detecţia leziunilor de mici dimensiuni [392]. Acesta tehnică se asociază însă cu prelungirea examinării în condiţiile în care leziunile astfel descoperite par să nu aibă o semnificaţie clinică deosebită având în vedere că unele din ele pot regresa [393]. De aceea recomandarea este să se utilizeze aplicarea selectivă a colorantului doar asupra zonelor care ridică suspiciuni-adică acolo unde se evidenţiază alterări subtile ale mucoasei cum sunt modificări de culoare, de vascularizaţie. Aplicarea cromoendoscopiei selective permite evaluarea corectă a marginilor leziunii permitând excizia ei în totalitate. Endoscopia cu rezoluţie înaltă- NBI (*Narrow Band Imaging*) şi FICE (*Fuji Intelligent Chromo Endoscopy*) ameliorează rata de detecţie a leziunilor de mici dimensiuni şi permite o mai bună diferenţiere între leziunile neoplastice şi non neoplastice comparativ cu colonoscopia clasică (similară cu a cromoendoscopiei) în condiţiile în care durata examinării este mai redusă decât la cromoendoscopie. Aceste concluzii par să recomande NBI ca gold standard în detecţia leziunilor colorectale. Capacitatea cromoendoscopiei şi a endoscopiei de înaltă rezoluţie de-a favoriza caracterizarea leziunii permite endoscopistul să nu rezece o leziune cu risc scăzut de malignitate sau polipii mici hiperplastici ceea ce ar permite scurtarea duratei de examinare şi evitarea riscului unor polipectomii care nu sunt necesare. Este necesar ca unităţile de endoscopie să fie prevăzute cu echipament care să permită efectuarea procedurilor necesare rezecţiei endoscopice. Este de dorit ca pentru polipectomie să se utilizeze pentru insuflaţie dioxidul de carbon –

acesta pare să se asociază cu reducerea durerii abdominale în cursul colonoscopiei. De asemenea utilizarea dioxidului de carbon permite ca în cazul în care colonoscopia nu putut fi continuată până la nivelul cecului să se poată efecta în condiţii bune chiar în ziua respectivă o altă procedură (Colono–CT, colo-RMN, sau irigografie) care altfel ar fi îngreunată de prezenţa aerului insuflat. Insuflaţia cu dioxid de carbon nu trebuie utilizată la pacienţii cu suferinţă pulmonară cronică. Se recomandă ca mai ales în cazul leziunilor sesile sau plate să se încerce elevarea leziunii prin injectarea de soluţie salină - ceea ce permite o rezecare în siguranţă a leziunii. Pentru leziunile care nu se elevează se va evita polipectomia din cauza riscului mare ca leziune să fie malignă. După rezecţie leziunea trebuie retrasă fie cu ajutorul ansei fie cu un dispozitiv special. Dacă există suspiciunea că leziunea rezecată este un cancer pT1 (cancer invaziv limitat la submucoasă) adică este vorba de o leziune de peste 20mm mai dură sau ulcerată trebuie marcat locul rezecţiei cu tuş de India (după prelabilă elevare a mucoasei cu soluţie salină). Leziunile care au fost biopsiate precum şi fragmentele recoltate prin biopsie trebuie trimise într-un serviciu de anatomie patologică însoţite de buletinul de la colonoscopie care să conţină descrierea tipului de leziune, localizare ei, modalitatea de excizie (în bloc sau piecemeal) precum şi precizarea că excizia a fost completă sau nu (în viziunea endoscopistului). Anatomopatologul trebuie să verifice rezecţia completă a leziunii şi absenţa invaziei în submucoasă. În cazul în care rezecţia nu a fost completă colonoscopia trebuie repetată în maxim trei luni pentru completarea rezecţiei endoscopice, iar dacă aceasta nu se poate realiza pacientul va fi îndrumat spre chirurgie. Dacă leziunea rezecată se demostrează a fi un carcinom pT1 acest trebuie încadrat fie în clasa de risc scăzut (bine sau moderat diferenţiat, fără invazie limfovasculară care are o rată de metastaze limfatice sub 5%) sau în clasa de risc crescut (leziuni slab diferenţiate şi /sau invazie limfovasculară care au risc de metastaze). Rezecţia incompletă a leziunii (cancer invaziv la mai puţin de 1mm de marginea de rezecţie) sau leziunile slab diferenţiate sau cu invazie limfovasculară trebuie urmate de intervenţie chirurgicală [394].

În cazul depistării de polipi care au fost rezecaţi trebuie stabilită conduita ce trebuie aplicată pe viitor. În cazul unor leziuni considerate a avea risc scăzut (1-2 adenoame cu dimensiuni sub 1cm cu arhitectură tubulară şi displazie de grad scăzut) se continuă screening-ul de rutină. Pentru leziunile cu risc intermediar (3-4 adenoame mici sau 1 cu dimensiuni de 1-2cm, sau leziune viloasă sau cu displazie de grad înalt) colonoscopia se repetă la 3 ani, iar dacă aceasta este normală după 5ani. Leziunile cu risc înalt (5 sau mai

multe adenoame mici sau cel puţin un adenom de peste 2cm) necesită repetarea colonoscopiei după un an şi dacă aceasta este normală după 3 ani. Dacă leziunea excizată a fost un carcinom pT1 cu risc scăzut se aplică protocolul de la adenoamele cu risc crescut. În cazul în care carcinomul încadrat în clasa de risc crescut a fost numai rezecat endoscopic (indiferent de motiv) este necesară o urmărire la interval de 3 luni în primul an şi apoi bianuală timp de 2 ani şi apoi se poate trece la programul de urmărire a adenoamelor cu risc înalt [5].

În cazul depistării de polipi hiperplastici rectosigmoidieni nu este necesară intensificarea supravegherii colonoscopice intervalul rămâne de 10 ani). Leziunile sesil serate fără displazie cu dimensiuni mai mici de 1cm situate distal de flexura splenică necesită supraveghere la 5ani ca şi adenoamele convenţionale de mici dimensiuni. În schimb este necesară repetarea colonoscopiei la 3 ani dacă polipii seraţi au oricare din următoarele caracteristici: prezintă displazie citologică, sunt localizaţi proximal de flexura splenică sau au dimensiuni ce depăşesc 1cm [216,395]. Disconfortul abdominal determinat de colonoscopie constituie una din barierele importante pentru participarea la screening [396]. Utilizarea sedării este în măsură să facă procedura mai uşor de tolerat şi ameliorează participarea la screening. Administrarea sedării profunde cu propofol care trebuie să fie supravegheată de anestezist creşte costurile screening-ului. Trebuie să se asigure managerizarea eficientă a eventualelor efecte adverse survenite, fie local, fie prin transferul pacientului în siguranţă într-o altă instituţie. Este necesar apoi ca pacientul să fie instruit asupra modalităţii de pregătire a colonului pentru colonoscopie. Se pare că o mai bună pregătire se obţine prin administrarea substanţei în 2 etape –în seara dinaintea examinării şi dimineaţa. Pregătirea se poate face cu soluţii de polietilenglicol sau cu fosfat de sodiu fiind evitate soluţiile de pregătire pe bază de manitol sau sorbitol. Substanţa necesară pregătirii trebuie să poată fi procurată cu uşurinţă de pacient -ar fi util ca ea să fie furnizată gratuit pacientului. Ar fi de dorit ca buletinul cu rezultatul colonoscopiei să conţină şi o evaluarea a gradului de pregătire a colonului. După ghidul US Multisociety Task Force nivelul de pregătire adecvată ar trebui să permită vizualizarea a 85% din mucoasa colonului. Pacientului trebuie să i se explice procedura la care va fi supus cu riscurile ei şi trebuie să semneze un consimţământ informat. După încheierea investigaţiei înainte de-a părăsi unitatea de endoscopie pacientul trebuie să fie informat asupra rezultatelor investigaţiei şi să primească un rezultat scris care trebuie comunicat medicului de familie. De asemenea pacientul trebuie instruit asupra posibilităţii de apariţie a unor complicaţii şi el trebuie încurajat să raporteze telefonic în cazul apariţiei durerii sau a hemoragiei. În

cazul în care s-a depistat un cancer sau un polip de mari dimensiuni care nu a putut fi rezecat pacientul va fi îndrumat spre serviciile de chirugie şi oncologie.

Toate datele recoltate trebuie raportate programului de screening pentru centralizarea lor, iar leziunile depistate trebuie raportate registrului national de cancer colorectal.

În ceea ce priveşte urmărirea ulterioară a persoanelor care au avut rezultat fals pozitiv la un test fecal există două opţiuni: fie persoana este comutată pe strategia de screening prin colonoscopie repetată peste 10 ani sau se continuă screening-ul cu teste imunofecale peste 10 ani de la testul cu rezultat fals pozitiv. Prima strategie este cea mai consumatoare de resurse în condiţiile în care nu are o eficienţă mai bună, în schimb continuarea peste 10 ani a screening-ului cu teste fecale pare să fie o opţiune robustă pentru că necesită mai puţine colonoscopii [384,397,398]. Succesul programului de screening al cancerului colorectal este asigurat de participarea unei echipe multidisciplinare, care să includă atât specialişti în sănătate publică pentru conceperea şi implementarea screening-ului cât şi personal medical – medici, asistente, laboranţi. Antrenarea reţelei de asistenţă medicală primară joacă un rol esenţial în asigurarea unei rate optime de participare la screening şi de aceea sunt importante programele de informare şi de instruire a medicilor de familie. Buna desfăşurare a screening-ului necesită implicarea a numeroşi medici specialişti şi asistente în endoscopie, laborator, anatomopatologi, chirurgi, anestezişti, oncologi care trebuie să beneficieze de training-uri adecvate.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOLUL 1
OBIECTIVE GENERALE

Obiectivele principale ale cercetării au fost următoarele:

1. Evaluarea complianţei populaţiei la screening-ul bazat pe imunoteste fecale.
2. Evaluarea utilităţii imunotestului fecal ca metodă de screening prin explorarea colonoscopică a pacienţilor cu rezultate pozitive si negative.
3. Evaluarea eficienţei asocierii sigmoidoscopiei flexibile cu imunotestele fecale comparativ cu colonoscopia.
4. Analiza descriptivă a leziunilor avansate depistate.

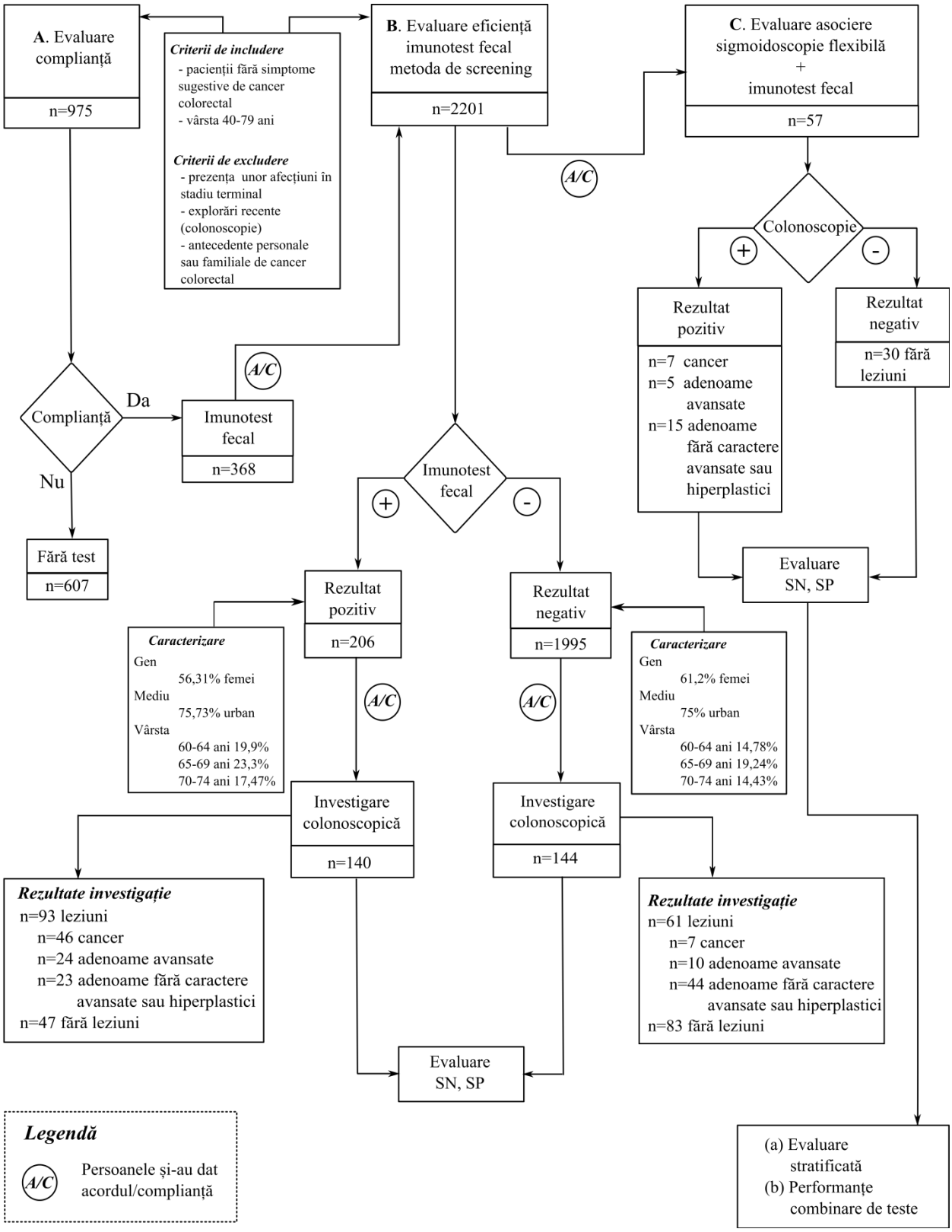
În figura de mai jos este reprezentată **Schema generala** a studiului clinic descris şi analizat în aceasta lucrare. În principal, există trei braţe ale studiului:

A. Evaluarea complianţei (Capitolul 2).

B. Evaluarea eficienţei metodei de screening bazata pe imunotestul fecal (Capitolul 3).

C. Evaluarea performanţei de diagnostic a asocierii imunotestului fecal cu sigmoidoscopia flexibila (Capitolul 5).

Fiecare dintre cele trei braţe corespunde unuia dintre obiectivele cercetarii si este analizat intr-un capitol separat. Obiectivul 4 al cercetarii, a fost inclus intr-un capitol separat (Capitolul 4).


A. Evaluare complianță
n=975
Criterii de includere
- pacienții fără simptome sugestive de cancer colorectal
- vârsta 40-79 ani
Criterii de excludere
- prezența unor afecțiuni în stadiu terminal
- explorări recente (colonoscopie)
- antecedente personale sau familiale de cancer colorectal
B. Evaluare eficiență imunotest fecal metoda de screening
n=2201
C. Evaluare asociere sigmoidoscopie flexibilă + imunotest fecal
n=57
A/C
Colonoscopie
+
-
Rezultat pozitiv
n=7 cancer
n=5 adenoame avansate
n=15 adenoame fără caractere avansate sau hiperplastici
Rezultat negativ
n=30 fără leziuni
Complianță
Da
Nu
Imunotest fecal
n=368
Fără test
n=607
Imunotest fecal
Evaluare SN, SP
Rezultat pozitiv
n=206
Rezultat negativ
n=1995
Caracterizare
Gen
56,31% femei
Mediu
75,73% urban
Vârsta
60-64 ani 19,9%
65-69 ani 23,3%
70-74 ani 17,47%
Caracterizare
Gen
61,2% femei
Mediu
75% urban
Vârsta
60-64 ani 14,78%
65-69 ani 19,24%
70-74 ani 14,43%
Investigare colonoscopică
n=140
Investigare colonoscopică
n=144
Rezultate investigație
n=93 leziuni
n=46 cancer
n=24 adenoame avansate
n=23 adenoame fără caractere avansate sau hiperplastici
n=47 fără leziuni
Rezultate investigație
n=61 leziuni
n=7 cancer
n=10 adenoame avansate
n=44 adenoame fără caractere avansate sau hiperplastici
n=83 fără leziuni
Evaluare SN, SP
Legendă
Persoanele și-au dat acordul/complianță
(a) Evaluare stratificată
(b) Performanțe combinare de teste

CAPITOLUL 2
EVALUAREA COMPLIANŢEI POPULAŢIEI LA SCREENING-UL BAZAT PE IMUNOTESTE FECALE

2.1. Ipoteze/ obiective

Primul obiectiv stabilit a fost evaluarea complianţei populaţiei judeţului Arad la screening-ul cancerului colorectal cu ajutorul imunotestelor fecale, complianţa fiind considerată un factor esenţial pentru succesul oricărui screening.

S-a urmărit depistarea factorilor care împiedică populaţia să efectueze testul recomandat şi identificarea unor modalităţi care ar putea creşte complianţa populaţiei .

2.2. Materiale si metode

Studiul a primit avizul Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad şi al Comisiei de Etică a Cercetării Ştiinţifice a Universităţii de Vest ,,Vasile Goldiş'' Arad.

Am selectat retrospectiv, dintre bolnavii care s-au prezentat într-un cabinet de gastroenterologie în perioada 1 noiembrie 2011 – 31 decembrie 2014, pe cei cu vârste cuprinse între 40 – 79 de ani. Au fost excluse persoanele care prezentau simptome care orientează spre diagnosticul de cancer colorectal (rectoragii, constipaţie recentă, alternanţă constipaţie diaree, dureri abdominale colicative), precum şi cele cu afecţiuni în stadiu terminal, cu antecedente familiale sau personale de neoplasm colorectal şi cele care au fost recent explorate colonoscopic. Pacienţii au fost informaţi asupra riscului de-a dezvolta cancer colorectal şi li s-a explicat că testarea persoanelor asimptomatice permite depistarea în stadiul de leziuni preneoplazice sau cancere incipiente, tratabile. În acest scop aceştia au fost sfătuiţi să efectueze un imunotest fecal. Pacienţii au fost instruiţi cum să recolteze un eşantion de fecale, acesta a fost apoi trimis la un laborator care utilizează imunotestul fecal rapid HEM-CECK 1 (VedaLab, Franţa). De asemenea pacienţii au fost

informaţi despre necesitatea completării investigaţiilor cu o colonoscopie, dacă imunotestul fecal este pozitiv.

În cazul unui rezultat pozitiv pacienţilor cu asigurare de sănătate li s-a oferit posibilitatea de a efectua colonoscopia prin spitalizare de zi în cadrul Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Judeţean de Urgenţă Arad. Au fost colectate datele demografice ale pacienţilor care au primit recomandarea de testare (vârstă, sex, mediu de provenienţă), rezultatul imunotestului fecal şi perioada de timp scursă între momentul în care s-a indicat imunotestul şi cel în care s-a realizat testarea. La prelucrarile statistice, limita de semnificaţie a fost considerata 0,05 (i.e. 5%), iar nivelul de incredere 0.95 (i.e. 95%). Notaţia pentru intervalul de incredere este preluata din limba engleza: CI = *Confidence Interval.* Pentru variabilele numerice, descrierea s-a facut prin Medie ± Dev. Std, iar pentru cele de tip categorie prin frecvenţa de apariţie(%).

Analiza statistică a datelor a fost realizată cu programul SPSS versiunea 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

2.3. Rezultate

Au fost consiliaţi să efectueze testarea hemoragiilor oculte un număr de 975 de pacienţi cu vârste cuprinse între 40 şi 79 de ani şi vârsta medie 60,01 ± 9,961 ani, 95% CI (59,37; 60,65) dintre care 412 (42,26%) bărbaţi şi 563 (57,74 %) femei (Figura 2.1).

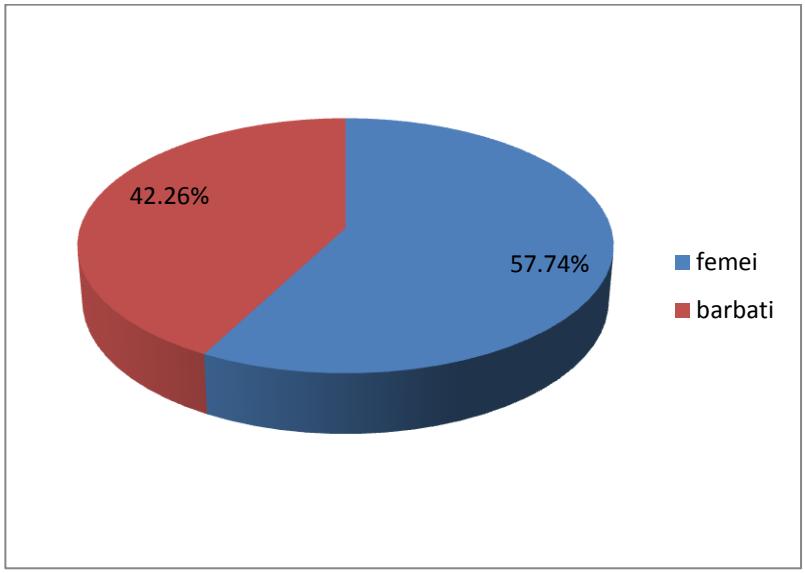


Figura 2.1. Distribuţia pe sexe a pacienţilor la care s-a indicat imunotestul fecal

Pacienţii au provenit în cea mai mare parte din mediul urban 623 (63,9%), şi 352 (36,1%) din rural. Dintre pacienţii de sex masculin 264 (64,08%) au provenit din mediul urban iar 148 (35,92) din mediul rural iar dintre cei de sex feminin 359 (63,77%) domiciliau în mediul urban şi 204 (36,23%) în cel rural (Figura2.2). Pacienţii cărora li s-a făcut recomandarea de testare au aparţinut în cea mai mare parte grupei de vârstă 60-64 de ani. Pe locul secund se situează grupa de vârstă 65-69 de ani, urmată la mică distanţă de grupa 55-59 de ani (Tabel2.1).

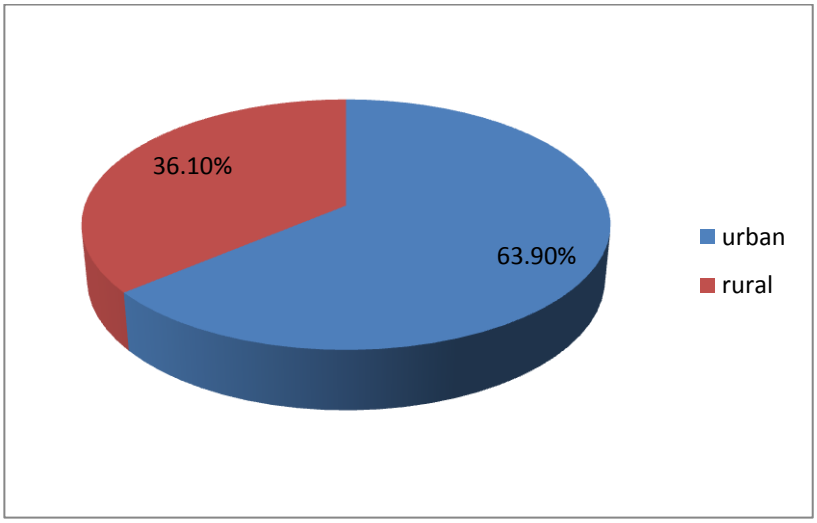


Figura 2.2. Distribuţia după mediul de provenienţă a pacienţilor la care s-a recomandat imunotestul fecal.

Tabel 2.1. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor la care s-a recomandat imunotestul fecal.

Grupa de vârstă	Nr pacienţi	Nr pacienţi de sex masculin (%)	Nr pacienţi de sex feminin (%)
40-44 ani	84 (8,61%)	44 (52,38%)	40 (47,61%)
45-49 ani	83 (8.51%)	37 (44,58%)	46 (55,42%)
50-54 ani	122 (12,51%)	46 (37,7%)	76 (62,3%)
55-59 ani	157 (16,10%)	66 (42,04%)	91 (57,96%)
60-64 ani	207 (21,23%)	86 (41,55%)	121 (58,45%)
65-69 ani	125 (12,82%)	56 (44,8%)	69 (55,2%)
70-74 ani	114 (11,69%)	37 (32,46%)	77 (67,54%)
75-79 ani	83 (8,51 %)	40 (48,19%)	43 (51,81%)
Total	975	412(42,26%	563 (57,74%)

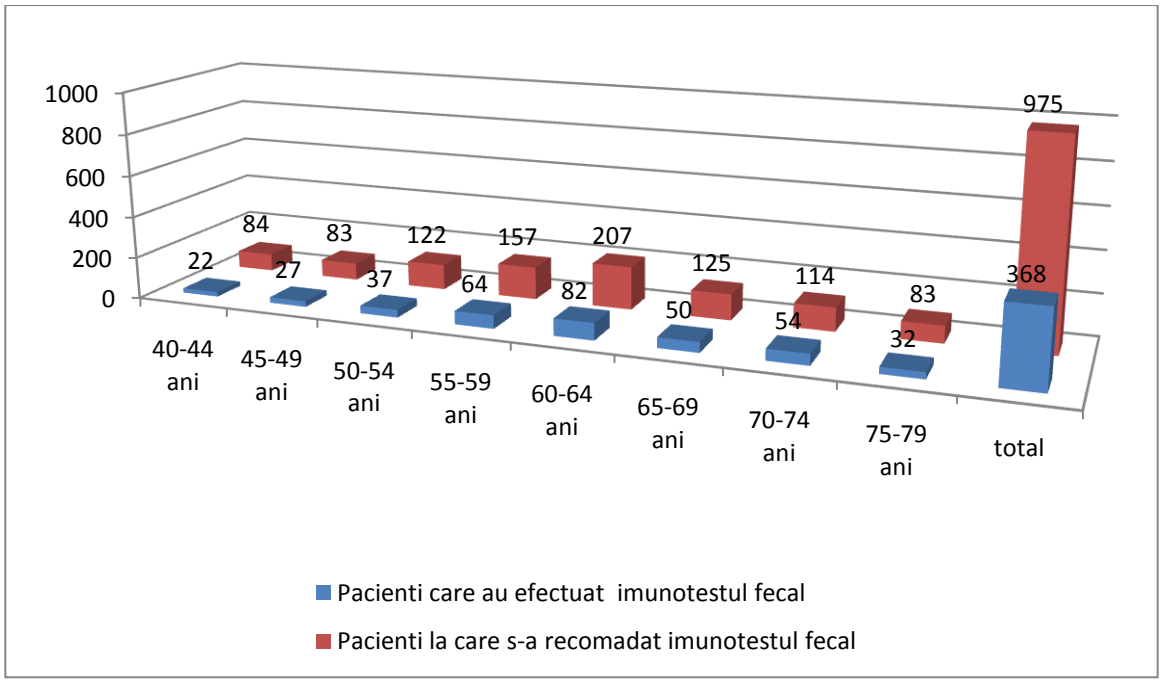


Figura 2.3. Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor la care s-a recomandat imunotestul fecal comparativ cu cei care au efectuat testarea.

Dintre pacienţii la care s-a indicat testarea, 368 au efectuat-o (37,74%) media de vârstă fiind 61,38 ± 9,51 ani, 95% CI (60,41; 62,35). Dintre cei 412 bărbaţi consiliaţi 154 au fost testaţi, reprezentând 37,38%. Testul a fost efectuat de 214 femei din cele 563 la care s-a făcut recomandarea ceea ce reprezintă 38,01%. Un număr de 252 dintre pacienţii care au efectuat testul (68,48%) au provenit din mediul urban şi 116 din mediul rural (31,52%). Din cei 623 de pacienţi din mediul urban care au fost consiliaţi, 252 au efectuat testul reprezentând 40,44%. Dintre cei 352 de pacienţi din mediul rural cărora li s-a recomandat testul, 116 l-au efectuat, ceea ce reprezintă 32,95%, diferenţa nefiind semnificativă statistic (Testul Chi-square $\chi^2(1) = 0{,}105$; $p = 0{,}746$). Dintre cei 154 de bărbaţi care au efectuat testul, 109 (70,78%) au provenit din mediul urban şi 45 (29,22%) din rural, iar dintre cele 214 femei, 143 (66,82%) au provenit din mediul urban şi 71 (33,18%) din rural. Diferinţele intre proporţiile celor de gen masculin, respectiv, feminin, nu sunt semnificative statistic (Testul Chi-square $\chi^2(2) = 0{,}066$; $p = 0{,}968$).

Cei mai mulţi pacienţi care au efectuat testarea au fost cei din grupa de vârstă 60-64 de ani, urmaţi de grupele de vârstă 55-59 şi 65-69 de ani (Figura 2.3). Dacă raportăm numărul celor care au fost testaţi la numărul celor care au fost sfătuiţi să se testeze, cei mai mulţi pacienţi care au efectuat imunotestul aparţin grupei de vârstă 70-74 şi apoi grupelor 55-59 de ani, 65-69 de ani şi 60-64 de ani la diferenţe foarte mici între ele (Tabel 2.2). Deşi per total diferenţa între sexe este nesemnificativă, cea mai bună complianţă (50,64%) se înregistrează la femeile cu vârste între 70-74 de ani.

Tabelul 2.2. Distribuția pe grupe de vârstă și sexe a pacienților care au efectuat imunotestul fecal

Grupa de vârstă	Nr total de pacienți		Nr pacienți de sex masculin		Nr pacienți de sex feminin	
	la care s-a recomandat testul	care au efectuat testul	la care s-a recoman dat testul	care au efectuat testul (% din)	la care s-a recomandat testul	care au efectuat testul
40-44 ani	84	22 (26,19%)	44	14 (31,81%)	40	8 (20%)
45-49 ani	83	27 (32,53%)	37	12 (32,43%)	46	15 (32,6%)
50-54 ani	122	37 (30,32%)	46	11 (23,91%)	76	26 (34,21%)
55-59 ani	157	64 (40,76%)	66	25 (37,87%)	91	39 (42,85%)
60-64 ani	207	82 (39,61%)	86	36 (41,86%)	121	46 (38,01%)
65-69 ani	125	50 (40%)	56	24 (42,85%)	69	26 (37,68%)
70-74 ani	114	54 (47,36%)	37	15 (40,54%)	77	39 (50,64%)
75-79 ani	83	32 (38,55%)	40	17 (42,5%)	43	15 (34,88%)
Total	975	368(37,74%	412	154(37,38%)	563	214(38.01%

Dintre cei 336 de pacienți care au efectuat imunotestul fecal 38 (11,31%) au avut rezultat pozitiv la testare. Imunotestul a fost pozitiv la 16 bărbați (10,39% dintre bărbații testați) și 22 de femei (10,28% dintre femeile testate). Diferențele între proporțiile celor de gen masculin, respectiv feminin (Tabel 2.3), nu sunt semnificative statistic (Testul Chi-square $\chi^2(1) = 0{,}001$; $p = 0{,}973$).

Tabelul 2.3. Distribuția pe sexe a pacienților cu rezultat pozitiv la imunotestul fecal

Grupa de vârstă	Pacienți care au efectuat imunotestul	Pacienți cu rezultat pozitiv la imunotestul fecal	Bărbați cu rezultat pozitiv la imunotestul fecal	Femei cu rezultat pozitiv
40-44 ani	22	-	-	-
45-49 ani	27	2 (74,07%)	-	2
50-54 ani	37	4 (10,81%)	1	3
55-59 ani	64	4 (5,88%)	-	4
60-64 ani	82	9 (10,97%)	5	4
65-69 ani	50	10 (20%)	6	4
70-74 ani	54	6 (11,11%)	2	4
75-79 ani	32	3 (9,37%)	2	1
Total	368	38 (10,32%)	16	22

Cele mai multe rezultate pozitive au fost înregistrate la grupa de vârstă 65-69 de ani, urmată de grupele de vârstă 60-64 şi 70-74 de ani. Dacă raportăm numărul persoanelor cu rezultat pozitiv dintr-o grupă de vârstă la numărul celor care au efectuat imunotestul din aceeaşi grupă de vârstă cele mai mari valori le întâlnim la grupa de vârstă 65-69 de ani, urmate de grupele de vârstă 70-74 de ani şi 60-64 de ani.

Intervalul de timp între consultaţia la care s-a făcut recomandarea de testare şi testarea propriu zisă a fost sub o lună la 301 pacienţi (81,79%), dintre aceştia la 146 (40,21%) a fost sub o săptămână în timp ce la 67 (18,21%) din cei care au efectuat imunotestul fecal acest interval a depăşit o lună.

2.4. Discuţii

Pacienţii incluşi în studiu au avut vârste cuprinse între 40-79 de ani pentru că am dorit să ne asigurăm că intervalul 50-75 de ani recomandat în alte ţări este adecvat şi pentru regiunea noastră geografică. În cea mai mare parte pacienţii l-a care s-a indicat testarea hemoragiilor oculte au avut vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani, deci s-au situat în intervalul care este recomandat în mod uzual - 725 de pacienţi (74,39%). Cei mai mulţi pacienţi provin din grupa de vârstă 60-64 de ani fiind urmaţi de cei din grupele de vârstă 55-59 şi 60-64 de ani. În lotul pacienţilor care au fost consiliaţi majoritatea au fost de sex feminin 563 (57,74%) şi au provenit din mediul urban 623 (63,9%). Diferenţa între numărul celor proveniţi din mediul urban şi al celor proveniţi din rural (din datele ultimului recensământ 54,42 % din populaţia judeţului trăieşte în mediul urban) este explicată prin faptul că persoanele din acest lot au fost consiliate în cadrul cabinetului de gastroenterologie din municipiul reşedinţă de judeţ unde accesul este mult mai uşor pentru pacienţii din oraş. De aceea pentru a asigura o egalitate de şanse este necesar ca recomandarea de testare să fie făcută de către medicul de familie, cel aflat în imediata apropiere a pacientului şi totodată cel care cunoaşte cel mai bine pacientul şi se bucură de încrederea acestuia.

Dintre aceşti pacienţi doar 368 au efectuat testarea recomandată. Complianţa globală la imunotestul fecal obţinută a fost de 37,74% valoare care este insuficientă. Dacă ne raportăm la categoria de vârstă 50-74 de ani, cea la care se recomandă uzual screening-ul, din 725 de persoane la care s-a recomandat testarea, 291 au efectuat testul deci complianţa a fost de 40,14%. Valorile complianţei ating 61,5% în studiile randomizate

controlate dar au variaţii între 17% şi 90,1% în programele populaţionale deci valorile obţinute se încadrează între aceste limite. Recomandările actuale consideră o complianţă de cel puţin 45% ca acceptabilă (nivel de evidenţă IIIA) dar scopul ar fi obţinerea unei rate de cel puţin 65% (nivel de evidenţă IIIA) [5,314].

Deşi datele din literatură sugerează o complianţă la testarea hemoragiilor oculte mai mare la femei, în studiul nostru, diferenţa între sexe este nesemnificativă. De altfel unii autori leagă complianţa superioară la screening-ul cancerului colorectal de faptul că acestea au de obicei o experienţă anterioară cu screening-urile cancerelor de col uterin şi sân ceea ce nu este cazul în ţara noastră [5].

Complianţa la imunotestul fecal a fost mai redusă, deşi nu semnificativ statistic la pacienţii din mediul rural care au efectuat testul în proporţie de 32,95% faţă de pacienţii din urban care au efectuat testul în procent de 40,44%. În total s-a ajuns ca numărul celor din mediul rural care au efectuat testul să fie jumătate din numărul celor din oraşe. Diferenţa pare legată în cea mai mare parte de modul în care s-a realizat recomandarea (lotul iniţial conţinea deja mai multe persoane din mediul urban) dar diferenţa s-a mărit şi datorită complianţei mai reduse la efectuarea imunotestului. Nu am colectat date referitoare la nivelul de instruire al pacienţilor dar numărul persoanelor mai instruite este mai mare în mediul urban - ceea ce poate fi un factor care să explice diferenţa. În mod cert însă, distanţa faţă de punctele de recoltare ale laboratorului de analize constituie un impediment pentru mulţi dintre pacienţii proveniţi din mediul rural.

Dacă luam în considerare atât sexul cât şi mediul de provenienţă, cea mai mare complianţă este cea a bărbaţilor din mediul urban (41,28%), urmată de cea a femeilor din urban (39,83%), apoi a femeilor din rural (34,80%), cea mai mică valoare fiind cea înregistrată la bărbaţii din rural (30,40%).

Complianţa la imunotestul fecal a fost mai bună după 55 de ani, fiind maximă la grupa de vârstă 70-74 de ani (47,36%), aceasta fiind practic singura grupă de vârstă la care complianţa poate fi considerată acceptabilă. Se remarcă o complianţă scăzută la pacienţii cu vârste mai mici de 50 de ani (29,34%) ceea ce ar constitui un impediment important la includerea în screening a acestora.

Pacienţii care au efectuat imunotestul fecal au realizat testarea în marea lor majoritate în interval de o lună, iar dintre aceştia aproape jumătate în prima săptămână. Cei care nu au efectuat imnunotestul în prima lună pot fi luaţi în considerare pentru reînnoirea invitaţiei de testare.

Rezultate pozitive la testare au fost consemnate la 38 de pacienţi, fiind întâlnite în proporţie de 86,84% la pacienţii din grupa de vârstă 50-74 de ani. La pacienţii sub 50 de ani au fost întâlnite doar 2 rezultate pozitive ceea ce sugerează că şi în zona noastră geografică pare să fie suficientă începerea testării sistematice după vârsta de 50 de ani. De asemenea diferenţa dintre sexe în ceea ce priveşte rezultatele pozitive este nesemnificativă 10,28% la femei şi 10,39% la bărbaţi. Rata de rezultate pozitive la imunotestul fecal este de 4,45-11,1% în studiile populaţionale şi de 4,8% în studiile controlate randomizate [5]. Rata obţinută în studiul nostru este mare: 10,32% situaţie explicabilă prin faptul că recomandarea de testare a fost lansată într-un cabinet de gastroenterologie şi deci nu în populaţia generală.

Considerăm că unul din principalii factori, care explică rezultatele slabe, este faptul că invitaţia nu a fost lansată de medicul de familie. De asemenea nu am repetat invitaţia celor care au uitat să se testeze. Probabil o campanie în mass-media ar fi contribuit la creşterea numărului de persoane testate. Un alt aspect este cel psihologic - mulţi dintre pacienţii noştri receptează cancerul colorectal ca o maladie aflată deasupra resurselor terapeutice şi preferă să nu afle diagnosticul. Această atitudine, care ţine pe de o parte de insuficienta educaţie medicală şi de neîncrederea în medic şi tratamentele recomandate de acesta, este extrem de nocivă. Aceştia sunt pacienţii care refuză testarea sau chiar după diagnostic refuză biopsia sau tratamentul chirurgical şi chimioterapia în favoarea unor terapii aşa zis alternative. Aici este din nou rolul medicului (atât al medicului de familie cât şi al specialistului gastroenterolog şi internist) – acesta trebuie să-şi găsească timp să-i vorbească pacientului, să-i dea explicaţii adecvate nivelului său de înţelegere. O broşură care să conţină informaţii succinte despre epidemiologia cancerului colorectal, despre evoluţia leziunilor precanceroase spre cancer şi despre modalităţile de depistare şi îndepărtare a acestor leziuni ar putea fi utilă.

În final, nu putem ignora aspectele economice. Menţionăm că imunotestul fecal nu este rambursat de Casa de Asigurări de Sănătate, preţul modic al investigaţiei (22 de lei) rămânând în sarcina pacientului, situaţie care în mod cert a constituit un obstacol pentru o parte de pacienţi. Ar fi necesar ca populaţia să beneficieze nu numai de o testare gratuită a hemoragiilor oculte ci ar fi necesare laboratoare şi cabinete unde accesul să fie uşor. Studii efectuate în alte ţări au arătat că îndepărtarea barierelor economice are efecte pozitive pentru complianţa la studiu. Cointeresarea materială a personalului medical este şi ea o condiţie de care depinde în mare măsură succesul unui program de screening. Trebuie depuse eforturi susţinute pentru adoptarea unor măsuri care pot asigura o bună

complianţă fiind cunoscut faptul că succesul screening-ului este dependent în mai mare măsură de complianţa populaţiei decât de metoda aleasă.

2.5. Concluzii

Complianţa globală la imunotestul fecal obţinută în acest studiu (37,74%) este insuficientă. Doar complianţa obţinută la categoria de vârstă 70-74 de ani poate fi considerată acceptabilă. Complianţa la imunotestul fecal a persoanelor din mediul urban este mai mare decât a celor din rural. Valorile înregistrate pentru complianţa la imunotest au fost similare la pacienţii de ambele sexe.

Pentru a obţine o complianţă acceptabilă este nevoie de implicarea amplă a medicilor de familie şi de campanii de educaţie sanitară ale populaţiei. Se poate lua în considerare ca în cazul în care pacientul nu a realizat testarea la recomandarea lansată de medicul de familie invitaţia să fie reînnoită. Barierele financiare trebuie înlăturate prin oferirea gratuită a imunotestului şi prin asigurarea accesului facil al probelor la laborator. Cointeresarea materială a personalului medical implicat este şi ea necesară.

CAPITOLUL 3
EVALUAREA IMUNOTESTULUI FECAL CA METODĂ DE SCREENING

3.1. Ipoteze/ obiective

Obiectivul urmărit a fost evaluarea posibilităţilor de a utiliza testele imunofecale în screening-ul cancerului colorectal în judeţul Arad.

Evaluarea a fost realizată prin compararea rezultatelor obţinute la imunotestul fecal cu cele obţinute la explorarea prin colonoscopie, determinându-se sensibilitatea şi specificitatea imunotestului fecal.

3.2. Materiale si metode

Studiul a fost efectuat în judeţul Arad, în perioada 1 noiembrie 2011- 31 decembrie 2014 şi a primit avizul Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad şi al Comisiei de Etică a Cercetării Ştiinţifice a Universităţii de Vest „Vasile Goldiş'' Arad.

În prima etapă am stabilit populaţia ţintă pentru studiul nostru care a fost alcătuită din locuitorii judeţului Arad, atât cei din zona urbană cât şi cei din zona rurală. Au fost incluse persoane cu vârste cuprinse între 40-79 de ani. Criteriile de excludere din studiu au fost: prezenţa unor simptome care orientează spre diagnosticul de cancer colorectal (rectoragii, constipaţie recentă, alternanţă constipaţie-diaree, dureri abdominale colicative), a unor afecţiuni în stadiu terminal, explorări recente (colonoscopie). De asemenea am exclus din studiu persoanele cu antecedentele personale de cancer colorectal sau leziuni preneoplazice şi cele cu antecedente familiale de cancer ereditar care trebuie îndrumate spre un program special de supraveghere.

Cea de a doua etapă ce trebuie parcursă este invitarea persoanelor cărora le este destinat screening-ul. Datele din literatură ne indică faptul că rezultatele cele mai bune se obţin atunci când invitaţia de participare este lansată de medicul de familie. Am beneficiat aici de colaborarea medicilor de familie dar şi a specialiştilor (gastroenterologi, internişti)

care au prezentat pacienţilor avantajele oferite de screening şi au explicat modul de recoltare a eşantionului de fecale şi i-au îndrumat spre laborator.

În acest sens am stabilit mai multe întâlniri cu medicii de familie în care au fost prezentate aspecte succinte legate de epidemiologia cancerului colorectal. A fost prezentată evoluţia lentă de la stadiul de leziune preneoplazică la cancer prin secvenţa adenom-carcinom. A fost subliniat rolul colonoscopiei în depistarea polipilor colonici, posibilitatea de rezecţie endoscopică care determină o scădere a incidenţei cancerului colorectal. De asemenea s-a explicat faptul că şi cancerele depistate în stadii precoce la indivizi asimptomatici pot fi curabile, dacă beneficiază de tratament chirurgical asociat după caz cu chimio şi radioterapie. În schimb, depistarea tardivă a unor cancere extinse, metastazate se soldează cu un prognostic infaust (rata de supravieţuire la 5 ani fiind aproape nulă). Au fost prezentate beneficiile depistării active prin screening–ul cancerului colorectal şi rezultatele pozitive asupra morbidităţii şi mortalităţii înregistrate în ţări în care acesta se aplică. S-a menţionat faptul că screening-ul este destinat persoanelor asimptomatice cu risc mediu cu vârste între 50 şi 75 de ani. Au fost expuse metodele de screening care sunt recomandate în prezent: testele fecale cu sensibilitate ridicată, sigmoidoscopia asociată cu teste fecale aplicate în interval şi colonoscopia. S-au trecut în revistă posibilităţile de diagnostic şi terapie existente pe plan local, acestea nefiind cunoscute unor medici de familie. La nivelul judeţului nostru dispunem de colonoscoape dotate şi cu tehnica de endoscopie în bandă îngustă (NBI), putem să efectuam rezecţia polipilor depistaţi, avem personal cu experienţă dar, din păcate la momentul actual considerăm că resursele materiale şi umane sunt insuficiente pentru implementarea unui screening bazat pe colonoscopie. O alternativă care ar reduce numărul de colonoscopii la un nivel acceptabil ar fi aplicarea în prima etapă a unui test imunofecal, situaţie în care colonoscopia s-ar realiza numai la cei cu rezultat pozitiv la testare.

În acest scop a fost prezentat imunotestul fecal rapid HEM-CECK 1 (VedaLab, Franţa), care se bazează pe utilizarea de anticorpi antiglobină umană ce se fixează de globina prezentă în scaun determinând un rezultat pozitiv al testului. S-a menţionat de asemenea faptul că globina este un component al hemoglobinei supus degradării în timpul traversării tractului digestiv ceea ce face ca imunotestele fecale să fie specifice sângerărilor oculte din tractul digestiv inferior. S-a subliniat şi că aceste teste nu reacţionează cu globina de origine animală şi nici cu vegetalele cu activitate antiperoxidazică, de aceea utilizarea lor nu impune restricţii alimentare aşa cum este necesar pentru testele pe bază de guaiac şi că nici administrarea de medicamente antiinflamatoare sau de vitamina C nu este prohibită.

Metoda oferă o bună sensibilitate şi specificitate în condiţiile unui preţ de cost rezonabil. Datorită faptului că metoda nu este rambursată de asigurările de sănătate, preţul modic (22 de lei, aproximativ 4,9 euro) a rămas în sarcina pacientului care a fost informat asupra beneficiilor screening-ului. S-a recomandat ca recrutarea pacienţilor să se realizeze printr-o discuţie directă medic-pacient în care să fie prezentate riscul de cancer, posibilităţile de depistare precoce şi de rezecţie endoscopică. De asemenea medicul a explicat pacientului că metoda este simplu de realizat, necesită doar colectarea unui eşantion de fecale, este neinvazivă, nu impune restricţii dietetice sau întreruperea consumului de medicamente. S-a accentuat asupra necesităţii ca pacienţii depistaţi pozitivi la testare să fie îndrumaţi pentru colonoscopie. S-a oferit posibilitatea ca, în cazul în care rezultatul testării este pozitiv, colonoscopia de control, completată după caz cu rezecţia endoscopică a polipilor, să se realizeze prin spitalizare de zi în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Judeţean Arad prin programare în interval de cel mult o lună după testare. În aceste condiţii pacientul beneficia de colonoscopie gratuită fiind însă necesară achiziţionarea din fonduri proprii a 4 plicuri de Fortrans necesare pregătirii colonului. Au fost utilizate colonoscoape Olympus CF-HQ190 Evis Exera III. Pregătirea pacienţilor pentru colonoscopie s-a efectuat cu Fortrans 4 plicuri administrate fracţionat – 2 litri de soluţie au fost ingeraţi în ziua dinaintea examinării şi ceilalţi 2 litri în dimineaţa examinării. Înaintea examinărilor endoscopice pacienţii au primit informaţii despre tipul de explorare şi riscurile la care sunt expuşi. De asemenea pacienţii au fost instruiţi asupra riscului de malignizare a eventualilor polipi depistaţi şi li s-a prezentat posibilitatea de rezecţie endoscopică a polipilor dar şi riscurile de hemoragie şi perforaţie. Cei mai mulţi pacienţi au optat pentru colonoscopie cu anestezie, ei au fost informaţi asupra riscurilor anesteziei şi toţi pacienţii au semnat un formular de consimţământ înaintea colonoscopiei. Anestezia a fost administată de către medici anestezişti şi a constat din administarea de Propofol. Colonoscopia a fost finalizată prin emiterea unui buletin în care se consemnau calitatea pregătirii colonului, şi erau descrise leziunile depistate cu menţionarea localizării, a aspectului macroscopic al tumorii sau al polipului (pediculat, sesil, plat) şi a dimensiunilor evaluate prin comparare cu deschiderea pensei de biopsie. Depistarea tumorilor a fost urmată de prelevarea de biopsii care au fost trimise împreună cu buletinul cu rezultatul colonoscopiei la laboratorul de histopatologie. Polipii depistaţi au fost rezecaţi cu ansa de polipectomie sau în cazul polipilor mici cu pensa de biopsie, fiind ulterior recuperaţi şi trimişi la laboratorul de histopatologie, împreună cu buletinul cu rezultatul colonoscopiei cu descrierea polipului (dimensiuni, aspect, localizare) şi cu descrierea tipului de rezecţie

în bloc sau piecemeal şi cu precizarea că rezecţia a fost sau nu completă (în viziunea endoscopistului). Polipii au fost fixaţi în soluție de formol apoi incluși în bloc de parafină, colorați cu hematoxilină-eozină. La fiecare piesă au fost analizate: tipul histopatologic al leziunii, arhitectura, prezenţa displaziei (descrisă conform clasificării Viena ca displazie de grad scăzut şi de grad înalt) şi s-a evaluat în ce măsură excizia endoscopică a polipului a fost completă. Rezultatul examinărilor endoscopice a fost comunicat şi explicat pacienţilor care au fost informaţi asupra posibilităţilor de tratament. De asemenea pacienţii au fost invitaţi să revină pentru rezultatul histopatologic în cazul în care au fost depistate leziuni. În funcţie de rezultat pacienţii au fost consiliaţi asupra modalităţilor de tratament necesare (intervenţie chirurgicală, chimio, radioterapie) şi asupra intervalului după care trebuie repetată colonoscopia. Astfel, în cazul leziunilor cu risc scăzut (1-2 adenoame cu dimensiuni sub 1cm cu aspect histologic tubular şi displazie de grad scăzut) se continuă screening-ul de rutină. Pentru leziunile cu risc intermediar (3-4 adenoame mici sau 1 cu dimensiuni de 1-2cm, sau leziune viloasă sau cu displazie de grad înalt) colonoscopia se repetă la 3 ani, iar dacă aceasta este normală după 5 ani. Leziunile cu risc înalt (5 sau mai multe adenoame mici sau cel puţin un adenom de peste 2cm) necesită repetarea colonoscopiei după un an şi dacă aceasta este normală după 3 ani. Dacă leziunea excizată a fost un carcinom pT1 cu risc scăzut se aplică protocolul de la adenoamele cu risc crescut. În cazul în care carcinomul încadrat în clasa de risc crescut a fost numai rezecat endoscopic (indiferent de motiv) este necesară o urmărire la interval de 3 luni în primul an şi bianuală timp de 2 ani şi apoi se poate trece la programul de urmărire a adenoamelor cu risc înalt [5].

Pacienţii depistaţi cu polipi hiperplastici rectosigmoidieni nu necesită intensificarea supravegherii colonoscopice (intervalul rămâne de 10 ani). Leziunile sesil serate fără displazie cu dimensiuni mai mici de 1cm situate distal de flexura splenică necesită supraveghere la 5ani ca şi adenoamele convenţionale de mici dimensiuni. În schimb este necesară repetarea colonoscopiei la 3 ani dacă polipii seraţi au oricare din următoarele caracteristici: prezintă displazie citologică, sunt localizaţi proximal de flexura splenică sau au dimensiuni ce depăşesc 1cm [216, 395,399].

Au fost colectate datele demografice ale pacienţilor (vârstă, sex, mediu de provenienţă), medicul care a făcut recomandarea de testare şi specialitatea acestuia, rezultatul testului imunofecal, rezultatul colonoscopiei şi buletinul histopatologic în cazurile în care au existat leziuni biopsiate sau rezecate colonoscopic.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul de analiza statistica SPSS, versiunea 18 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). O valoare $p<0,05$ a fost considerată ca fiind semnificativă statistic.

3.3. Rezultate

Lotul studiat a inclus persoanele care au efectuat testul imunofecal în perioada 1 noiembrie 2011-31 decembrie 2014. Au fost testate un număr total de 2201 persoane cu vârste cuprinse între 40-79 de ani vârsta medie 61,30 ± 9.81ani, 95% CI (60,92; 61,75) dintre care 866 de bărbaţi (39,35%) şi 1335 (60,65%) de femei (Figura 3.1). Din mediul urban au provenit 1653 de pacienţi (75,1%) iar din rural 548 (24,9%) (Figura 3.2).

Majoritatea pacienţilor au aparţinut grupelor de vârstă 50-74 de ani cu un maxim în categoria 60-64 de ani, urmat de categoria 55-59 şi 65-69 de ani (Tabel 3, Figura 3.3). Lotul a fost alcătuit din 866 de bărbaţi cu vârsta medie 61,41 ± 9,81 ani, 95% CI (60,74; 62,08), dintre care 630 (72,75%) au provenit din mediul urban şi 236 (27,25%) din rural. Au fost investigate un număr de 1335 de femei cu vârstă medie 61,28 ± 9,81 ani, 95% CI (60,74 ; 61, 82), dintre care 1023 (76,63%) au provenit din mediul urban iar 312 (23,37%) din rural.

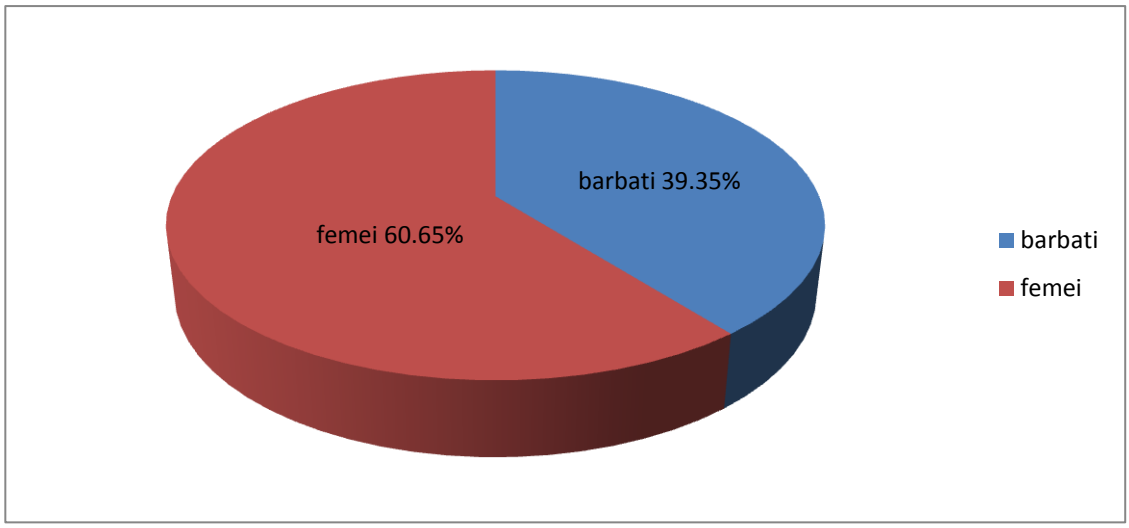


Figura 3.1. Distribuţia pe sexe a pacienţilor care au efectuat imunotestul fecal.

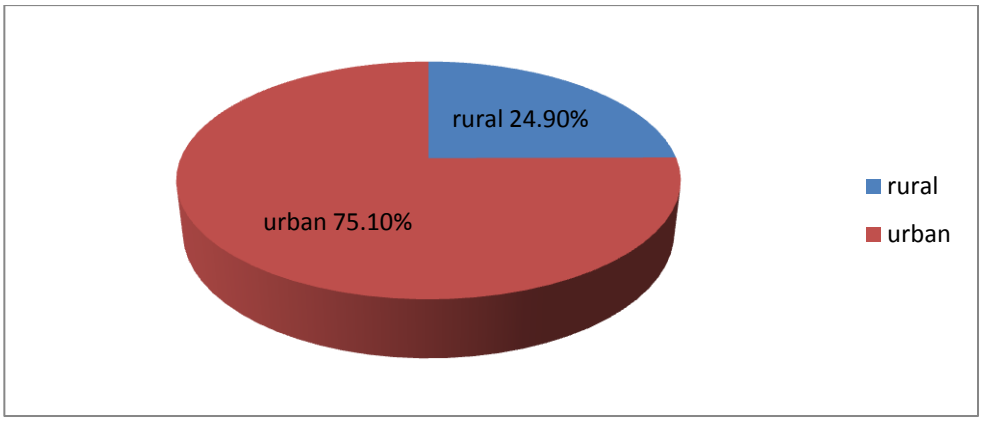


Figura 3.2. Distribuţia după mediul de provenienţă a pacienţilor care au efectuat imunotestul fecal.

Tabelul 3.1. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor care au efectuat imunotestul fecal în perioada1 noiembrie 2011-31 decembrie 2014.

Grupa de vârstă	Nr de pacienţi	Nr de pacienţi de sex masculin (%)	Nr de pacienţi de sex feminin (%)
40-44 ani	137 (6,22%)	53 (38,69%)	84 (61,34%)
45-49 ani	180 (8,17%)	71 (39,44%)	109 (60,56%)
50-54 ani	219 (9,95%)	83 (37,9%)	136 (62,1%)
55-59 ani	365 (16,58%)	148 (40,55%)	217 (59,45%)
60-64 ani	425 (19,30%)	155 (36,47%)	270 (63,53%)
65-69 ani	343 (15,58%)	154 (44,9%)	189 (55,1%)
70-74 ani	323 (14,67%)	119 (36,84%)	204 (63,16%)
75-79 ani	209 (9,49%)	83 (39,71%)	126 (60,29%)
total	2201 (100%)	866 (39,35%)	1335 (60,65%)

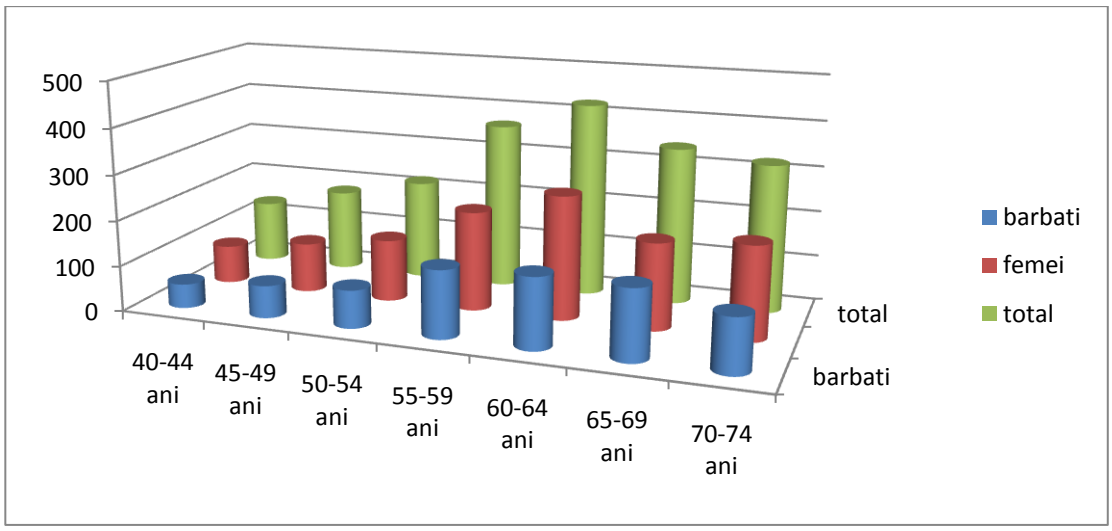


Figura 3.3. Distribuţia pe sexe şi grupe de vârstă a pacienţilor care au efectuat imunotestul fecal

La 1170 dintre aceşti pacienţi a fost notat medicul care a trimis pacientul (Figura3.4). Astfel, 891 de pacienţi au fost trimişi de 10 medici de gastroenterologi. Alţi 128 de pacienţi au fost trimişi de 19 medicii internişti. Doar 151 de pacienţi au efectuat testarea la recomandarea medicului de familie (Figura 3.5). Analiza a fost recomandată de 63 de medici de familie dintre care 36 au făcut o singură recomandare. Un singur medic de familie a recomandat 25 de testări, un altul 10 şi altul 7. Ceilalţi medici de familie au recomandat sub 5 examinări. Dintre cei 63 de medici de familie, 38 (60,31%) proveneau din municipiul reşedintă de judeţ, 11 (17,46%) din celelalte localităţi urbane şi 14 (22,22%) din rural (Figura 3.6).

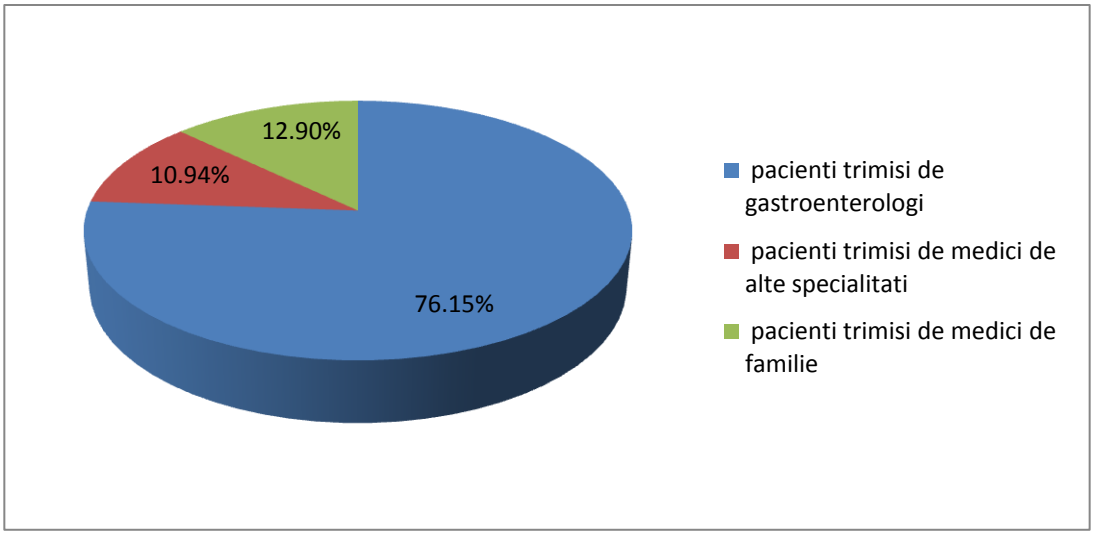


Figura 3.4. Distribuţia procentuală a recomandărilor de imunotest după specialitatea medicilor

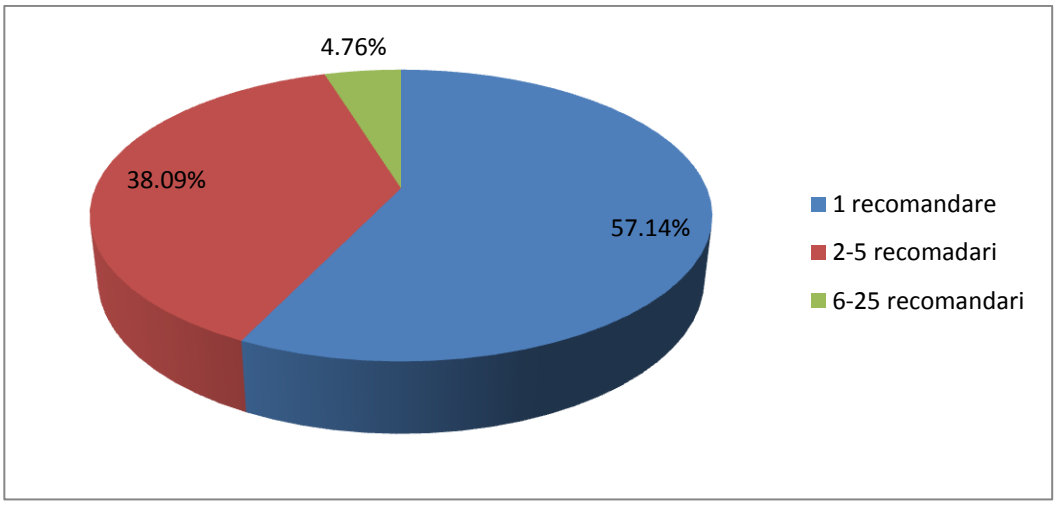


Figura 3.5. Distribuţia procentuală a medicilor de familie după numărul de imunoteste recomandate

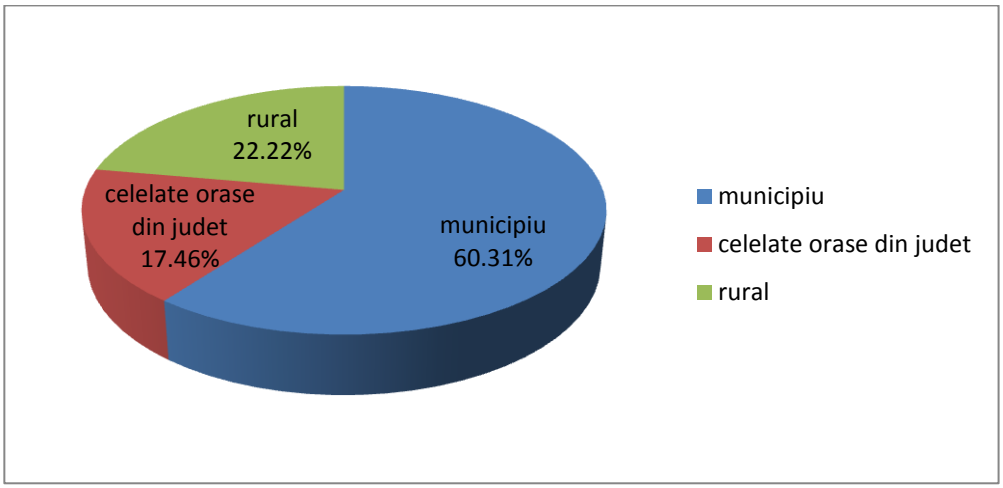


Figura 3.6. Distribuţia după mediul de provenienţă a medicilor de familie care au recomandat imunoteste fecale.

Au fost depistaţi 206 pacienţi cu imunotest pozitiv cu vârste cuprinse între 42 şi 79 de ani şi vârsta medie 64,59 dintre care 116 femei (56,31%) şi 90 (43,69%) bărbaţi (fig 7), 156 (75,73%) proveniţi din mediul urban şi 50 (24,37%) din rural. Cei 90 de bărbaţi au avut vârste cuprinse între 43-79 de ani, vârsta medie 65,28 şi au provenit 65 (72,22%) dintre ei din mediul urban şi 25 (27,78%) din rural. Dintre cele 116 femei cu vârste între 42 şi 79 de ani, cu vârstă medie 64,05 ani, 91 (78,45%) au provenit din mediul urban şi 25 (21,55 %) din rural. Pacienţii cu imunotest pozitiv au aparţinut în cea mai mare parte grupei de vârstă 65-69 de ani (23,30%), pe locurile următoare fiind pacienţii din grupele 60-64 de ani (19,9%) şi 70-74 de ani (17,47%). Cele mai puţine rezultate pozitive au apărut la categoriile de vârstă sub 50 de ani (Tabel 3.2).

Tabelul 3.2. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor cu imunotest fecal pozitiv

Grupa de vârstă	Nr pacienţi	Nr pacienţi de sex masculin (%)	Nr pacienţi de sex feminin (%)
40-44 ani	3 (1,45%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)
45-49 ani	6 (2,91%)	2 (33,33%)	4 (66,67%)
50-54 ani	15 (7,28%)	9 (60%)	6 (40%)
55-59 ani	31 (15,04%)	8 (25,80%)	23 (74,20%)
60-64 ani	41 (19,90%)	15 (36,58%)	26 (63,42%)
65-69 ani	48 (23,30%)	29 (60,42%)	19 (39,58%)
70-74 ani	36 (17,47%)	14 (38,89%)	22 (61,11%)
75-79 ani	26 (12,6%)	12 (46,15%)	14 (53,85%)
total	206	90 (43,69%)	116 (56,31%)

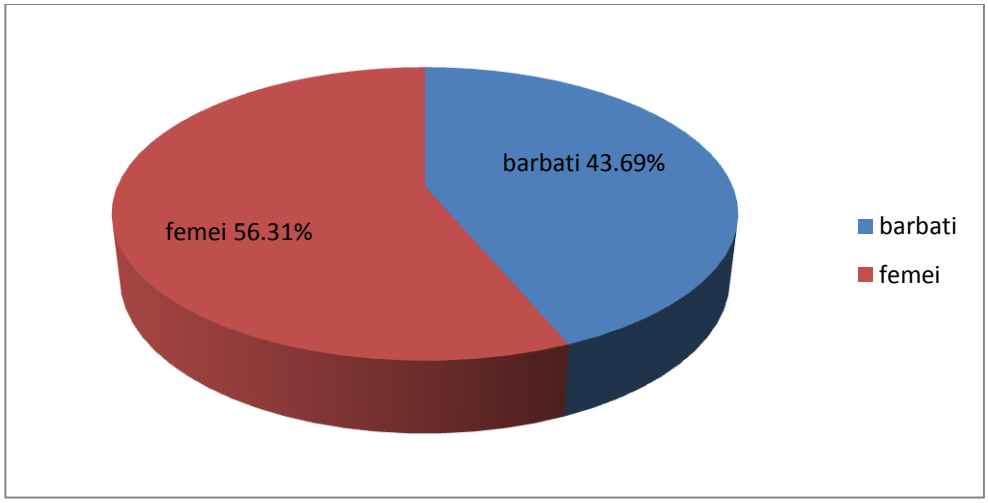


Figura 3.7. Distribuţia pe sexe a pacienţilor cu imunotest pozitiv

Dintre cei 866 de bărbaţi care au efectuat imunotestul, 91 (10,39%) au fost depistaţi cu rezultat pozitiv (Figura 3.8), iar dintre cele 1335 de femei, testul a fost pozitiv la 116 (8,69%) (Figura 3.9), diferenţele între proporţii nefiind semnificative statistic (Testul Chi-square $\chi^2(1) = 1{,}797$; $p = 0{,}18$) Rezultatele pozitive au apărut la 9,43% din pacienţii proveniţi din mediul urban şi la 9,14% dintre cei din rural, diferenţele între proporţii nefiind semnificative statistic (Testul Chi-square $\chi^2(1) = 0{,}002$; $p = 0{,}961$).

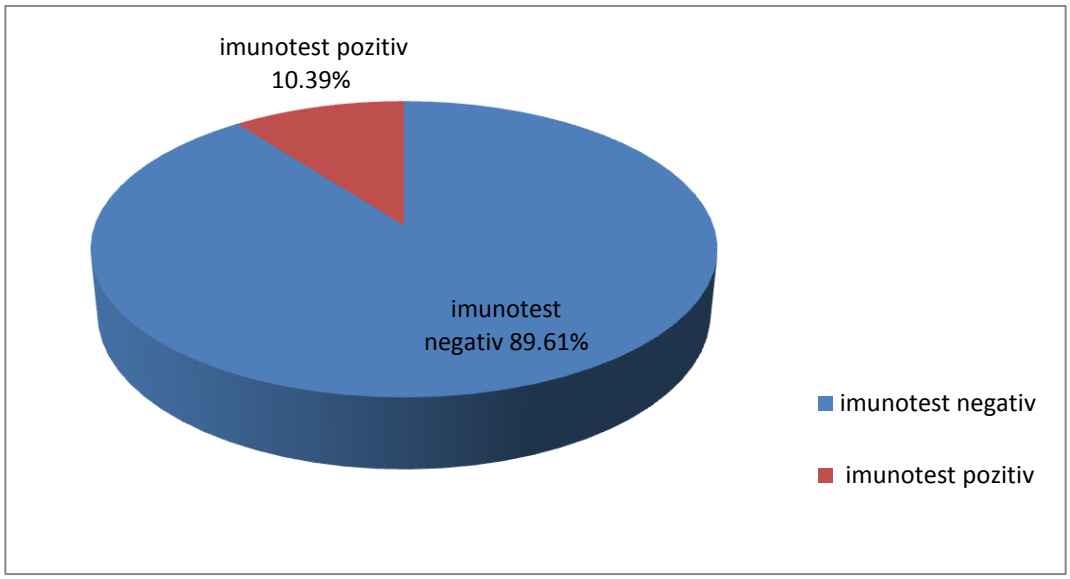


Figura 3.8. Distribuţia rezultatelor imunotestului fecal la sexul masculin

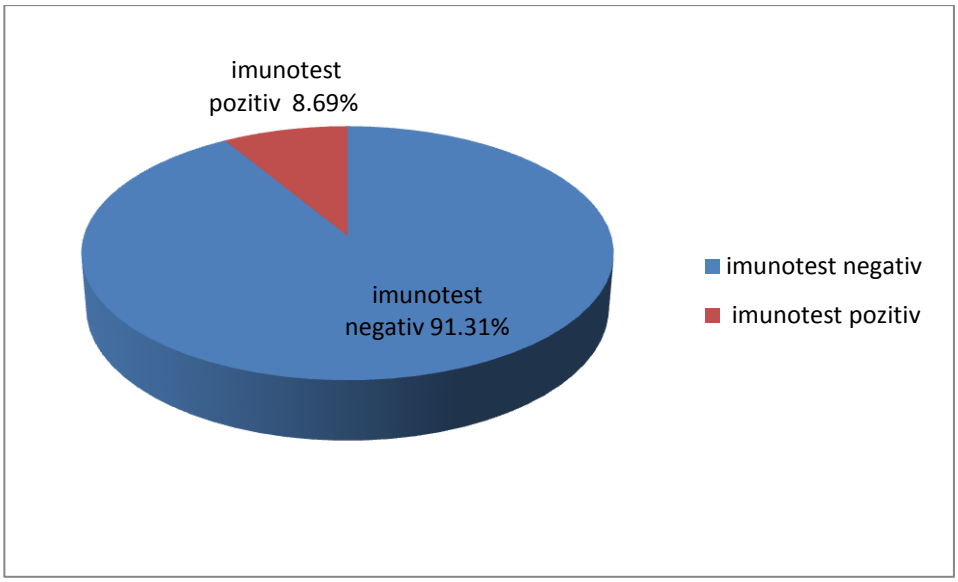


Figura 3.9. Distribuţia rezultatelor imunotestului fecal la sexul feminin

Dintre cei 206 de pacienţi cu imunotest fecal pozitiv, 140 au fost investigaţi în continuare colonoscopic ceea ce corespunde unei complianţe la colonoscopia de control de 67,96 %. Pacienţii explorați colonoscopic au avut vârste cuprinse între 46 şi 79 de ani cu vârsta medie de 66 de ani. Complianţa pentru cei cu vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani – deci intervalul care este în mod obişnuit recomandat – a fost similară 67,83%. Cei mai mulţi pacienţii au provenit din grupa de vârstă 65-69 de ani (27,14%) urmaţi aproape la egalitate de cei din grupa 60-64 de ani (21,42%) şi respectiv 70-74 de ani (17,14%). În ceea ce priveşte complianţa aceasta a fost maximă la grupa de vârstă 75-79 de ani (84,61%), fiind urmată de grupele de vârstă 65-69 şi 60-69 (Tabel 3.3).

Cei 140 de pacienţi-66 de bărbaţi (47,14%) şi 74 de femei (52,86%) au provenit din mediul urban 104 (74,29%) de pacienţi iar 36 (25.71%) din rural. Raportat la mediul de provenienţă din cei 156 de pacienţi din mediul urban care au avut un rezultat pozitiv la imunotest 104 (66,66%) au efectuat colonoscopia, iar din cei 50 de pozitivi din rural 36(72%) au efectuat colonoscopia.

Cei 66 de bărbaţi cu vârste cuprinse între 52 şi 79 şi vârstă medie 66,21 ani au provenit 46 (69,70%) din mediul urban şi 20 (30,30%) din rural. Cele 74 de femei cu vârste între 46 şi 79, vârsta medie 65,82 ani au provenit 59 (79,72% din mediul urban), 15 (20,27%) din rural.

Tabelul 3.3. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor cu imunotest fecal pozitiv care au efectuat colonoscopia

Grupa de vârstă	Număr total de pacienţi cu FIT pozitiv	Număr total de pacienţi cu FIT pozitiv care au efectuat colonoscopia (%)	Număr de bărbaţi cu FIT pozitiv	Număr de bărbaţi cu FIT pozitiv care au efectuat colono (%)	Număr de femei cu FIT pozitiv	Număr de femei cu FIT pozitiv care au efectuat colonoscopia (%)
40-44 ani	3	0	1	-	2	-
45-49 ani	6	2 (33,33%)	2	-	4	2
50-54 ani	15	8(53,33%)	9	4(0,44%)	6	4(66,66%)
55-59 ani	31	16 (51,61%)	8	8(100%)	23	8(32,78%)
60-64 ani	41	30 (73,17%)	15	14(93,33%)	26	16(61,53%)
65-69 ani	48	38(79,16%)	29	20(68,96%)	19	18(65,51%)
70-74 ani	36	24(66,67%)	14	10(71,42%)	22	14(63,63%)
75-79 ani	26	22 (84,61%)	12	10(83,33%)	14	12 (85,71%)
Total	206	140	90	66	116	74

Dintre cei 140 pacienţi cu imunotest pozitiv la care s-a efectuat colonoscopia (Figura 3.10) au fost depistaţi: 46 de pacienţi cu neoplasme, 24 cu adenoame avansate, 23 cu adenoame fără caractere avansate sau polipi hiperplastici, iar în 47 de cazuri colonoscopia nu a pus în evidenţă leziuni semnificative pentru acest studiu (colonoscopii normale sau leziuni cum sunt diverticulii sau angiectaziile). Au fost depistaţi în total 70 de pacienţi cu neoplazii avansate.

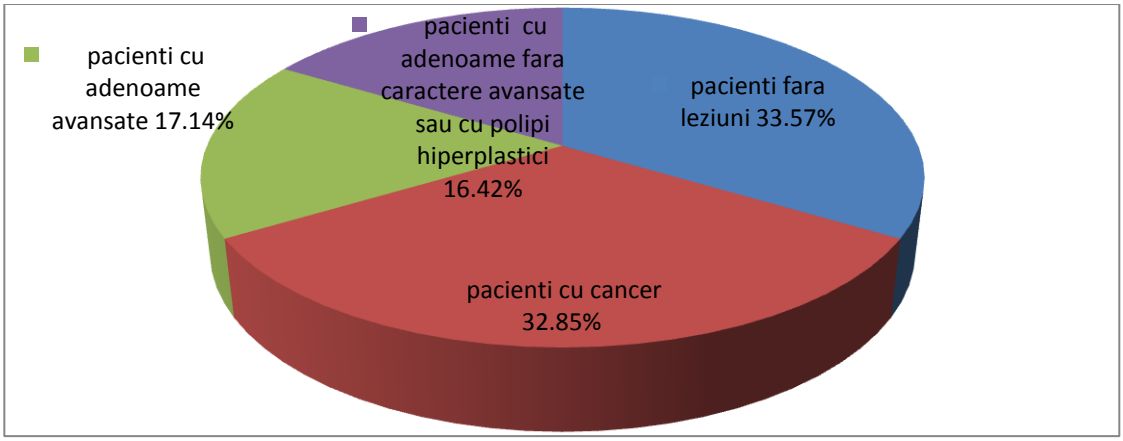


Figura 3.10. Rezultatele colonoscopiei la pacienţii cu imunotest fecal pozitiv

Cei 46 de pacienţi depistaţi cu cancer aveau vârste cuprinse între 46 şi 79 de ani, vârsta medie fiind de 65,32 ani deci mai mare decât media lotului. Au fost diagnosticaţi 19 bărbaţi (41,30%) şi 27 de femei (58,70%). În majoritate (82,60%) pacienţii cu cancer au provenit din mediul urban (38 de pacienţi).

Tabelul 3.4. Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor depistaţi cu cancer colorectal prin imunotest pozitiv.

Grupa de vârstă	Nr pacienţi	Nr pacienţi de sex masculin	Nr pacienţi de sex feminin
40-44 ani	-	-	-
45-49 ani	1	-	1
50-54 ani	3	1	2
55-59 ani	5	2	3
60-64 ani	11	3	8
65-69 ani	13	7	6
70-74 ani	6	2	4
75-79 ani	7	4	3
total	46	19	27

Înaintea vârstei de 50 de ani a fost depistată o singură pacientă cu cancer (Tabel 3.4), cele mai multe cancere au fost depistate la grupa de vârstă 65-69 de ani (28,26%), pe locul al doilea se situează grupa de vârstă 60-64 de ani iar pe locul al treilea 75-79 de ani. Cancerele au fost localizate în în cea mai mare parte în colonul stâng (distal de flexura splenică-26 de cazuri) şi 20 în colonul drept. 6 pacienţi cu cancer de colon drept au prezentat asociat polipi dintre care la patru pacienţi s-au depistat adenoame avansate. Alţi 8 pacienţi cu cancer de colon stâng au prezentat polipi dintre care unul singur avansat. Cei 14 pacienţi cu cancer şi polipi au prezentat în total 26 de polipi (1,85 polip/pacient). Dintre aceştia 12 polipi au fost hiperplastici (fig 11) apăruţi la 9 pacienţi (6 bărbaţi şi 3 femei), toţi cu dimensiuni sub 5mm, 10 localizaţi la nivelul colonului stâng şi 2 la nivelul colonului drept. Dintre cele 14 adenoame, 10 au prezentat caracteristici ale adenoamelor avansate (depistate la 5 pacienţi dintre care 2 au prezentat un singur adenom, un pacient a prezentat 2 adenoame avansate alţi 2 câte 3 adenoame avansate). Doar un singur adenom avansat a avut dimensiuni infracentimetrice (mai mic sau egal cu 5mm) acesta prezentând arhitectură tubuloviloasă. Celelalte adenoame au depăşit dimensiunea de 1cm (5 între 10-19mm şi 4 de peste 20mm) şi 2 din ei au prezentat arhitectură tubulo-viloasă, nici unul din

adenoamele depistate la pacienţii cu cancer nu a prezentat displazie de grad înalt. Adenoamele avansate au fost localizate în mod egal în colonul drept şi stâng.

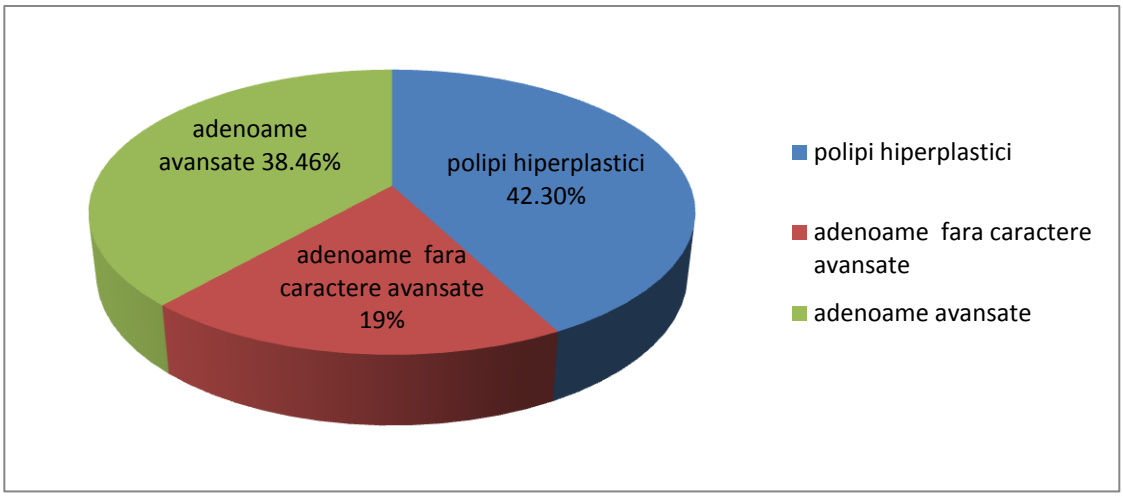


Figura 3.11. Tipuri de polipi depistaţi la pacienţii cu cancer

Au fost depistaţi polipi la 47 de pacienţi (dintre cei cu imunotest pozitiv fără cancer) cu vârste între 55 şi 79 de ani vârsta medie 68, dintre care 24 bărbaţi şi 23 femei (Tabel 3.5).

Tabelul 3.5. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor cu imunotest pozitiv depistaţi cu polipi

Grupa de vârstă	Nr total de pacienţi cu polipi	Nr total de pacienţi cu adenoame avansate	Nr de bărbaţi cu polipi	Nr de bărbaţi cu adenoame avansate	Nr de femei cu polipi	Nr de femei cu adenoame avansate
40-44 ani	-	-	-	-	-	-
45-49 ani	-	-	-	-	-	-
50-54 ani	-	-	-	-	-	-
55-59 ani	2	1	2	1	-	-
60-64 ani	12	5	7	3	5	2
65-69 ani	15	11	8	6	7	5
70-74 ani	10	4	4	3	6	1
75-79 ani	8	3	3	2	5	1
total	47	24	24	15	23	9

La aceşti 47 de pacienţi au fost depistaţi 88 de polipi, deci în medie 1,87 polipi/pacient, dintre care 23 polipi hiperplastici şi 65 de adenoame. 7 (21,21%) dintre

pacienţii cu polipi au prezentat atât adenoame cât şi polipi hiperplastici iar 5 (15,15%) pacienţi au fost diagnosticaţi numai cu polipi hiperplastici.

Cei 24 polipi hiperplastici au fost localizaţi în mod egal în colonul drept (12) şi stâng (12) şi au fost toţi de dimensiuni infracentimetrice, cei mai mulţi (19 polipi adică 83,33%) fiind mai mici de 5mm (Figura 3.12).

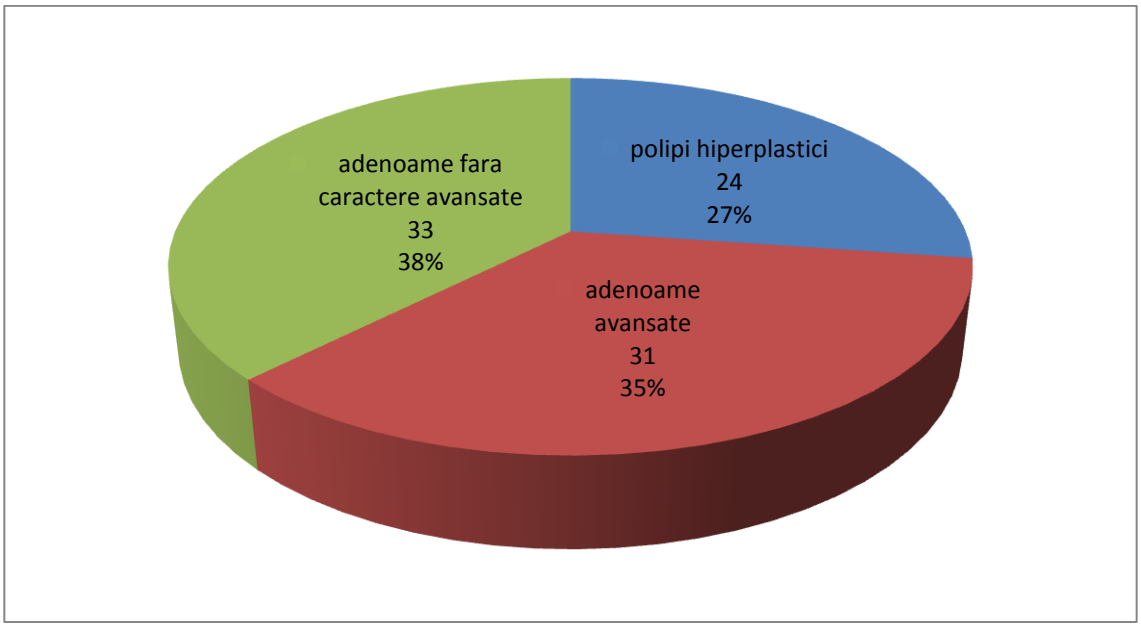


Figura 3.12. Tipuri de polipi depistaţi la pacienţii cu imunotest pozitiv fără cancer

Dintre cele 65 de adenoame depistate la pacienţii fără cancer, 31 au prezentat caracteristicile adenoamelor avansate, acestea fiind depistate la 24 de pacienţi, deci în medie 1,29 adenoame avansate/pacient. Pacienţii cu adenoame avansate aveau vârste între 55 şi 77 de ani şi vârstă medie 67,37 ani, dintre care 9 femei şi 15 bărbaţi. Adenoamele avansate au fost localizate în mod aproape egal la nivelul colonului 15 (51,85%) în colonul drept şi 16 în cel stâng. Ca dimensiune adenoamele avansate au avut în majoritate (23 deci 74,19%) peste 1cm (9 dintre adenoame depăşind 20mm), cu dimensiuni infracentimetrice fiind depistate 8 adenoame avansate (4 cu dimensiuni mai mici sau egale cu 5mm, 4 între 6-9mm). La 12 adenoame a fost depistată displazie de grad înalt, ele fiind localizate 5 în colonul drept şi 7 în colonul stâng. După dimensiuni acestea au fost : 3 mai mici sau egale cu 5mm, 2 între 6-9mm, 3 între 10-19cm şi 4 peste 20mm (Figura 3.13). La 8 adenoame localizate în mod egal în colonul drept şi stâng a fost descrisă o arhitectură tubulo-viloasă, acestea fiind după dimensiuni:sub 5mm 1 adenom, între 6-9mm 3 adenoame, între10 - 19mm 2 adenoame şi peste 20mm 2 adenoame. Patru adenoame au prezentat atât

arhitectură tubulo-viloasă cât şi displazie de grad înalt unul singur fiind infracentimetric Din totalul de 41 de adenoame avansate depistate (inclusiv la pacienţii care au fost diagnosticaţi cu cancer), 32 (78,04%) au prezentat dimensiuni de peste 1 cm, 11 (26,82%) arhitectură de tip tubulovilos şi 12(29,26%) displazie de grad înalt (4 respectiv 9,75% au avut şi displazie de grad înalt şi arhitectură tubulo-viloasă)(Figurile 3.14 si 3.15).

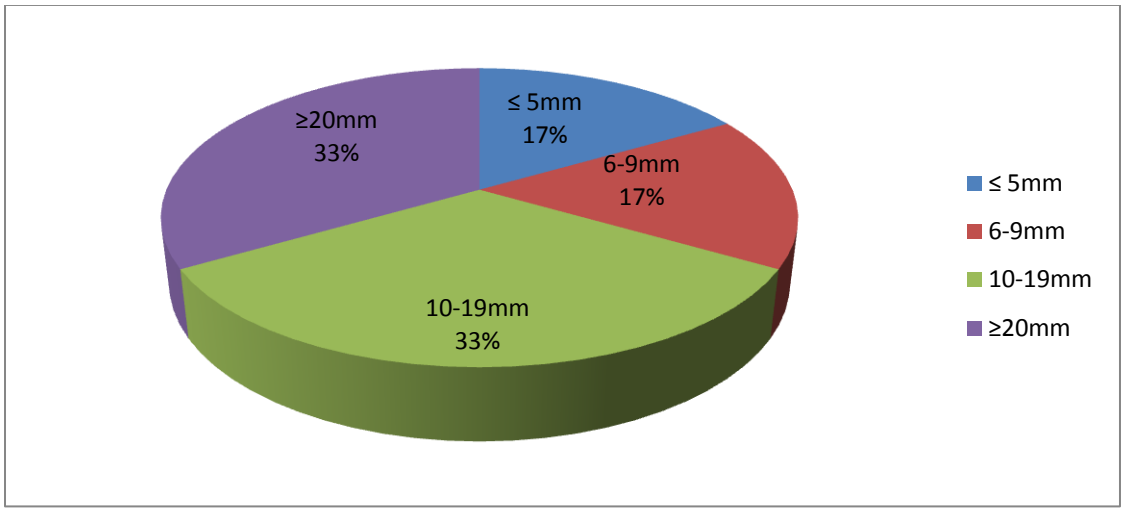


Figura 3.13. Dimensiunile adenoamelor cu displazie de grad înalt

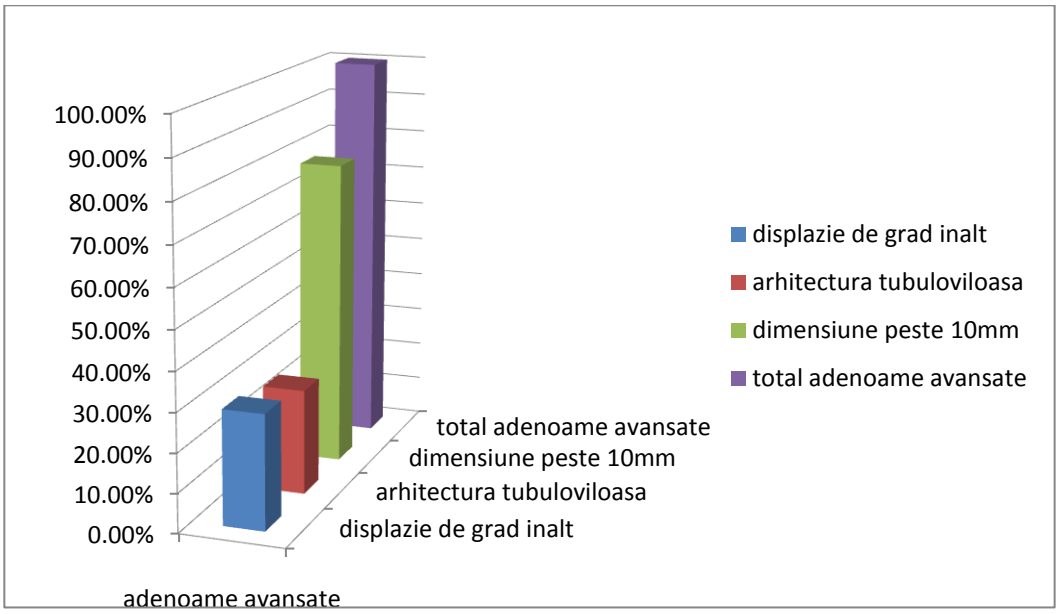


Figura 3.14. Distribuţia adenoamelor avansate (depistate inclusiv la pacienţii cu cancer) după caracteristicile lor.

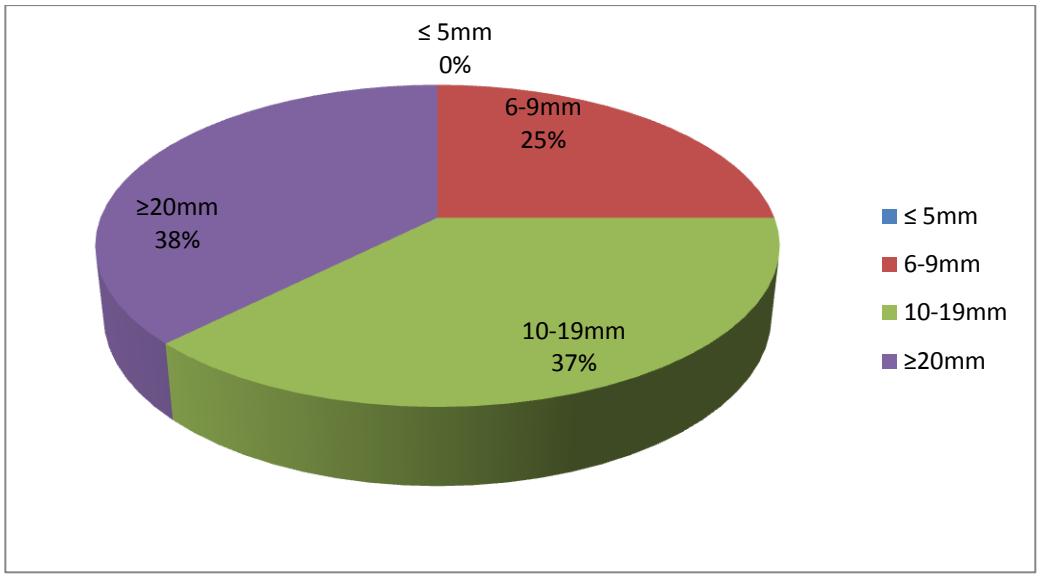


Figura 3.15. Dimensiunile adenoamelor cu arhitectură tubulo-viloasă depistate la pacienţii cu imunotest pozitiv (inclusiv pacienţii cu cancer)

Dintre pacienţii cu imunotest pozitiv la care s-a efectuat colonoscopie 47 (Tabelul 3.6) nu au fost depistaţi cu leziuni semnificative pentru acest studiu (deci nu au prezentat cancere sau polipi). Ei au fost 24 de femei şi 23 de bărbaţi cu vârste cuprinse între 46 şi 79 de ani, vârstă medie 64,68 ani.

Tabel 3.6. Pacienţii cu imunotest pozitiv fără leziuni semnificative la colonoscopie.

Grupa de vârstă	Nr total de pacienţi	Nr pacienţi sex masculin	Nr pacienţi sex feminin
40-44 ani	-	-	-
45-49 ani	1	-	1
50-54 ani	5	3	2
55-59 ani	9	4	5
60-64 ani	7	3	4
65-69 ani	10	5	5
70-74 ani	8	4	4
75-79 ani	7	4	3
total	47	23	24

Pentru **determinarea sensibilităţii şi specificităţii imunotestului fecal** s-a considerat colonoscopia ca test de referinţă. Pentru aceasta s-a analizat braţul/coloana B din schema generala a studiului, sublotul alcătuit din 284 de pacienţi, cu vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani cu vârstă medie de 63,93± 8,91 ani, Din numărul total de subiecţi, 198

(69,71%) au provenit din mediul urban şi 86 (30,28%) din rural. Au fost investigaţi prin ambele metode 162 femei (57,04%) şi 122 bărbaţi (42,96%) (Figura 3.16). Cei 122 bărbaţi au avut vârste între 42 şi 79 de ani şi vârsta medie 64,21± 8,72 de ani, ei provenind din mediul urban 80 (65,57%) şi 42 (34,42%) din rural. Dintre cele 162 de femei cu vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani şi vârsta medie 63,72± 8,87 de ani 118 (72,84%) au provenit din mediul urban şi 44 (27,16%) din rural (Tabelul 3.7).

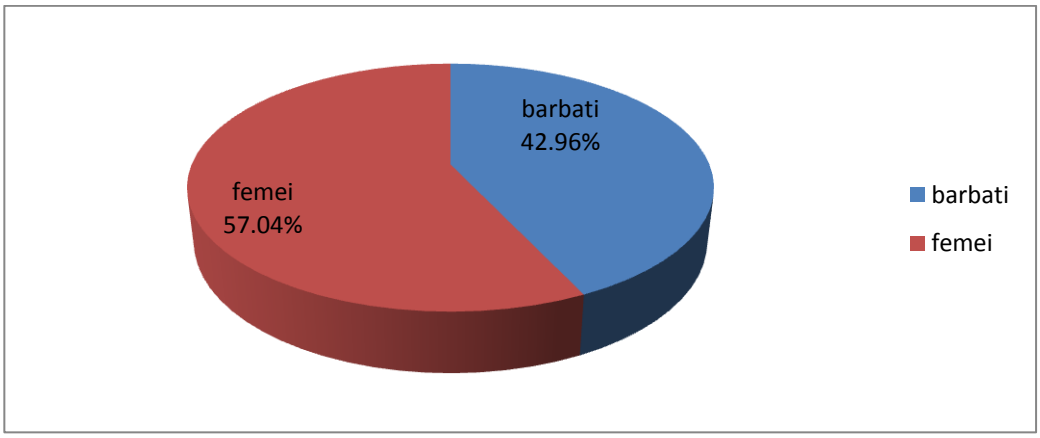


Figura 3.16. Distribuţia pe sexe a pacienţilor care au efectuat imunotest fecal şi colonoscopie

Tabel 3.7. Distribuţia pe grupe de vârstă, pe sexe şi rezultate la testele imunofecale

Grupa de vârstă	total	total poz (% fata de total)	total neg (% fata de total)	bărbaţi total	bărbaţi FIT poz	bărbaţi FIT neg	femei tot	femei FIT poz	femei FIT neg
40-44 ani	7	-	7	2	-	2	5	-	5
45-49 ani	10	2	8	3	-	3	7	2	5
50-54 ani	22	8	14	12	4	8	10	4	6
55-59 ani	46	16	30	18	8	10	28	8	20
60-64 ani	55	30	25	24	13	11	31	17	14
65-69 ani	62	38	24	28	20	8	34	18	16
70-74 ani	47	24	23	18	10	8	29	14	15
75-79 ani	35	22	13	17	11	6	18	11	7
total	284	140 49,29%	144 50,70%	122 42,95	66 (%)	56 %	162 57,04%	74 38,89%	88 61,11%

Cei mai mulţi pacienţi au aparţinut grupei 65-69 de ani, urmaţi de cei din grupele de vârstă 60-64 şi 70-74 de ani.

Dintre pacienţii investigaţi colonoscopic 140 (49,29%) au avut rezultat pozitiv la testul imunofecal. Dintre cei 144 care au prezentat un rezultat negativ la imunotestul fecal au fost 56 (38,89%) de bărbaţi şi 88 (61,11%) de femei (Figura 3.17) cu vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani, vârsta medie 61,92± 9,72 de ani, dintre care 50 au provenit din mediul rural şi 94 din mediul urban. Cei 56 de pacienţi de sex masculin aveau vârste cuprinse între 42 şi 77 de ani, vârsta medie 61,87 de ani şi proveneau 34 (60,71%) din mediul urban şi 22 (39,29%) din rural. Pacienţii de sex feminin în număr de 88 aveau vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani, vârsta medie de 61,96 ± 9,88 de ani şi 60 (68,18%) dintre ei proveneau din mediul urban şi 28 (31,82%) din rural.

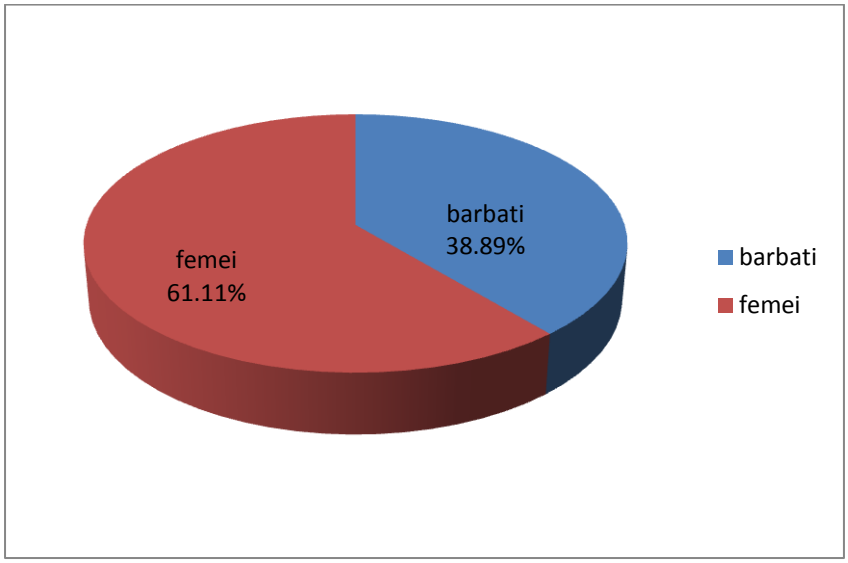


Figura 3.17. Distribuţia pe sexe a pacienţilor cu imunotest negativ

Dintre cei 144 de pacienţi cu imunotest fecal negativ 83 (53,63%) cu vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani şi vârstă medie 62,91± 9,64ani nu au fost depistaţi cu leziuni semnificative pentru studiu (au fost depistaţi unii pacienţi cu diverticuli, angiectazii) - 53 de femei (63,85%) şi 30 de bărbaţi (36,15%), 62,65% provenind din mediul urban şi 37,35% din rural (Tabel 3.8). Cei mai mulţi pacienţi fără leziuni (raportat la numărul de pacienţi cu imunotest negativ din aceeaşi grupă de vârstă) au aparţinut grupelor de vârstă 65-69 şi 60-64 de ani.

Tabel 3.8. Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor cu imunotest negativ care nu au fost depistaţi cu leziuni semnificative la colonoscopie

Grupa de vârstă	Total (% faţă de pacienţii cu test neg)	bărbaţi	femei
40-44 ani	3(42,85%)	-	3
45-49 ani	5(62,5%)	2	3
50-54 ani	6(42,85%)	4	2
55-59 ani	14(46,66%)	5	9
60-64 ani	16(64%)	7	9
65-69 ani	18(75%)	4	14
70-74 ani	12(52,17%)	2	10
75-79 ani	9(7,61%)	6	3
total	83(57,63%)	30	53

Printre pacienţii cu rezultat negativ la imunotest au fost însă depistaţi 7 pacienţi cu cancer. A fost vorba 5 femei şi 2 bărbaţi, cu vârste cuprinse între 42 şi 77 de ani şi vârsta medie 59,71%, toţi din mediul urban. Tumorile au fost localizate în colonul stâng la 6 din pacienţi (3 la nivelul rectului, 2 la nivelul sigmei şi unul la nivelul descendentului) şi în dreapta la 2 pacienţi (unul la nivelul cecului şi altul la nivelul colonului transvers). Menţionez că unul dintre pacienţi a prezentat un neoplasm sincron de sigma şi transvers şi un adenom avansat rectal. Alt pacient a prezentat asociat un polip mic hiperplastic localizat în colonul drept.

Au fost depistaţi cu polipi 54 de pacienţi (37,5% din totalul pacienţilor cu imunotest negativ explorați colonoscopic) cu vârste cuprinse între 42 şi 77 de ani cu vârsta medie 60,83 ani, 24 de bărbaţi şi 30 de femei provenind 35 din mediul urban şi 19 din rural. La aceşti pacienţi au fost depistaţi un număr de 94 de polipi deci 1,74 polipi/pacient. Cei mai mulţi pacienţi depistaţi cu polipi au aparţinut grupelor de vârstă 40-44, 50-54 şi 55-59 ani (Tabel 3.9).

La 10 dintre aceşti pacienţi (6,94% din totalul pacienţilor cu imunotest negativ explorați colonoscopic) au fost depistate adenoame avansate–câte unul la fiecare pacient. Pacienţii purtători de adenoame avansate au avut vârste cuprinse între 44 şi 75 de ani cu o vârstă medie de 58,6 şi au fost 6 bărbaţi şi 4 femei. Cele mai multe persoane purtătoare de adenoame avansate au avut vârste 55 şi 59 de ani (30% din toţi pacienţii cu adenoame avansate). Dacă raportăm numărul pacienţilor cu adenoame avansate la numărul de

pacienţi din aceeaşi grupă de vârstă care au efectuat imunotestul fecal vom obţine pentru aceeaşi categorie de vârstă (55-59 de ani) un procent de 21,42%, dar procentul cel mai mare 66,66% apare pentru categoria de vârstă 40-44 de ani.

Tabel 3.9. Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a pacienţilor cu imunotest negativ depistaţi cu polipi

Grupa de vârstă	Nr total de pacienţi cu polipi	Nr total de pacienţi cu adenoame avansate	Nr de bărbaţi cu polipi	Nr de bărbaţi cu adenoame avansate	Nr de femei cu polipi	Nr de femei cu adenoame avansate
40-44 ani	3(42,85%)	2(66,66%)	2	1	1	1
45-49 ani	2(20%)	0	1	0	1	0
50-54 ani	8(40%)	1(12,5%)	4	1	4	0
55-59 ani	14(32,55%)	3(21,42%)	4	2	10	1
60-64 ani	8(17,39%)	1(12,9%)	3	0	5	1
65-69 ani	6(11,11%)	1(12,9%)	4	1	2	0
70-74 ani	10(23,25%)	1(10%)	6	1	4	0
75-79 ani	3(10,34%)	1(33,33%)	0	0	3	1
Total	54(21,42%)	10(18,51%)	24	6	30	4

Adenoamele avansate au fost localizate 5 în colonul stâng şi 5 în colonul drept, iar dimensiunile lor au fost: 1mai mic sau egal cu 5mm, 2 adenoame între 6-9 mm, 5 adenoame între 10-19mm şi 2 adenoame peste 20 mm. La 4 adenoame a fost descrisă o arhitectură tubulo-viloasă 2 dintre ele având dimensiuni între 6-9 mm şi 2 adenoame între 10-19 mm, iar 3 dintre aceste adenoame prezentau displazie de grad înalt. În total displazia de grad înalt a fost diagnosticată la 6 adenoame : 1mai mic sau egal cu 5mm, 1 adenom între 6-9 mm, 2 adenoame între 10-19mm şi 2 adenoame peste 20mm.

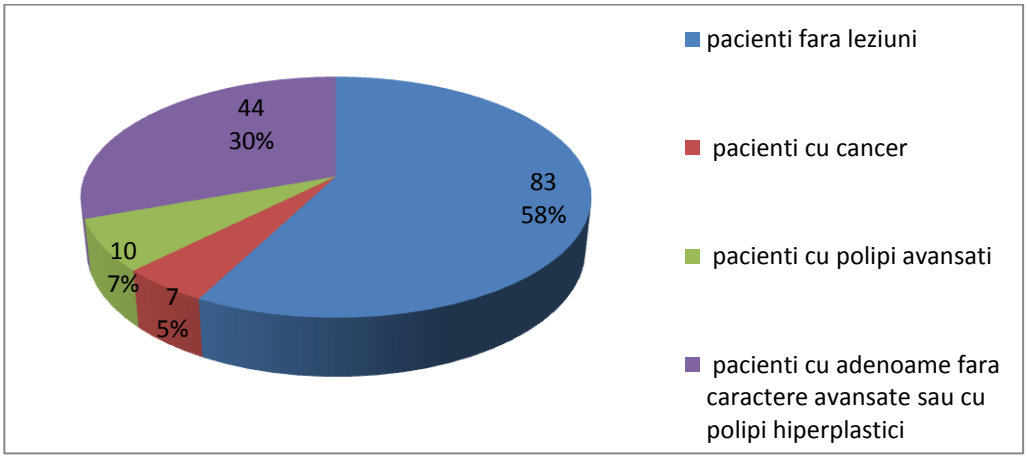


Figura 3.18. Leziuni depistate colonoscopic la pacienţii cu imunotest negativ

Şapte dintre pacienţii cu adenoame avansate au prezentat asociat şi alţi polipi: 1 pacient a prezentat doi polipi hiperplastici, 3 prezentau adenoame fără caractere avansate iar 1 pacient prezenta şi un adenom de mici dimensiuni şi un polip sesil serat şi au altul un singur polip sesil serat.

Au fost descrise 35 de adenoame fără caractere avansate depistate la 23 de pacienţi (1,52 adenoame/pacient) localizate 18 în colonul drept şi 17 în cel stâng dintre care 30 de adenoame au avut dimensiuni sub 5mm şi 5 între 6 şi 9mm.

Cei 47 de polipi hiperplastici au apărut la 32 de pacienţi (1,46 polipi/pacient) localizaţi în 22 de cazuri în colonul drept şi în 25 de cazuri în cel stâng, toţi infracentimetrici şi doar 3 dintre ei cu dimensiuni între 6-9 mm.

Per total la întregul lot de 284 persoane explorate colonoscopic au fost depistaţi : 53 de pacienţi cu cancer (46 cu imunotest pozitiv 7 negativ), 34 de pacienţi cu adenoame avansate (24 cu imunotest pozitiv şi 10 negativ) deci un număr de 87 de pacienţi cu neoplazii avansate (70 cu rezultat pozitiv şi 17 cu rezultat negativ). Sensibilitatea imunotestului fecal pentru cancere a fost de 84,44% iar pentru neoplazii avansate de 77,33% în timp ce specificitatea pentru cancer este 73,26% şi pentru neoplazii avansate este 71,75%.

3.4. Discuţii

Judeţul Arad este unul din cele mai întinse din ţară (cu 7754 kilometri pătraţi ocupă locul 5 ca suprafaţă), aproximativ 45,48% din populaţie (după recensământul din 2011) locuieşte în mediu rural şi există localităţi situate la distanţe de 130 de kilometri de reşedinţa de judeţ care este singurul loc unde se pot efectua investigaţii endoscopice, dar şi la peste 30 de kilometri de un punct de recoltare a analizelor. După datele furnizate de Direcţia Judeţeană de Statistică Arad conform ultimului recensământ 128.138 de persoane au vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani, deci ar trebui incluse în screening. Este evident că, aceste condiţii fac foarte dificilă aplicarea unui screening, şi că trebuie depistate modalităţile specifice care pot oferi tuturor locuitorilor posibilitatea de a beneficia de el. Aplicarea unui screening bazat pe colonoscopie ar fi foarte dificilă şi ar depăşi în mod cert posibilităţile tehnice şi resursele umane existente. De aceea considerăm imunotestele fecale ca o metodă care ar permite realizarea screening-ului fără a creşte exagerat şi nesustenabil numărul de colonoscopii care pot fi efectiv realizate în judeţul nostru şi nu în

ultimul rând să evite complicaţiile inerente unui număr foarte mare de investigaţii invazive.

Recomandarea actuală este de includere a persoanelor asimptomatice cu vârste cuprinse între 50 şi 75 de ani [272]. După această vârstă se consideră că beneficiul este mic şi riscurile sunt mai mari şi de aceea se recomandă continuarea screening-ului în mod individualizat. În prezentul studiu am inclus persoane cu vârste între 40-79 de ani evaluând separat categoria 50-75 de ani şi comparând datele cu cele obţinute la pacienţii cu vârste care nu sunt incluse în recomandarea de screening. Am încercat astfel să vedem dacă, recomandarea de a începe screening-ul la 50 de ani nu va exclude un număr mare de pacienţi, în condiţiile în care ne aflăm într-o zonă cu incidenţa mare a cancerului.

În categoria de vârsta sub 50 de ani au fost depistaţi 9 pacienţi cu imunotest pozitiv (4,36% din pacienţii cu imunotest pozitiv) testul fiind pozitiv la 2,83% din persoanele din această grupă de vârstă. Doar 2 pacienţi dintre ei au fost investigaţi în continuare colonoscopic, deci complianţa la colonoscopia de control a fost de 22,22%, iar dintre aceştia doar 1 femeie de 47 de ani a fost depistată cu cancer. În concluzie, la această grupă de vârstă avem o rată de pozitivitate scăzută a testului, o complianţă mică la colonoscopia de control şi o frecvenţă redusă a cancerelor, ceea ce considerăm că justifică alegerea vârstei de 50 de ani pentru a începe screening-ul. Categoria peste 74 de ani se plasează pe locul trei ca număr de cancere, are valori similare cu media lotului pentru complianţa la imunotest (38,55%) şi are cea mai mare complianţă la colonoscopia de control (84,61%). În aceste condiţii o evaluare individualizată a acestor pacienţi pentru excluderea unor comorbidităţi severe este necesară după care ei pot fi incluşi în screening.

Doar 151 de pacienţi au efectuat testarea la recomandarea a 63 de medici de familie dintre care 36 au făcut o singură recomandare. 3 medici de familie au recomandat câte 25,10 şi respectiv 7 de testări iar ceilalţi au recomandat sub 5 examinări. Din totalul de 264 de medici de familie din judeţul Arad doar 63 (23,86%) au recomandat metoda. Remarcăm şi faptul că doar 22,22% din medicii de familie care au utilizat imunotestul provin din mediul rural. La nivelul municipiului Arad 38 din cei 96 de medici (39,58%) au recomadat testarea faţă de 25 din cei 168 (14,88%) de medici din judeţ. Rezultă că metoda este cunoscută de puţini medici de familie, mai ales de cei din rural şi că şi cei care o cunosc o utilizează insuficient. Faptul că, marea majoritate a bolnavilor provin din cabinetele de gastroenterologie şi de la alţi medici specialişti, sugerează că, metoda este utilizată şi la pacienţi simptomatici ca primă modalitate la îndemână de a diferenţia o suferinţă organică a colonului de una funcţională. Faptul este parţial explicat şi de dificultatea de a realiza

colonoscopii din cauza numărului insuficient de colonoscoape şi de faptul că, în afara reşedinţei de judeţ, nu există nici o posibilitate de explorare a colonului nici măcar prin irigografie. Această atitudine explică numărul mare de testări cu rezultat pozitiv. Este din nou evidentă necesitatea implicării medicului de familie în orice program de screening al cancerului colorectal. Trebuie explicat faptul că o atitudine de depistare activă, indiferent de metoda de diagnostic folosită poate să amelioreze semnificativ prognosticul carcinomului de colon. Medicul de familie trebuie informat asupra capacităţilor reale de diagnostic de care dispunem la nivelul judeţului. Sunt necesare întâlniri profesionale şi cu medicii de familie din mediul rural la care gastroenterologii să prezinte situaţia legată de prevalenţa cancerului colorectal în judeţul Arad precum şi experienţa destul de extinsă ce există deja pe plan internaţional în ceea ce priveşte screening-ul. Rolul medicului de familie este esenţial şi de aceea ar fi necesară nu numai informarea lui, ci şi cointeresarea materială.

Lotul a fost compus în cea mare parte din femei (60,65%) care sunt de obicei mai deschise la ideea de screening. Cele mai bine reprezentate grupe de vârstă au fost 55-59 şi 60-64 de ani.

Din mediul urban au provenit 75,1% din pacienţi (deşi doar 54,52% din populaţia judeţului trăieşte în mediul urban) ceea ce se poate explica prin faptul că majoritatea recomandărilor de testare au fost făcute de specialiştii din municipiul reşedinţă de judeţ. În plus dintre cei 63 de medici de familie care au făcut recomandarea 37 profesează în municipiul Arad, alţi 10 în celelalte oraşe din judeţ şi doar 16 medici îşi desfăşoară activitatea în mediul rural. Este de aceea necesar ca metoda să fie prezentată tuturor medicilor de familie, care trebuie conştientizaţi asupra riscului de apariţie a carcinomului colorectal şi asupra metodelor care pot fi utilizate pentru prevenirea şi depistarea acestuia. Pe de altă parte distanţa de la domiciliul multor pacienţi din rural până la laboratoarele aflate eventual în oraşul cel mai apropiat, constituie un impediment major pentru testare.

Rezultate pozitive au fost înregistrate la 9,36% din pacienţii care au efectuat imunotestul - valoare mare dar care se înscrie în limitele datelor din literatură (4,45-11,1% în studiile populaţionale la prima rundă de screening şi de 4,8% în studiile controlate randomizate). Rata rezultatelor pozitive a fost mai mare la sexul masculin - 10,39% , comparativ cu 8,68% la sexul feminin fără ca diferenţa să fie semnificativă. În ceea ce priveşte mediul de provenienţă nu există diferenţe între procentele pozitivilor (9,38% în urban şi la 9,30% în rural). Pacienţii cu rezultat pozitiv la imunotest au avut vârsta medie

mai mare decât lotul iniţial (64,59 respectiv 61,30 de ani). Bărbaţii cu rezultat pozitiv au avut vârsta medie mai mare decât cea a femeilor (65,28 ani respectiv 64,05 ani).

Complianţa la colonoscopie pe care am obţinut-o în studiul nostru 67,96 % este scăzută deşi se înscrie în limitele obţinute în studiile populaţionale (60-93,1%) [5]. Complianţa a fost mai mare la bărbaţi (73,33%) decât la femei (63,79%). Nu există diferenţe semnificative între complianţa la colonoscopie între mediul urban (66,66%) şi rural (72%). Valori similare ale complianţei sunt raportate şi în alte studii, deşi Rossum obţine o complianţă de 81% [294]. Rezultatele pot fi probabil explicate prin lipsa de educaţie medicală a pacienţilor şi de aceea ar fi necesare campanii ample în presă, elaborarea unor materiale care să descrie modul de evoluţie al cancerului colorectal şi modalităţile de depistare şi rezecţie a leziunilor preneoplazice, de diagnostic precoce şi tratament al cancerului colorectal. O altă explicaţie pentru valorile scăzute ale complianţei ar fi faptul că majoritatea pacienţilor au fost trimişi de medicii specialişti la care probabil o parte din pacienţi nu s-au întors cu rezultatele imunotestului. Din nou implicarea medicului de familie ar fi fost de dorit – acesta fiind mai apropiat de pacient ar fi putut să influenţeze decizia de continuare a investigaţiilor. Datele din literatură arată că instruirea medicului de familie şi, de ce nu, cointeresarea acestuia poate fi hotărâtoare pentru succesul screening-ului. Un posibil aspect care explică complianţa scăzută la colonoscopie este legată de neîncrederea pacientului în medic – fenomen care devine evident în ultimii ani - aceştia apelând frecvent la surse de informare dubioase pe internet care recomandă metode neconvenţionale de diagnostic şi tratament. De asemenea factorii psihologici nu trebuie neglijaţi - mulţi pacienţi privesc cancerul ca pe o boală întotdeauna letală în a cărei evoluţie nu trebuie intervenit, sau intervenţiile sunt inutile. Alţi pacienţi percep colonoscopia ca pe o metodă dureroasă, brutală sau care li se pare dificil de acceptat din motive de pudoare. Există, însă şi posibilitatea ca unii pacienţi să fi fost explorați colonoscopic în alte centre din ţară sau străinătate.

Au fost detectaţi cu cancer 46 de pacienţi ceea ce corespunde unei rate de detecţie a cancerului prin intermediul imunotestelor fecale de 2,08% care este însă dublă faţă de limita superioară din studiile populaţionale (1,8-9.5‰) [5]. Valoarea predictiv pozitivă pentru detectarea cancerului a fost 32,04% şi ea depăşind mult valorile obţinute în studiile populaţionale (4,5%-8,6%) [5] Aceste rezultate sunt legate probabil de faptul că mulţi dintre pacienţi au fost îndrumaţi pentru explorarea prin teste imunofecale de catre medicii specialişti din cabinetele de medicină internă sau gastroenterologie şi deşi nu aveau simptome sugestive pentru cancer nu erau asimptomatici. Aşa cum era de aşteptat

pacienţii depistaţi cu cancer aveau vârsta medie (65,32 de ani) mai mare decât media lotului (61,3 de ani), diferenţele fiind (foarte) semnificative statistic (testul t-Student independent cu egalitate de varianţă t(2245) = 2,757; p = 0,006). Cele mai multe cancere (31,58%) au afectat grupa de vârstă 65-69 de ani. Cancerele depistate au afectat mai multe femei (58,70%) decât bărbaţi (41,30%) dar şi lotul iniţial conţinea mai multe femei (60,65%) decât bărbaţi (39,35%). Dacă raportăm numărul femeilor depistate cu cancer la numărul de femei care au efectuat imunotestul obţinem un procent de 2,02% şi de 2,19% în cazul bărbaţilor deci valori similare. Numărul pacienţilor cu cancer din urban este mai mare la cei din mediul rural. Chiar dacă lotul iniţial conţinea mai mulţi pacienţi din urban (75,1%) şi proporţia s-a menţinut aproape identică (75,73%) la cei cu imunotest pozitiv şi la cei cu rezultat pozitiv care au efectuat colonoscopia (74,29%) în ceea ce priveşte pacienţii diagnosticaţi cu cancer aceştia provin într-o proporţie mai mare (82,60%) din urban.

În studiul nostru, imunotestul a depistat mai multe cancere de colon stang (26 faţă de 20 în colonul drept) cum sugerează şi unele date din literatură. O parte dintre pacienţii cu cancer prezintă asociat polipi (30,43%) dintre care 15,21% sunt pacienţi adenoame avansate, dar şi 19,56% pacienţi cu polipi hiperplastici. Procentul relativ mare al pacienţilor care asociază cancerul cu polipii hiperplastici poate sugera că uneori aceştia din urmă nu sunt doar spectatori inocenţi şi că decizia de-a nu rezeca polipii hiperplastici poate fi în unele cazuri discutabilă.

Pacienţii cu imunotest pozitiv depistaţi cu polipi au prezentat în medie 1,87polipi/pacient. Mai mult de o cincime dintre pacienţi au asociat adenoame şi polipi hiperplastici. Pacienţii depistaţi cu adenoame avansate (24 reprezentând 18,51% dintre pacienţii cu imunotest pozitiv care au efectuat colonoscopie) tind şi ei să aibă vârsta medie mai mare decât vârsta medie a lotului (67,37 respectiv 61,3 de ani), diferenţele fiind (extrem de) semnificative statistic (testul t-Student independent cu egalitate de varianţă t(2229) = 3,371; p < 0,001) şi sunt în majoritate de sex masculin. Cea mai mare parte a adenoamelor avansate (78,04%) au dimensiuni de peste 1cm. Arhitectura a fost tubuloviloasă la 29,82% dintre adenoamele avansate şi un procent similar au prezentat displazie de grad înalt (29,26%). Faptul că 21,96% dintre toate adenoamele avansate (inclusiv cele depistate la pacienţii cu cancere) au dimensiuni infracentimetrice face ca decizia de a nu rezeca polipii de mici dimensiuni să fie dificil de luat în absenţa tehnicilor de magnificaţie mânuite de medici cu experienţă. Per total, au fost depistaţi 70 de pacienţi cu neoplazii avansate (50% din cei 140 pacienţi investigaţi colonoscopic) distribuiţi în mod

similar între cele 2 sexe (34 de bărbaţi şi 36 de femei) acestea fiind consideraţi ca având rezultate cu adevărat pozitive la imunotestul fecal..

Ceilalţi 70 de pacienţi la care fie nu s-au depistat deloc leziuni fie au fost diagnosticaţi doar cu adenoame fără caractere avansate şi polipi hiperplastici au fost consideraţi ca având rezultate fals pozitive.

Sublotul pacienţilor explorați prin teste imunofecale și colonoscopie a fost alcătuit predominant din femei (63,72%) iar pacienţii au provenit mai ales din mediul urban. (69,71%). Vârsta medie a pacienţilor explorați colonoscopic (63,93 ani) a fost mai mare decât media lotului inițial de pacienţi care au efectuat testele imunofecale (61,30 ani).

Vârsta medie a pacienţilor explorați colonoscopic cu imunotest negativ (61,92) a fost mai mică decât a celor cu rezultat pozitiv (64,59 ani) dar similară cu vârsta medie a lotului inițial. La 88,19% dintre pacienţii cu imunotest negativ nu au fost depistate leziuni semnificative din punctul de vedere al acestui studiu (au avut fie colonoscopii normale fie au fost depistaţi cu adenoame fără caractere avansate, polipi hiperplastici, angiectazii, diverticuli). Cancerele au afectat 4,86% din pacienţii cu imunotest negativ şi 32,85% din cei cu imunotest pozitiv. Adenoamele avansate apar la 6,94% din pacienţii cu imunotest negativ şi la 17,15% dintre cei cu rezultat pozitiv. În total neoplaziile avansate acestea au afectat 11,8% dintre pacienţii cu imunotest negativ şi 50% dintre cei cu rezultat pozitiv. Pacienţii cu imunotest negativ care au fost depistaţi cu cancer au tendinţa să fie mai tineri decât cei cu imunotest pozitiv, vârsta medie fiind 59,71 la negativi faţă 65,32 ani la pozitivi şi sunt mai tineri decât media lotului. Tot în lotul pacienţilor cu rezultat negativ au fost depistate cu cancer două persoane sub 50 de ani (o femeie de 42 şi una de 45 de ani). Cancerele omise la testarea hemoragiilor oculte au fost localizate preponderent în colonul stâng deşi datele din literatura sugerează tendinţa de-a nu descoperi cancerele din dreapta. Ca şi în lotul pacienţilor cu imunotest pozitiv numărul pacienţilor cu cancer proveniţi din mediul urban este disproporţionat de mare (100%) faţă de structura lotului (62,65% dintre cei 144 de pacienţi proveneau din mediul urban). Pacienţii cu polipi din lotul cu imunotest negativ au fost în cea mai mare parte de sex feminin, au avut vârsta medie uşor crescută (60,83 ani) faţă de pacienţii cu cancer şi mai mică decât pacienţii cu polipi din lotul cu rezultat pozitiv (68,30 ani). Pacienţii depistaţi cu adenoame avansate au avut vârsta medie mai scăzută (58,6 ani) decât pacienţii cu cancer, fapt compatibil cu ipoteza adenom-carcinom. Pacienţii cu polipi avansaţi şi imunotest negativ au vârsta medie mai mică decât pacienţii cu adenoame avansate şi rezultat pozitiv la imunotest (67,37 ani). Doar 27,27% dintre adenoamele avansate depistate la cei cu imunotest negativ au avut

dimensiuni infracentimetrice, 36,36% au prezentat arhitectură tubuloviloasă şi 54,54% displazie de grad înalt.

În lotul de 284 pacienţi explorați pentru determinarea sensibilităţii si specificităţii imunotestului fecal, rezultatele au fost următoarele: dintre cei 144 pacienţi cu imunotest negativ au fost depistaţi 7 pacienţi cu cancer, 10 pacienţi cu adenoame avansate deci 17 neoplazii avansate care sunt considerate rezultate fals negative. Dintre cei 140 pacienţi cu rezultat pozitiv la imunotestul fecal au fost depistaţi 46 de pacienţi cu cancer, 24 au fost depistaţi cu adenoame avansate deci un total de 70 de leziuni neoplazice avansate care sunt considerate rezultate cu adevărat pozitive. La 23 de pacienţi au fost depistaţi doar polipi fără caracteristici de adenoame avansate iar la 47 pacienţi colonoscopia nu au depistat leziuni semnificative deci 70 de pacienţi pot fi consideraţi fals pozitivi.

Sensibilitatea imunotestului fecal pentru cancere a fost de 86,79% (se încadrează în valorile din literatură de (81,8-100%) iar pentru leziunile avansate de 80,45% în timp ce specificitatea pentru cancer este 68,61% (mai mică decât cea din literatură 87,5-96,9%) şi pentru leziunile avansate este 64,46%.

Valoarea predictiv pozitivă pentru leziunile avansate a fost de 50% iar pentru cancere a fost de 32,85 %. Cancerele au afectat 4,86% din pacienţii cu imunotest negativ şi 32,85% din cei cu imunotest pozitiv. Adenoamele avansate apar la 6,94% din pacienţii cu imunotest negativ şi la 17,14% dintre cei cu rezultat pozitiv. În ceea ce priveşte neoplaziile avansate acestea au afectat 11,8% dintre pacienţii cu imunotest negativ şi 50% dintre cei cu rezultat pozitiv.

Considerăm că rezultatele obţinute sunt încurajatoare şi că imunotestele fecale ar putea fi folosite pe scară largă în populaţia asimptomatică. Faptul că au fost omise la testare o serie de cancere şi adenoame avansate poate fi corectat cel puţin parţial prin faptul că, în cazul unui screening testul fecal se repetă anual şi astfel o parte din leziunile care nu au fost depistate pot pozitiva testul la următoarea testare.

3.5. Concluzii

Alegerea vârstei de 50 de ani pentru începerea studiului pare a fi justificată şi în zona noastră geografică având în vedere că frecvenţa de apariţie a cancerelor colorectale sub această vârstă este scăzută, iar complianţa este redusă atât pentru efectuarea imunotestului (29,34%) cât şi pentru colonoscopia de control (22,22%). Aplicarea screening-ului la această grupă de vârstă ar creşte cheltuielile fără a obţine o scădere

semnificativă a incidenţei şi mortalităţii prin cancer colorectal. Situaţia pacienţilor peste 75 de ani este diferită: în acest caz frecvenţa cancerului este destul de mare (această grupă de vârstă s-a situat pe locul al treilea), au o complianţă la efectuarea imunotestului fecal similară cu media lotului şi au cea mai bună complianţă la colonoscopia de control, dar prezenţa comorbidităţilor este cea care creşte riscul de deces din alte cauze, astfel încât considerăm că pot fi incluşi în screening individualizat după excluderea unei patologii asociate cu risc vital important.

Complianţa la colonoscopie în studiul actual (67,96%) nu este foarte bună (ea este mai mare la bărbaţi decât la femei). Sunt necesare măsuri de educaţie a pacienţilor în ceea ce priveşte riscul crescut de cancer colorectal, evoluţia naturală a bolii dar şi despre modalităţile de depistare activă şi de tratament precum şi despre rezultatele programelor de screening implementate în alte ţări.

Deosebit de importante sunt educaţia medicilor şi mai ales a medicilor de familie care trebuie informaţi despre efectele pozitive ale screening-ului , trebuie instruiţi asupra modalităţilor de screening şi motivaţi să se implice.

Pacienţii depistaţi cu neoplazii avansate tind să aibă vârsta mai înaintată decât media lotului şi tind în mai mare măsură să provină din mediul urban.

Pacienţii cu cancer prezintă frecvent asociat polipi atât adenomatoşi cât şi hiperplastici.

Rata de detecţie a cancerului obţinută prin intermediul imunotestelor fecale este de 2,08% iar valoarea predictiv pozitivă pentru detectarea cancerului a fost 32,04% ambele valori fiind ridicate.

Au fost depistaţi cu leziuni neoplazice avansate 50% din pacienţii cu imunotest pozitiv exploraţi colonoscopic.

În studiul nostru am obţinut o sensibilitate pentru cancer colorectal de 84,44% similară rezultatelor obţinute în alte studii cu specificitate mai redusă de 73,26%.

Considerăm că aplicarea repetată, în runde anuale de testare poate fi considerată o opţiune viabilă pentru screening-ul cancerului colorectal

CAPITOLUL 4
ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LEZIUNILOR DEPISTATE

4.1. Ipoteze/ obiective

Obiectiul urmărit a fost descrierea caracteristicile histologice ale leziunilor depistate pe parcursul acestui studiu la pacienţii care au efectuat testul imunofecal (indiferent de rezultat) şi au fost apoi explorați colonoscopic.

4.2. Materiale si metode

Dintre cei 2201 de pacienţi care au fost efectuat testul imunofecal, 284 au fost investigaţi ulterior colonoscopic.

Colonoscopia a fost finalizată prin emiterea unui buletin în care se consemnau calitatea pregătirii colonului, şi erau descrise leziunile depistate cu menţionarea localizării, a aspectului macroscopic al tumorii sau al polipului (pediculat, sesil, plat) şi a dimensiunilor evaluate prin comparare cu deschiderea pensei de biopsie. Depistarea tumorilor a fost urmată de prelevarea de biopsii care au fost trimise împreună cu buletinul cu rezultatul colonoscopiei la laboratorul de histopatologie. Polipii depistaţi au fost rezecaţi cu ansa de polipectomie sau în cazul polipilor mici cu pensa de biopsie, fiind ulterior recuperaţi şi trimişi la laboratorul de histopatologie, împreună cu buletinul conţinând rezultatul colonoscopiei cu descrierea polipului (dimensiuni, aspect, localizare) şi cu descrierea tipului de rezecţie în bloc sau piecemeal şi cu precizarea că rezecţia a fost sau nu completă (în viziunea endoscopistului). Polipii au fost fixaţi în soluţie de formol apoi incluşi în bloc de parafină, colorați cu hematoxilină-eozină. La fiecare piesă au fost analizate: tipul histopatologic al leziunii, arhitectura, prezenţa displaziei (descrisă conform clasificării Viena ca displazie de grad scăzut şi de grad înalt) şi s-a evaluat în ce măsură excizia endoscopică a polipului a fost completă.

4.3. Rezultate şi discuţii

Acest sublot a cuprins 284 de pacienţi cu vârste cuprinse între 41 şi 79 de ani cu vârstă medie de 63,93 ani.

Dintre cei 284 pacienţi explorаţi prin ambele metode, dintre care 140 (49,29%) au avut un imunotest pozitiv au fost depistaţi 87 de pacienţi cu neoplazii avansate dintre care 53 de pacienţi cu cancer şi 34 cu adenoame avansate. Alţi 67 de bolnavi au fost depistaţi cu adenoame fără caractere avansate sau cu polipi hiperplastici. Ceilalţi 130 de pacienţi nu au fost depistaţi cu leziuni semnificative pentru acest studiu (au fost depistate însă unele leziuni de tipul diverticulilor sau angiectaziilor).

Pacienţii cu cancer aveau vârste cuprinse între 42 şi 79 de ani cu vârsta medie de 64,58 ani, fiind vorba de 21 de bărbaţi şi 32 de femei.

Tabelul 4.1. Distribuţia pe grupe de vârstă şi rezultatele testului imunofecal la pacienţii diagnosticaţi cu cancer

Grupa de vârstă	Numărul total de pacienţi	Numărul de pacienţi cu cancer	Numărul de pacienţi cu TIF pozitiv cu cancer	Numărul de pacienţi cu TIF negativ cu cancer
40-44 ani	7	1(14,28%)	0	1
45-49 ani	10	2 (0,2%)	1	1
50-54 ani	22	3(13,63%)	3	0
55-59 ani	46	7(15,21%)	5	2
60-64 ani	55	12(21,81%)	11	1
65-69 ani	62	13(20,96%)	13	0
70-74 ani	47	7(14,89%)	6	1
75-79 ani	35	8(22,85%)	7	1
Total	284	53(18,66%)	46 (86,79%)	7(13,20%)

Cei mai mulţi pacienţi cu cancer au provenit din grupele de vârstă 75-79, 60-64 şi 65-69 de ani fiecare reprezentând între 20 şi 23% din numărul total de persoane din respectiva grupă de vârstă. 47,17% dintre pacienţi cu cancer au avut vârste între 60 şi 69 de ani. La cei 53 pacienţi cu cancer au fost depistate 54 de neoplasme localizate 32 în colonul stâng şi 22 în colonul drept.

Pacienţii cu cancere omise la imunotest (la 7 pacienţi respectiv 15,56%) au avut neoplasme localizate 6 la nivelul colonului stâng, 2 în colonul drept (un pacient a prezentat cancer sincron de sigma şi transvers).

Cele mai multe cancere au fost localizate la nivel sigmoidian 17(31,48%), pe locul 2 situându-se rectul 11 (20,33%), apoi ascendentul şi colonul transvers (16,66%). Imunotestul se pozitivează la toate neoplasmele de ascendent, omite cîte un neoplasm de cec, transvers şi descendent, 2 de la

nivelul sigmei şi 3 de la nivelul rectului. Histopatologic toate neoplasmele depistate au fost adenocarcinoame, în cea mai mare parte moderat diferenţiate -77,77%, doar 7,4% fiind bine diferenţiate şi 14,81% slab diferenţiate.

Tabel 4.2. Localizarea cancerelor depistate colonoscopic şi prin pozitivarea imunotestului

Localizarea cancerelor	Numărul de cancere (procent din numărul total de cancere)	Numărul de cancere depistate la pacienţii cu imunotest pozitiv
cec	4 (7,40%)	3
ascendent	9 (16,66%)	9
transvers	9 (16,66%)	8
descendent	4 (7,40%)	3
sigma	17 (31,48%)	15
rect	11 (20,33)	8

La 4 dintre pacienţii cu cancer (1 femeie şi 3 bărbaţi) leziunile au imbrăcat aspectul unor polipi pediculaţi cu sectoare de adenocarcinom intramucos şi tratamentul a constat din rezecţia endoscopică a polipului. În toate cazurile a existat confirmarea histopatologului că rezecţia este completă. Doi dintre aceşti pacienţi nu a fost depistaţi cu leziuni un an după rezecţia leziunii.

Trei paciente au fost diagnosticate cu metastaze hepatice la momentul diagnosticului. fiind îndrumate spre tratament oncologic. Un alt pacient de sex masculin a refuzat intervenţia chirurgicală şi a decedat 2 ani mai târziu. Ceilaţi pacienţi au fost operaţi şi ulterior îndrumaţi pentru chimoterapie în Clinica de Oncologie.

O pacienţă a evoluat nefavorabil după rezecţia laparoscopică a unui neoplasm cecal dezvoltând după un an metastaze hepatice .

Alţi 31 de pacienţi au revenit la control şi au prezentat aspecte normale la colonoscopia de control la 1 sau 2 ani.

La pacienţii cu cancer au fost depistate asociat şi alte leziuni. Astfel la 5 pacienţi au fost depistate 11 adenoame avansate (2,2 polipi/pacient). Alţi 3 pacienţi au fost depistaţi cu 4 adenoame de mici dimensiuni (2 ≤ 5mm şi 2 între 6-9mm) cu arhitectură tubulară şi fără displazie de grad înalt localizate 1 în colonului stâng şi 3 la nivelul colonului drept. Alţi 7 pacienţi (reprezentând 13,20% dintre pacienţii cu cancer) au fost depistaţi cu 9 polipi hiperplastici, toţi cu dimensiuni ≤ 5mm localizaţi 3 în colonul drept şi 6 în colonul stâng. La 38 (71,69%) dintre pacienţii cu cancer nu s-au depistat alte tipuri de leziuni.

La -72,72% din cei 22 de pacienţi cu cancere localizate în colonul drept nu s-au depistat alte leziuni ceea ce ar face ca aceste neoplasme să nu fie depistate la un eventual screening bazat pe sigmoidoscopie.

La 40 de pacienţi au fost depistate 52 de adenoame avansate, dintre care 11 au apărut la 6 pacienţi cu cancer. Dintre acestea 41 de adenoame avansate au fost diagnosticate la pacienţii cu rezultat pozitiv la imunotest şi 11 la cei cu rezultat negativ Adenoamele avansate au fost localizate 25 în colonul drept şi 27 în cel stâng.

Ca dimensiuni 12 adenoame (23,07%) au fost infracentimetrice (6 sub 5mm şi 6 peste 5mm), 40 (76,93%) au avut dimensiuni egale sau peste 1cm (dintre care 16 peste 20mm). La adenoamele avansate infracentimetrice arhitectura tubuloviloasă a fost descrisă la 7 adenoame (4 la pacienţi cu imunotest pozitiv), displazia de grad înalt la 7 pacienţi (5 cu imunotest pozitiv), două dintre adenoame având ambele caracteristici

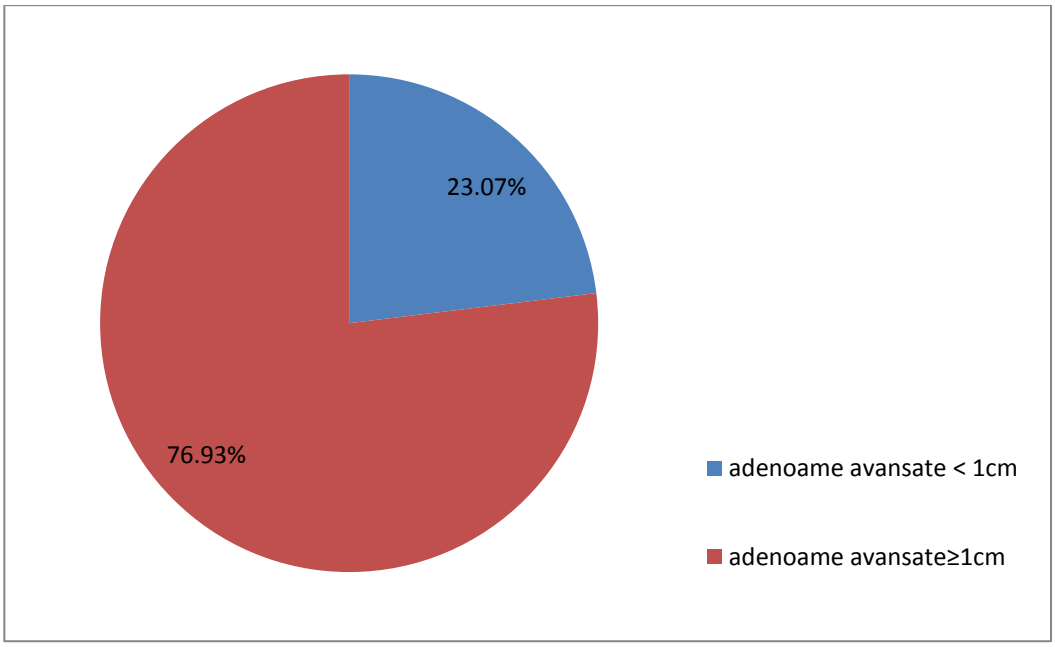


Figura 4.1. Repartiţia după dimensiuni a adenoamelor avansate.

Arhitectura tubuloviloasă a fost remarcată la 15 adenoame (28,85% dintre care 10 au aparut la pacienţi cu TIF pozitiv) dintre care 7 au avut dimensiuni infracentimetrice (1 sub 5mm) şi 8 adenoame au fost mai mari sau egale cu 1 (4 din ele peste 2cm).

Displazia de grad înalt a fost depistată la 17 adenoame (32,69% dintre care 12 au apărut la pacienţi cu TIF pozitiv) dintre care 7 au avut dimensiuni infracentimetrice (dintre care 4 sub 5mm) iar 10 au peste 1cm (dintre care 5 peste 20mm)
Figura 4.2 sintetizeaza caracteristicile adenoamelor vansate.

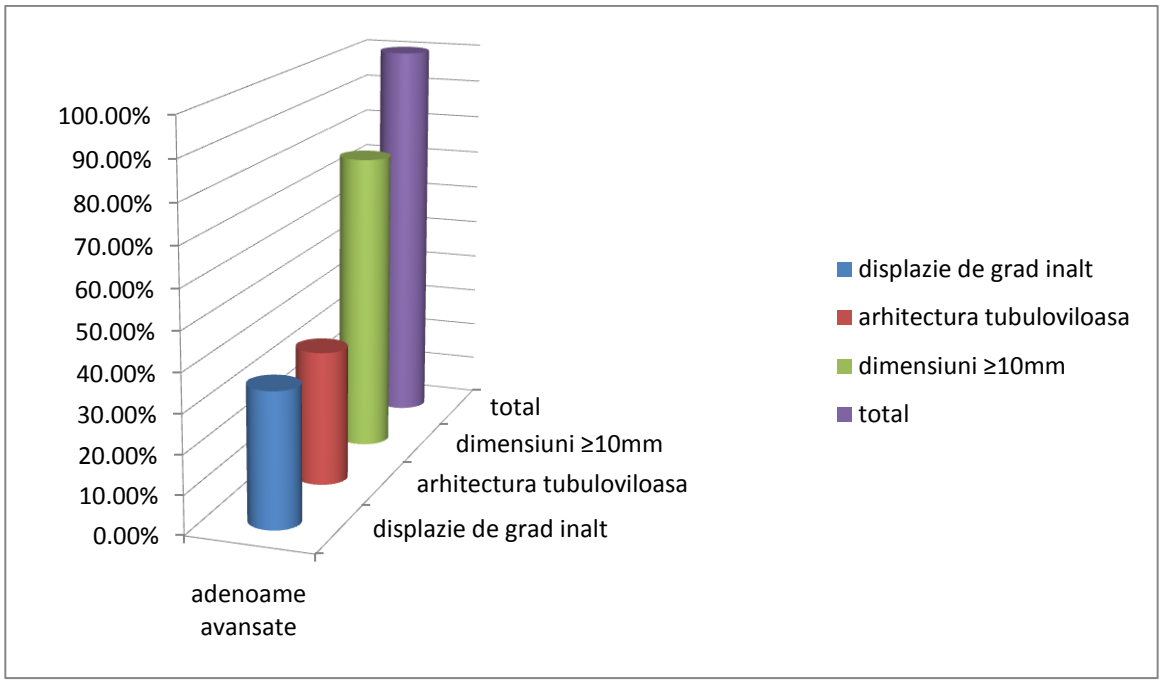


Figura 4.2. Distribuţia polipilor avansaţi după caracteristicile lor.

Cele 7 adenoame (13,46% depistate la 4 pacienţi cu TIF pozitiv şi 3 cu TIF negativ) care au prezentat atât displazie de grad înalt cât şi arhitectură tubuloviloasă au avut dimensiuni infracentimetrice doar 2 (între 5-9mm), Cinci au avut dimensiuni peste 1cm (unul peste 20mm).

La 6 pacienţi cu cancer au fost depistate 11 adenoame avansate, unul singur infracentimetric, alte 3 au avut dimensiuni peste 20mm iar la 3 adenoame s-a descris o arhitectura tubuloviloasă.

Dintre pacienţii cu adenoame avansate15 au prezentat asociat şi alţi polipi: 3 pacienţi au prezentat polipi hiperplastici, 8 prezentau adenoame fără caractere avansate iar 2 pacienţi au prezentat atât adenoame fără caractere avansate cât polipi hiperplastici, un pacient a prezentat un adenom fără caractere avansate și un polip sesil serat iar un alt pacient a prezentat un polip sesil serat.

Toate adenoamele avansate au fost rezecate endoscopic iar la cei la care s-a efectuat colonoscopie de control mucoasa a fost normală. Adenoamele fără caractere avansate au fost depistate la 47 de pacienţi (1,59 polipi/pacient) .

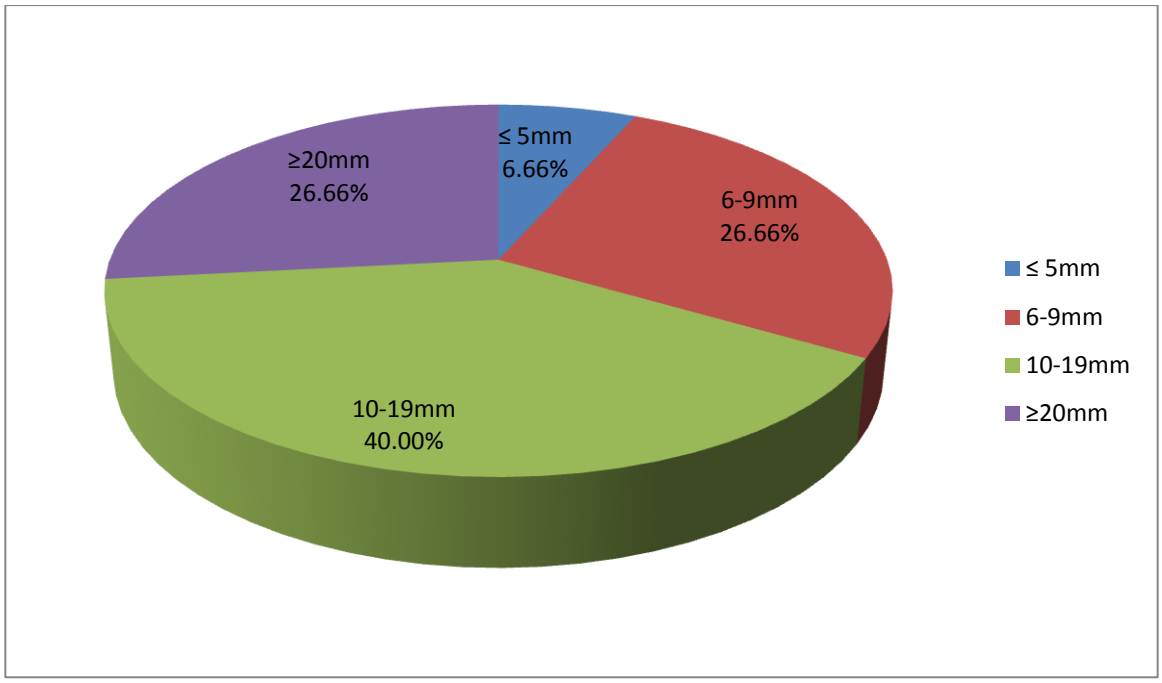


Figura 4.3. Distribuţia adenoamelor avansate cu arhitectură tubulo-viloasă după dimensiuni

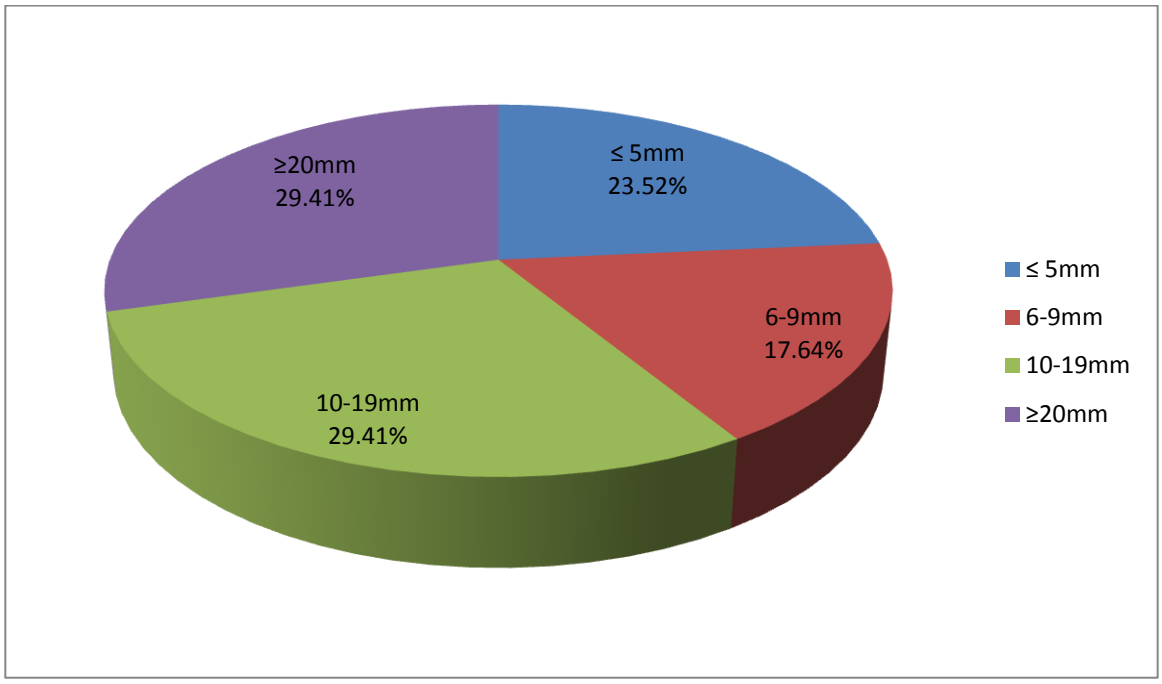


Figura 4.4. Distribuţia adenoamelor cu displazie de grad înalt după dimensiuni

La nivelul întregului lot au fost depistaţi 211 polipi la 118 pacienţi (inclusiv la pacienţii cu cancer) reprezentând 41,54% din totalul pacienţilor explorați colonoscopic. Au fost descrise 127 de adenoame (60,18%) și 84 de polipi hiperplastici (39,81%).

Dintre cele 127 adenoame, 58 au fost localizate în dreapta şi 69 în stânga. La 75 de adenoame nu s-au descris caractere avansate (35,71% dintre polipi) ei fiind localizaţi 33 în colonul drept şi 42 în cel stâng. Doar 18 au avut dimensiuni între 6 şi 9 mm.

Polipii hiperplastici au apărut la 60 de pacienţi (1,4 polip/pacient). Toţi polipii hiperplastici au avut dimensiuni sub 1 cm doar 6 având dimensiuni între 6-9 mm. Ei au fost localizaţi 37 (44,05%) în colonul drept şi 47 (55,95%) în cel stâng.

Patru polipi au fost caracterizaţi ca având arhitectură sesil serată. Toţi patru au avut dimensiuni sub 5mm. În ceea ce priveşte localizarea lor ei au fost depistaţi câte unul la nivelul rectului, sigmei, ascendentului şi cecului. Trei dintre polipi au apărut la pacienţi la care rezultatul imunotestului a fost negativ. Trei polipi au apărut la pacienţi care prezentau asociat şi cîte un adenom avansat (unul cu rezultat pozitiv la imunotest şi altul cu rezultat negativ).

Din totalul polipilor descrişi 21 polipi au avut aspect pediculat ceilalţi fiind sesili.

4.4. Concluzii

Polipii au fost frecvent întâlniţi (41,19%) la pacienţii care au fost investigaţi colonoscopic. În ce mai mare parte au fost depistate adenoame (60,47%).

Dimensiunea polipilor rămîne un factor important care permite în mare măsură orientarea colonoscopistului, astfel toţi polipii de peste 1cm au fost de tip adenomatos. Totuşi o parte din adenoamele de mici dimensiuni au prezentat displazie de grad înalt sau arhitectură tubuloviloasă , deci caracterstici ale adenoamelor avansate. Decizia de a nu rezeca un polip de mici dimensiuni poate fi dificilă, utilă fiind în aceste cazuri utilizarea unor endoscoape performante dotate cu tehnici de magnificaţie. Pe de altă parte excizia tuturor polipilor indiferent de dimensiunea lor poate prelungi durata colonoscopiei, poate creşte riscul de complicaţii şi poate supraîncărca laboratoarele de histolopatologie. Tehnica *resect and discard* pare a fi o opţiune rezonabilă.

La nivelul întregului lot au fost depistate următoarele leziuni la nivelul colonului stâng 32 de cancere, 27 de adenoame avansate, 42 de adenoame fără caractere avansate şi 47 de polipi hiperplastici leziuni care ar fi fost evidenţiate cu ajutorul sigmoidoscopiei flexibile. Totuşi la 72,72% din pacienţii cu cancere localizate proximal nu s-au depistat alte leziuni, ca atare aceste neoplasme nu ar fi depistate la un eventual screening bazat pe sigmoidoscopie.

CAPITOLUL 5
EVALUAREA ASOCIERII SIGMOIDOSCOPIE FLEXIBILĂ-IMUNOTEST FECAL

5.1. Ipoteze/obiective

Obiectivul urmărit a fost evaluarea posibilităţii de a realiza un screening al cancerului colorectal utilizând asocierea sigmoidoscopie flexibilă - imunotest fecal.

Evaluarea asocierii sigmoidoscopiei la imunotestul fecal s-a realizat prin determinarea performanţelor diagnostice obţinute: sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă şi negativă.

5.2. Materiale şi metode

Studiul a primit avizul Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad şi al Comisiei de Etică a Cercetării Ştiinţifice a Universităţii de Vest „Vasile Goldiş'' Arad.

Pacienţii au fost selectaţi dintre cei 2201 care au efectuat testul imunofecal. Lotul A a cuprins un număr de 252 de pacienţi cu vârste cuprinse între 40 şi 79 de ani care au fost consultaţi în cabinetul de gastroenterologie în perioada 1 noiembrie 2011 - 31 decembrie 2014 şi au fost ulterior explorați colonoscopic.

Criteriile de excludere din studiu au fost: prezenţa unor simptome sau semne care orientează spre diagnosticul de cancer colorectal (rectoragii, constipaţie recentă, alternanţă constipaţie - diaree, dureri abdominale colicative, anemie), a unor afecţiuni în stadiu terminal, explorări recente (colonoscopie). De asemenea am exclus din studiu persoanele cu antecedentele personale de cancer colorectal sau leziuni preneoplazice şi cele cu antecedente familiale de cancer ereditar care trebuie îndrumate spre un program special de supraveghere. Nu au fost incluse în studiu persoanele la care nu s-a putut efectua o colonoscopie totală sau la care pregătirea colonului nu a fost corespunzătoare.

La toţi aceşti pacienţi s-a realizat simularea unei sigmoidoscopii pe baza datelor obţinute la colonoscopie. La o parte dintre aceşti pacienţi (lotul B alcătuit din 57 de pacienţi) s-a efectuat şi o sigmoidoscopie reală (Figura 5.1).

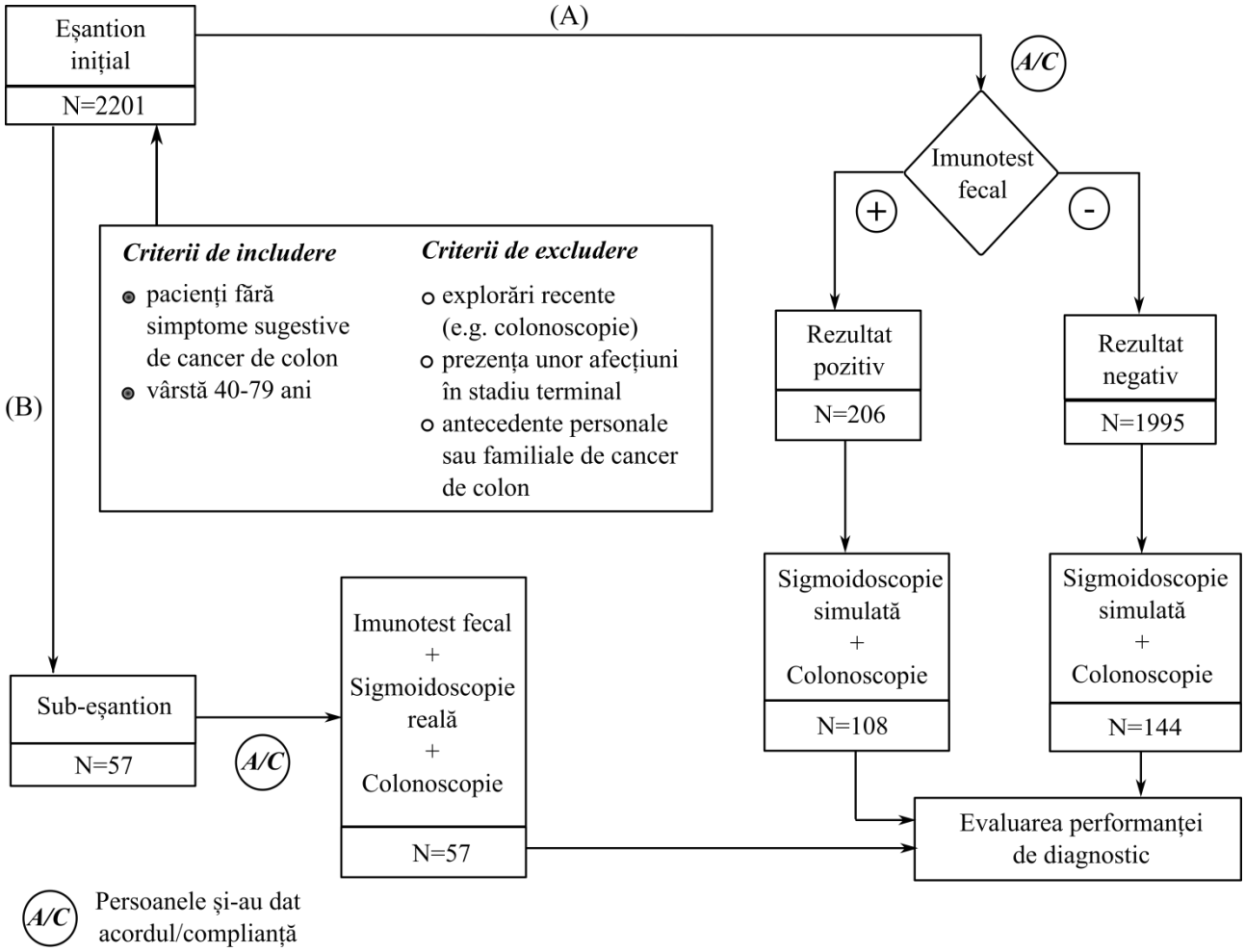


Figura 5.1. Reprezentarea schematică a sub-studiului.

Simularea sigmoidoscopiei s-a realizat pe baza datelor colectate la colonoscopie, fiind luate în considerare leziunile depistate distal de flexura splenică, deci cele situate la nivelul rectului, colonului sigmoid și descendent. Modalitățile de stabilire a indicației de colonoscopie în funcție de leziunile depistate la sigmoidoscopie, au fost definite în patru variante după criteriile adoptate în 4 studii: trialul USA PLCO („US PLCO”) în care depistarea oricărui polip, indiferent dacă era adenomatos sau nu, era considerată indicație de colonoscopie [404], studiul UK flexible sigmoidoscopy („UK”) în care indicația de colonoscopie era formulată de depistarea unui polip distal ≥ 10 mm, tubulovilous, a unui CRC, sau ≥ 20 de polipi situați deasupra rectului distal [405], trialul SCORE („SCORE”), în care un polip distal > 5 mm, histologia tubuloviloasă sau viloasă, displazia de grad înalt, ≥ 3 adenoame, sau CRC impun colonoscopia [406], și trialul NORCCAP („NORCCAP”) unde

indicaţia este condiţionată de prezenţa unui polip distal ≥ 10 mm, a oricărui adenom, sau a CRC [407].

La sigmoidoscopia flexibilă fost explorați 40 de cm de la orificiul anal extern. Pacienţii au efectuat imunotestul fecal şi rectosigmoidoscopia la interval de câteva zile, fără ca endoscopistul să cunoască rezultatul testului fecal. Pregătirea pacienţilor pentru rectosigmoidoscopie s-a realizat cu o clismă evacuatorie (macroclismă). Înaintea examinărilor endoscopice pacienţii au primit informaţii despre tipul de explorare şi riscurile la care sunt expuşi şi au semnat un formular de consimţământ. Au fost incluşi în studiu cei care după un interval de maxim 30 de zile au fost explorați colonoscopic.

Au fost colectate datele demografice ale pacienţilor (vârstă, sex, mediu de proveninţă), rezultatul testului imunofecal, rezultatul sigmoidoscopiei, al colonoscopiei cu descrierea leziunilor (dimensiune, aspect) şi localizarea lor (în colonul drept sau stâng după cum sediul era proximal sau distal de flexura splenică) şi buletinul histopatologic în cazurile în care au existat leziuni biopsiate sau rezecate colonoscopic cu menţionarea tipului histologic, a gradului de displazie şi simularea sigmoidoscopiei în concordanţă cu criteriile trialurilor US PLCO, UK, SCORE, NORCCAP. Neoplazii avansate au fost considerate cancerele sau adenoamele cu dimensiuni ≥10 mm, cu arhitectură viloasă, sau displazie de grad înalt.

Analiza datelor

Statistică descriptivă a inclus calcule de medie±deviatie standard pentru variabilele continue, precum şi de frecvenţe şi procente, în cazul variabilelor de tip categorie.

Testele statistice de comparaţie au fost aplicate pentru a verifica dacă grupurile de pacienţi cu rezultate pozitive sau negative sunt comparabile în ceea ce priveşte vârsta, sexul, mediul de provenienţă (testul U Mann-Whitney pentru variabilele continue şi testele Chi-pătrat sau Fisher în cazul variabilelor calitative sau categoriale). Sensibilitatea (SN) şi specificitatea (SP) au fost calculate pentru fiecare test în parte (imnunotest fecal şi sigmoidoscopie) pe baza rezultatelor de la colonoscopie care a fost considerată ca metodă gold standard. Pentru a compara performanţa testelor diagnostice binare, a fost aplicat testul statistic exact McNemar pentru proporţiile corelate.

Pentru a evalua performanţele obţinute prin combinarea testelor au fost imaginate două scenarii:

Design-ul paralel în care fiecare test este realizat concomitent în mod independent, iar rezultatele sunt logic combinate iar rezultatul C este considerat pozitiv dacă cel puţin unul dintre teste este pozitiv ca în ecuaţia (1). Această abordare are ca rezultat creşterea sensibilităţii şi implicit scăderea numărului de rezultate fals negative cu preţul unei specificităţi mai scăzute.

$$C_+ = T_{1+} \cup T_{2+} \cup ... \cup T_{S+} \tag{1}$$

$$SN(T_C) = \sum_{i=1}^{S} SN(T_i) + \prod_{i=1}^{S} SN(T_i) - \left(\sum_{i=1}^{S} SN(T_i) \right)^2 + \sum_{i=1}^{S} (SN(T_i))^2 \tag{2}$$

$$SP(T_C) = \prod_{i=1}^{S} SP(T_i) \tag{3}$$

În cazul în care numărul de teste combinate este S=2, ecuaţia pentru scenariul de design paralel devine:

$$SN(T_C) = SN(T_1) + SN(T_2) - SN(T_1) \times SN(T_2) = SN(T_1) + SN(T_2) \times [1 - SN(T_1)] \tag{2'}$$

$$SP(T_C) = SP(T_1) \times SP(T_2) \tag{3'}$$

Design-ul seriat: fiecare test este aplicat luând în considerare rezultatele testelor efectuate anterior; dacă primul test este negativ rezultatul final este considerat negativ şi nu se mai aplică un alt test, altfel procedura se repetă în funcţie de câte teste sunt disponibile ca în ecuaţia (4). Astfel vom avea o creştere a specificităţii (se reduce rata celor cu rezultate fals pozitive) cu preţul scăderii sensibilităţii.

$$C_- = T_{1-} \cup T_{2-} \cup ... \cup T_{S-} \tag{4}$$

$$SN(T_C) = \prod_{i=1}^{S} SN(T_i) \tag{5}$$

$$SP(T_C) = \sum_{i=1}^{S} SP(T_i) + \prod_{i=1}^{S} SP(T_i) - \left(\sum_{i=1}^{S} SP(T_i) \right)^2 + \sum_{i=1}^{S} (SP(T_i))^2 \qquad (6)$$

În cazul în care numărul de teste combinate este S=2, ecuaţia pentru scenariul de design seriat devine:

$$SN(T_C) = SN(T_1) \times SN(T_2) \qquad (5')$$

$$SP(T_C) = SP(T_1) + SP(T_2) - SP(T_1) \times SP(T_2) = SP(T1) \times [1 - SP(T_2)] + SP(T2) \qquad (6')$$

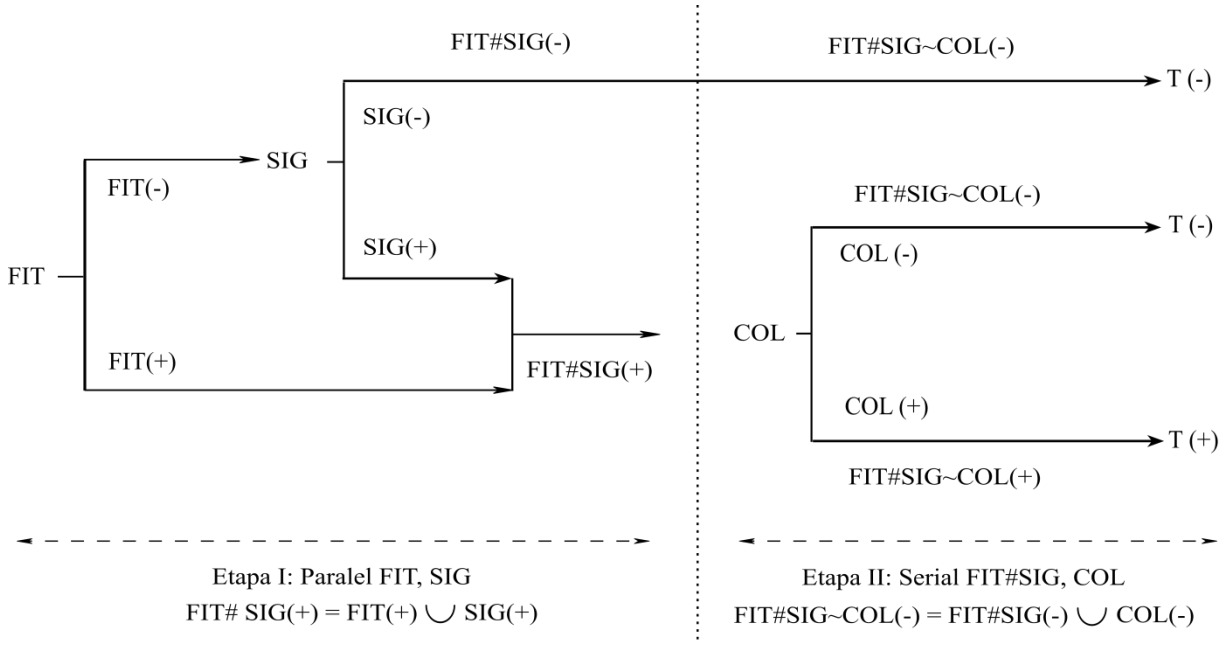


Figura 5.2. Combinarea testelor în paralel (#) şi în serie (~). Teza de faţă propune combinarea in doua etape: (I) o primă etapa care să combine testul imunochimic cu sigmoidoscopia flexibilă; (II) o a doua etapă, i.e. a testării colonoscopice, aplicata dacă prima etapă a dat test pozitiv

Analiza statistică a fost realizată utilizând programul de analiza statistica SPSS, versiunea 17.0 şi pachetele R.

Pentru estimarea intervalelor s-a luat în considerare o valoare a intervalului de încredere de 0,95, iar p<0,05 a fost considerată valoarea de prag pentru semnificaţia statistică.

5.3. Rezultate

Lotul inţial a inclus de 2201 persoane cu vârste cuprinse între 40 şi 70 de ani (61,33 ± 9,805), 39.3% femei, şi 75,1% din mediul urban. Nu au fost găsite diferenţe statistic semnificative în ceea ce priveşte subiecţii cu rezultate pozitive sau negative la imunotest în ceea ce priveşte sexul (testul Chi-pătrat, p=0.18), sau mediul de provenienţă (testul Chi-pătrat , p=0.961)

Lotul A a inclus 252 de persoane care au avut vârste cuprinse între 4o şi 79 de ani (vârstă medie 63,65 ± 8,781). Principalele caracteristici ale lotului A sunt prezentate în tabelul I. Nu au fost observate diferenţe statistic semnificative între subiecţii cu şi fără leziuni în ceea ce priveşte sexul (testul Chi-pătrat, p=0.716), vârsta (testul Mann-Whitney U, p=0.51), sau mediul de provenienţă (testul Chi-pătrat, p=0.083).

Tabel 5.1. Caracteristicile pacienţilor incluşi în lotul A de evaluare a performanţelor diagnostice.

Caracteristicile pacienţilor	Număr (n = 252)
Vârsta (ani)	63,65 ± 8,781[(a)]
Sex (feminin)	144 (57,1%)
Mediu urban	175 (69,4%)
Cancer colorectal	45 (17,85%)
Distal de flexura splenică	24 (9,52%)
Proximal de flexura splenică	16 (6,35%)
Distal şi proximal de flexura splenică	5 (1,98%)
Neoplazii avansate	75 (29,76%)
Distal de flexura splenică	39 (15,48%)
Proximal de flexura splenică	26 (10,32%)
Distal şi proximal de flexura splenică	10 (3,97%)
Adenoame avansate	30 (10,37%)
Distal de flexura splenică	15 (3,97%)
Proximal de flexura splenică	10 (2,52%)
Distal şi proximal de flexura splenică	5 (1,98%)
Adenoame fără caractere avansate	57 (22,62 %)
Proximal de flexura splenică	23 (9,13%)
Distal şi proximal de flexura splenică	10 (3,97%)

[(a)] medie±deviaţia standard.

Au fost depistate neoplazii avansate la 3,4% din totalul de 2201 pacienţi, dintre care 2% cancer. Dintre cei 252 pacienţi care au fost investigaţi colonoscopic 75 (29,76%), au fost depistaţi cu neoplazii avansate (Tabel 5.1).

Neoplazii avansate

Performanţele diagnostice ale testului imunofecal aplicat ca unică metodă sunt prezentate în Tabelul 5.2 pentru toate cazurile cu rezultatele pozitive la colonoscopie. Se observă o sensibilitate de 72 % pentru neoplaziile avansate şi o sensibilitate slabă pentru adenoamele fără caractere avansate.

Tabel 5.2. Performanţele de diagnostic ale FIT în detectarea neoplaziilor avansate (proximale şi distale) şi a adenoamelor fără caractere avansate (N=252).

Detectate prin FIT	Pozitivi	Negativi	Sensibilitate [%][(a)]	Sensibilitate (95% CI)	Specificitate [%][(a)]	Specificitate (95% CI)
NA	91	104	72	(60,44; 1,76)	69,17	(60,09; 77,27)
NA proximale	64	92	75	(57,8; 92,21)	69,17	(60,09; 77,27)
NA distale	70	99	67.35	(52,46;80,05	69,17	(60,09; 77,27)
Non-AA	50	127	23.81	(8,22; 47,17)	71,15	(63,37; 78,12)
Colonoscopia	75	177	Test de referinţă			

FIT – fecal immunochemical test; NA-neoplazii avansate; AA – adenoame avansate

[(a)]Valorile sunt exprimate ca estimare punctuală şi interval de confidenţă 95%

Aşa cum se arată şi în Tabelul 5.3, performanţa de diagnostic pentru neoplaziile avansate obţinută prin sigmoidoscopia simulată este destul de slabă, mai ales în ceea ce priveşte sensibilitatea, ceea ce conduce la o proporţie mare de fals negativi.

Neoplaziile avansate proximale

Pentru neoplaziile avansate proximale în lotul A s-a obţinut o sensibilitate a imunotestului fecal de 75%, în timp ce specificitatea a fost 69,17% (Tabelul 5.2).

Tabel 5.3. Performanţele de diagnostic ale strategiilor de sigmoidoscopie simulată pentru detectarea neoplaziilor avansate. Simularea s-a bazat pe datele furnizate de colonoscopie (N=252).

Metoda	Pozitivi	Negativi	Sensibilitate[b] [%]	Sensibilitate (95% CI)	Specificitate[b] [%]	Specificitate (95% CI)
USPLCO[a]	58	137	68	(56,22; 78,31)	94,17	(88,35;97,62)
UK[a]	56	139	57,33	(45,38; 68,69)	89,17	(82,19; 94,1)
SCORE[a]	60	135	62,67	(50,73; 73,57)	89,17	(82,19; 94,1)
NORCCAP[a]	66	137	66,67	(54,83; 77,14)	93,33	(87,29;97,08)

Metodele de simulare:
USA PLCO trial [404]; UK flexible sigmoidoscopy trial [405]; SCORE trial [406]; NORCCAP trial[407].

[a] Pentru simularea sigmoidoscopiei au fost luate în considerare leziunile depistate în rect, colon sigmoid şi descendent

[b]Valorile sunt exprimate ca estimare punctuală şi interval de încredere 95%

Tabel 5.4. Compararea performanţelor diagnostice ale sigmoidoscopiei reale (lotul B cu N=57 de bolnavi) şi simulate. Simularea s-a bazat pe datele furnizate de colonoscopie.

Metode	Pozitivi	Negativi	Sensibilitate[b] [%]	Sensibilitate (95% CI)	Specificitate[b] [%]	Specificitate (95% CI)
Real SIG	7	35	40,74	(19,92;65,11)	93,33	(73,47; 97,89)
USPLCO[a]	7	35	41,67	(15,17;72,33)[c]	93,33	(77,93; 99,18) [c]
UK[a]	6	36	25	(5,49; 57,19) [c]	90	(73,47; 97,89) [c]
SCORE[a]	7	35	25	(5,49; 57,19) [c]	86,67	(69,28; 96,24) [c]
NORCCAP[a]	9	33	41,67	(15,17; 72,33) [c]	86,67	(69,28; 96,24) [c]

Metodele de simulare:
USA PLCO trial [404]; UK flexible sigmoidoscopy trial [405]; SCORE trial [406]; NORCCAP trial [407]

[a] Pentru simularea sigmoidoscopiei au fost luate în considerare leziunile depistate în rect, colon sigmoid şi descendent

[b]Valorile sunt exprimate ca estimare punctuală şi interval de încredere 95%

[c]Testul McNemar nu respinge ipoteza nulă atunci când se face comparaţia cu sigmoidoscopia reală

Simoidoscopia flexibilă reală

Lotul B (57 de bolnavi) a inclus persoane cu vârste cuprinse între 44 şi 77 de ani (63,28 ± 8,647), dintre care 57,9% erau femei şi 71,9% proveneau în mediul urban. Sensibilitatea şi specificitatea sigmoidoscopiei flexibile pentru detectarea neoplaziilor

avansate a fost 40,74% şi respectiv 93,33% (Tabelul 5.4). Deşi în cazul sigmoidoscopiei flexibile reale nu în toate cazurile se atinge unghiul splenic al colonului iar pregătirea colonului nu este întotdeauna corespunzătoare, sensibilitatea obţinută a fost destul de bună, fiind comparabilă cu cea obţinută la sigmoiscopia simulată realizată pe baza criteriilor USPLCO şi NORCCAP.

În Tabelul 5.4. este sintetizată validarea rezultatelor obţinute la lotul B (Figura 5.1). Deşi există variaţii între sensibilitate şi specificitate, intervalele de confidenţă de 95% s-au intersectat în mare măsură, iar testul McNemar a condus la valori p care tind asimptotic la 1, aşa că putem considera lotul B ca o dovadă validă pentru evaluarea screening-ului realizat prin utilizarea teoretică a sigmoidoscopiei simulate. Pentru că utilizarea criteriilor UK [405] s-a demonstrat a fi cea mai potrivită din punct de vedere al performanţei diagnostice, toate analizele pentru strategia combinată prezentate în cele ce urmează sunt realizate utilizând sensibilitatea şi specificitatea obţinute prin utilizarea criteriilor UK.

Combinarea testelor

Schema pilot propusă pentru screening-ul CRC este prezentată în figura 2. Ea constă dintr-un design seriat în 2 etape cu combinarea a două teste realizate paralel: sigmoidoscopia (SIG) şi imunotestul fecal (FIT#SIG) în prima etapă şi colonoscopia (COL) aplicată singular ca test gold standard în etapa a doua. Combinaţia de teste efectuate în paralel în etapa întâi (rezultatul este considerat pozitiv dacă cel puţin unul dintre teste este pozitiv) creşte sensibilitatea conducând la scăderea ratei de rezultate fals negative. Această etapă profită de avantajele capacităţii complementare a sigmoidoscopiei şi imunotestelor fecale pentru detectarea neoplaziilor avansate distale şi respectiv proximale. În a doua etapă colonoscopia va fi aplicată pe modelul de design seriat deci, specificitatea creşte în timp ce se menţine o sensibilitate mare. Per ansamblu într-o astfel de schema de investigare seriată, dacă atât imunotestul cât şi sigmoidoscopia sunt negative FIT#SIG(-), rezultatul final al screening-ului FIT#SIG~COL(-) este negativ şi astfel se reduce numărul colonoscopiilor care nu sunt necesare.

Tabel 5.5. Combinarea în design paralel a imunotestelor fecale şi sigmoidoscopiei ca prima etapă a schemei de screening propuse în figura 5.2 (N=252). Simularea s-a bazat pe datele furnizate de colonoscopie.

Combinatie	Pozitivi	Negativi	Sensibilitate[(b)] [%]	Sensibilitate (95% CI)	p[(c)]	Specificitate[(b)] [%]	Specificitate (95% CI)
FIT#USPLCO[(a)]	110	85	96	(88,75; 99,17)	<0,001	68,33	(59,22; 76,52)
FIT#UK[(a)]	105	90	89,33	(80,06; 95,28)	<0,001	68,33	(59,22; 76,52)
FIT#SCORE[(a)]	106	89	90,67	(81,71; 96,16)	<0,001	68,33	(59,22; 76,52)
c	107	88	93,33	(85,12;97,8)	<0,001	69,17	(60,09;77,27)

Metodele de simulare:
USA PLCO trial [404]; UK flexible sigmoidoscopy trial [405]; SCORE trial [406]; NORCCAP trial [407]

[(a)] Pentru simularea sigmoidoscopiei au fost luate în considerare leziunile depistate în rect, colon sigmoid şi descendent

[(b)]Valorile sunt exprimate ca estimare punctuală şi interval de încredere 95%

[(c)] Semnificaţia statistică a sensibilităţii combinaţiei atunci când este comparată cu sigmoidoscopia aplicată singular (testul McNemar)

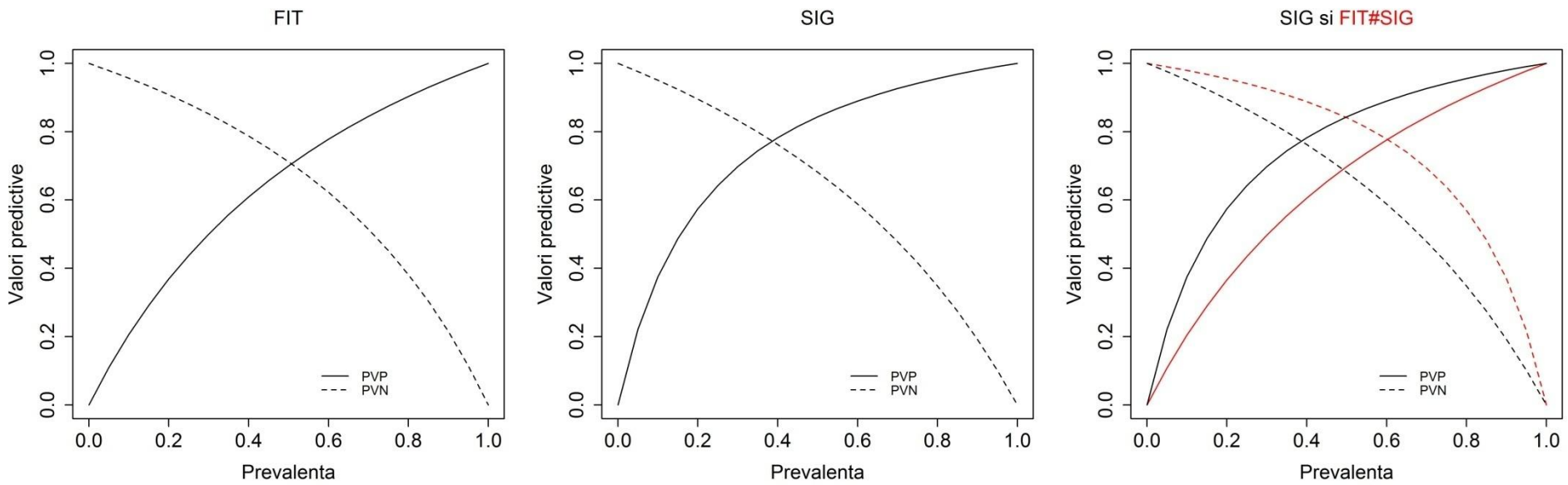


Figura 5.3. Valorile predictive pozitive (linie continuă) și negative (linie punctată) comparativ cu prevalența care variază de la 0% to 100% pentru FIT, sigmoidoscopie simulată conform criteriilor UK [405] și combinația din prima etapă FIT#SIG comparativ cu SIG.

Tabel 5.6. Valorile predictive ale strategiilor de screening FIT#SIG~COL pentru detectarea neoplaziilor colorectale. Sunt notate valorile calculate și cele reale pentru loturile A și B (conform Figurii 5.1).

FIT#SIG~COL	VP Pozitive[b] [%]	VP Pozitive (95% CI)	VP Negative[b] [%]	VP Negative (95% CI)
Real – lotul (B)	36,36	(23,87; 48,84)	84,61	(75,24; 93,98)
Calculat – lotul (A)[a]	40,57	(34,51; 46,63)	85,81	(81,5; 90,12)

FIT -immunotestul fecal ; SIG - sigmoidoscopie reala pentru valorile reale, sigmoidoscopia simulată conform criteriilor din trialul UK [6] pentru valorile calculate; COL - colonoscopie; VP - valoarea predictivă.

[a] Pentru simularea sigmoidoscopiei au fost luate în considerare leziunile depistate în rect, colon sigmoid și descendent

[b] Valorile sunt exprimate ca estimare punctuală și interval de confidență 95%

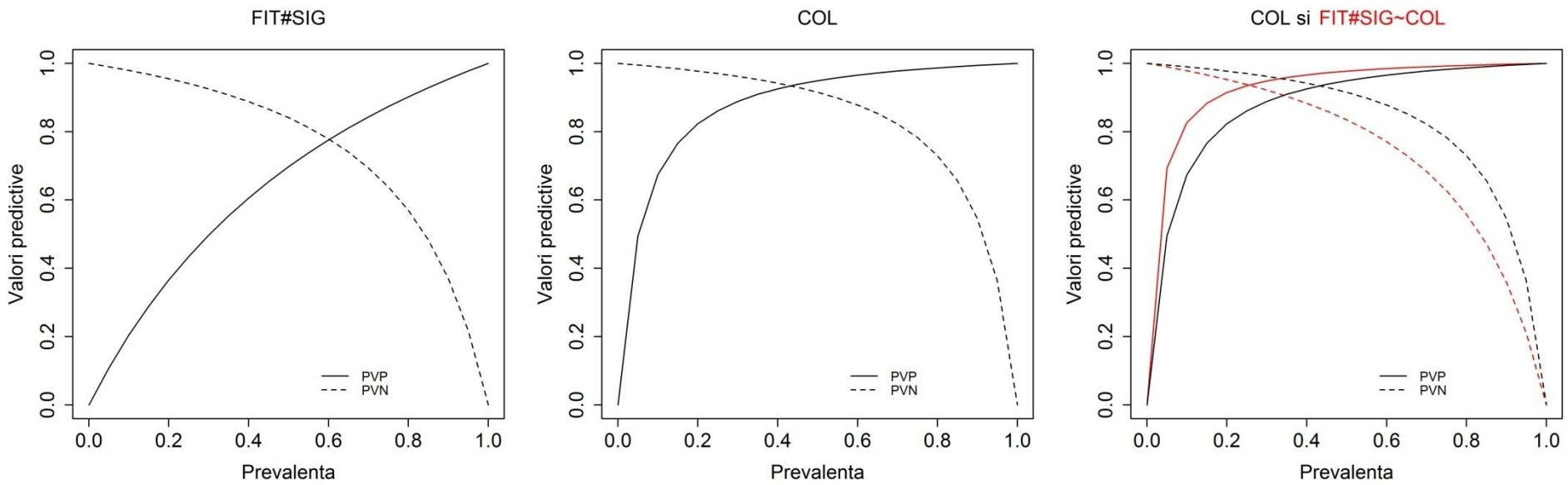


Figura 5.4. Valorile predictive pozitive (linie continuă) și negative (linie punctată) comparativ cu valori ale prevalenței care variază de la 0-100% pentru combinația din etapa întâi FIT#SIG, pentru colonoscopie (COL) cu sensibilitate și specificitate de 91,2% și respectiv 95,1% [402], urmate de combinația din etapa a doua comparativ cu colonoscopia.

Tabelul 5.5 sintetizează performanţele combinaţiei FIT#SIG aplicate în prima etapă, iar Figura 5.3 arata curbele valorilor predictive funcţie de prevalenţă, pentru prima etapa a screening-ului, i.e. combinarea paralelă a sigmoidoscopiei flexibile cu imunotestul fecal.

5.4. Discuţii

Interpretarea oricărui test de diagnostic depinde nu numai de sensibilitatea şi specificitatea lui dar şi de caracteristicile de bază ale populaţiei la care se aplică testul. Un alt aspect important este legat de faptul că indiferent cât de bun ar fi un test, prevalenţa bolii şi complianţa pacienţilor afectează valoarea predictivă a rezultatului oricărui screening. De aceea au fost trasate curbele valorilor predictive comparativ cu prevalenţa (aici într-un sens mai larg care include şi complianţa). Figura 5.3 arată valorile predictive comparativ cu prevalenţa care variază de la 0% la 100% pentru FIT, sigmoidoscopie simulată conform criteriilor UK [405] şi combinaţia din prima etapă FIT#SIG comparativ cu SIG. Aşa cum am menţionat deja, criteriile UK au fost alese pentru sigmoidoscopia simulată fiind considerate ca cele mai economice. Sensibilitatea şi specificitatea au fost calculate utilizând ecuaţiile (2') şi (3'). Se poate observa că sensibilitatea şi valoarea predictivă negativă sunt crescute.

Figura 5.4 prezintă valorile predictive comparativ cu valori ale prevalenţei care variază de la 0-100% pentru combinaţia din etapa întâi FIT#SIG, pentru colonoscopie (COL) cu sensibilitate şi specificitate de 91,2% şi respectiv 95,1% [402], urmate de combinaţia din etapa a doua comparativ cu colonoscopia. Sensibilitatea şi specificitatea au fost calculate utilizând ecuaţiile (5') şi (6'). Specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă (PVP) s-au ameliorat, iar valoarea predictivă negativă nu a scăzut dramatic în cazul valorilor de prevalenţă situate în prima treime a intervalului. Se poate observa faptul că intersecţia celor doua curbe (i.e. ale valorilor predictive pozitive şi negative) s-a deplasat spre valorile mai mici ale prevalenţei cu ameliorarea curbei valorii predictive pozitive. Pentru valorile reale folosite în această simulare, curbele s-au intersectat în dreptul prevalenţei de 22% cu valori predictive pozitive şi negative de aproximativ 95% similare celor obţinute prin efectuarea singulară a colonoscopiei la un nivel mai înalt al prevalenţei.

Tabelul 5.6 prezintă valorile predictive ale celor două etape ale combinaţiei FIT#SIG~COL, cu rezultatele obţinute prin imunotestele fecale şi sigmoidoscopia reală la lotul B şi valorile predictive calculate pentru rezultatele obţinute cu criteriile UK în lotul A (conform Figurii 5.1).

Rezultatele acetui studiu demonstrează că prin combinarea sigmoidoscopiei flexibile cu imnuotestele fecale se obţin rezultate mai bune în screening-ul CRC decât prin aplicarea lor separată. Adăugarea sigmoidoscopiei la imunotestul fecal conduce la o creştere a sensibilităţii pentru neoplaziile avansate faţă de oricare din cele patru strategii de sigmoidoscopie evaluate. Alte studii raportează rezultate similare [409]: prin asocierea sigmoidoscopiei la imunotestele fecale se obţine o creştere a sensibilităţii pentru neoplazii avansate cu aproximativ 10%, iar adaugarea imunotestului la una din strategiile de sigmoidoscopie determină o ameliorare cu 10-30% a ratei de detectare a neoplaziilor avansate localizate în colonul drept deşi cu preţul unei reduceri semnificative a specificităţii [410], efecte similare cu cele obţinute în studiul nostru.

Testele imunofecale sunt ieftine, non invazive şi s-a demonstrat că prin aplicarea lor regulată se reduce mortalitatea prin cancer colorectal, riscul relativ de mortalitate prin cancer colorectal scade cu 15% - 25% [413]. Datele din literatură sunt diferite, unii autori au obţinut valori foarte mici ale sensibilităţii testelor imunofecale pentru detectarea leziunilor din colonul proximal de exemplu doar 17% [410]. Pe de altă parte toate valorile specificităţii raportate au fost acceptabile ceea ce constituie un aspect pozitiv pentru că rezultatele fals pozitive conduc la anxietate şi la o serie de colonoscopii de urmărire care nu sunt necesare. Este important de semnalat că în unele studii imunotestele fecale au demonstrat sensibilităţi similare pentru neoplaziile avansate indiferent de localizarea distală sau proximală [411,412]. Imunotestele fecale au şi rezultate fals negative dar de obicei leziunile omise sunt adenoamele avansate nu cancerele, ceea ce în condiţiile aplicării anuale a testului permite, ca eventualele leziuni nedepistate să pozitiveze testul la repetarea sa în anul următor când leziunea să nu fie într-un stadiu curabil.

Comparativ cu colonoscopia, sigmoidoscopia este mai ieftină, este mai uşor de efectuat, pregătirea necesară este mai simplă, nu necesită sedare dar, principalul dezavantaj este legat de faptul că nu vizualizează decât colonul stâng. Depistarea unei leziuni în colonul distal constituie indicaţie pentru o colonoscopie ulterioară (decizia este luată pe baza unor criterii diferite în cele 4 trialuri citate) ceea ce poate conduce la depistarea şi a unor leziuni localizate proximal. Este evident că în lipsa coexistenţei unor leziuni în zona accesibilă sigmoidoscopului leziunile localizate în colonul drept vor rămâne nedepistate prin această metodă.

Combinarea sigmoidoscopiei cu testele imunofecale poate fi o altă opţiune pentru screening gândită tocmai pentru a compensa rezultatele slabe ale sigmoidoscopiei în depistarea leziunilor din colonul drept. Astfel s-a demonstrat că folosirea în screening

numai a sigmoidoscopiei conduce la scăderea cu 10% doar a mortalităţii prin carcinom colorectal localizat distal [414]. În plus atunci când se compară ratele de detecţie ale imunotestelor fecale cu cele ale colonoscopiei, cea din urmă depistează mai multe neoplasme şi adenoame avansate, dar fără să existe diferenţe semnificative statistic între cele două metode pentru detectarea carcinoamelor colorectale[415].

Un beneficiu net al schemei propuse de design seriat este integrarea colonoscopiei ca a doua etapă. Astfel pe baza ratei bune a valorii predictive pozitive atunci cînd ambele teste aplicate în etapa întâi sunt negative, rezultatul se consideră negativ şi este evitată colonoscopia. Dacă luăm în considerare şi rata scăzută a complianţei la colonoscopia de control [416], acest design este în mod cert avantajos. În plus presiunea exercitată asupra unităţilor de endoscopie este mare ceea ce de obicei conduce la întârzieri în diagnosticul cancerului colorectal, astfel încât este necesară o rată înaltă de detecţie a cazurilor cu adevărat negative din prima etapă [417].

Standardizarea şi repetarea testului vor ameliora precizia lui, pe de altă parte dacă valoarea testelor diagnostice se corelează cu severitatea bolii un test care are rezultate bune pentru stadiile avansate ale bolii, va fi mai puţin util pentru identificarea pacienţilor aflaţi într-un stadiu incipient al bolii pentru beneficiul tratamentului va fi maxim [418 [419].

Dacă ţinem cont de toate aceste aspecte schema pilot propusă este avantajoasă pentru testările multiple, deoarece ajută la stabilirea unui diagnostic de certitudine alterând probabilităţile posterioare într-un mod predicitibil, astfel testarea paralelă conduce la scăderea ratei de rezultate fals negative, în timp ce testarea seriată conduce la scăderea ratei de rezultate fals pozitive. Mai mult, se evită astfel în bună parte disconfortul inutil, se reduce perioada de aşteptare şi creşte complianţa. În plus, cu cât informaţiile sunt mai clare şi sunt mai bine explicate tuturor persoanele implicate, este mai uşor să evaluăm şi să revizuim fiecare abordare practică. Complianţa pacienţilor creşteşi ea atunci când există o schemă de investigare bine stabilită.

O limită a studiului nostru este legată de faptul că toate estimările cu excepţia sensibilităţii şi specificităţii colonoscopiei, nu au fost independente, ci au provenit din datele populaţiei studiate şi sunt dependente de nivelul actual al cunostiinţelor şi al tehnologiei. De aceea sunt necesare mai multe studii care să furnizeze estimări independente ale probabilităţilor anterioare. De asemenea studiul nostru a fost limitat la o singură rundă de screening, a inclus un număr destul de redus de pacienţi cu o vârstă medie destul de mare (63,65 ani) şi predominenţă feminină (57,1%). Este posibil ca

aceaste caracteristici ale lotului să fie responsabile în parte de numărul mare de neoplazii avansate depistate pentru că se ştie că prevalenţa neoplaziilor colonice proximale creşte cu vârsta şi este mai mare la femei decât la bărbaţi [420]. Deşi în parte pacienţii au fost recrutaţi într-un ambulatoriu de gastroenterologie, unii fiind simptomatici nici unul nu a avut simptome de alarmă pentru cancer (rectoragii, anemie feriprivă, modificări ale tranzitului gazos)

Deşi complianţa la colonoscopia de control la pacienţii cu imnuotest fecal pozitiv obţinută în studiul nostru este destul de scăzută, datele sunt similare cu cele obţinute în alte studii [416,417,418], şi justifică tentativele de a găsi o metodă cu mai puţine inconveniente**.** În combinaţie cu reducerea costurilor aceasta va determina o mai bună complianţă la screening[416].

Un alt aspect de luat în considerare este faptul că au fost utilizate diferite criterii care să definească indicaţia de colonoscopie pentru a limita şi a focaliza utilizarea ei ca procedura de diagnostic. Atunci când alegem una din strategiile de sigmoidoscopie trebuie să ţinem cont de relizarea unui echilibru între detectarea cât mai multor leziuni şi creşterea excesivă şi nesustenabilă a numărului de colonoscopii care trebuie efectuate. Valorile sensibilităţii şi specificităţii sigmoidoscopiei simulate obţinute în studiul nostru au fost similare cu cele obţinute în alte studii. În timp ce criteriile propuse în trialul UK par cele mai potrivite din punctul de vedere al economisirii resurselor, trialul USPLCO a fost singurul care a demonstrat o reducere semnificativă statistic a incidenţei cancerului de colon [416,421].

Modalităţile de a creşte probabilitatea anterioară la populaţia din screening includ stabilirea unor criterii clare care să fie urmate de medicii din reţeau primară, scoruri de risc bazate pe simptome şi recomandări de bună practică medicală [417,422].

Cu schema de screening propusă la o prevalenţă de 3-4%, procentul pacienţilor cu rezultat negativ care vor putea astfel evita o colonoscopie care nu este necesară este de 95% - 99%, astfel încât ar fi de aşteptat obţinerea unei complianţe mai bune.

5.5. Concluzii

Deşi colonoscopia rămâne esenţială în screening-ul cancerului colorectal prin detectarea şi rezecţia leziunilor precanceroase detectate, imunotestele fecale şi sigmoidoscopia flexibilă pot juca şi ele un rol important datorită faptului că sunt mai puţin

invazive, mai puțin consumatoare de resurse și deci mai ușor de aplicat pe scară largă.

Combinarea testelor imunofecale cu sigmoidoscopia flexibilă oferă rezultate încurajatoare ameliorând depistarea neoplaziilor avansate, prin creșterea sensibilității, specificității și a valorile predictive.

Din punctul de vedere al pacientului, faptul că i de prezintă o schemă clară a etapelor de screening poate să amelioreze șansa de a obține o mai bună complianță la studiu.

CAPITOLUL 6
CONCLUZII GENERALE. CONTRIBUŢII ORIGINALE

1. Am inclus în studiu populaţia cu vârste cuprinse între 40 şi 79 de ani pentru a stabili dacă, într-o regiune în care incidenţa patologiei tumorale este mare (377,54/‰ în anul 2008 în judeţul Arad faţă de 205,1/‰ media pe ţară) este necesară preluarea în screening şi a persoanelor cu vârste sub 50 sau peste 75 de ani. Rezultatele studiului nostru arată că, pe lângă populaţia cu vârste între 50-74 de ani (conform recomandărilor internaţionale) ar trebui inclusă în screening şi populaţia peste 75 de ani care este situată pe locul 3 ca frecvenţă a cancerelor depistate. Introducerea în screening a populaţiei de peste 74 de ani este justificată şi de faptul că la această categorie complianţa la imunotest a fost similară cu cea înregistrată la celelalte grupe de vârstă (38,55%), iar complianţa la colonoscopia de control a fost cea mai bună din studiul nostru. Propunerea noastră ar fi ca acestă categorie de vârstă să fie inclusă în mod individualizat în studiu, după evaluarea stării de sănătate şi excluderea unor comorbidităţi cu risc vital. La grupa de vârstă sub 50 de ani s-au depistat puţine cancere şi s-a înregistrat o complianţă mică atât la imunotestul fecal cât şi la colonoscopia de control, de aceea includerea acestei categorii de vârstă în screening nu se justifică.

2. În lotul studiat iniţial au fost depistaţi prin imunotest 3,18% pacienţi cu neoplazii avansate dintre care 2,08% cu cancer. Sensibilitatea pentru neoplaziile avansate a fost de 77,33% respectiv 84,44% pentru cancere, în timp ce specificitatea pentru neoplazii avansate a fost 71,75% şi respectiv 73,26% pentru cancere. Considerăm că sensibilitatea obţinută este bună deşi faptul că specificitatea este mai redusă creşte numărul colonoscopiilor care nu ar fi fost necesare. În studiul nostru imunotestul a depistat în mod aproape egal cancere localizate în colonul drept şi stâng.

3. O parte dintre pacienţii cu cancer prezintă asociat polipi (30,43%) dintre care 15,21% sunt pacienţi cu adenoame avansate, dar şi 19,56% pacienţi cu polipi hiperplastici. Procentul relativ mare al pacienţilor care asociază cancerul cu polipii hiperplastici, poate

sugera că, uneori aceştia din urmă nu sunt doar spectatori inocenţi şi că, decizia de a nu rezeca polipii hiperplastici poate fi în unele cazuri discutabilă.

4. La nivelul întregului lot au fost depistate 52 de adenoame avansate care au fost toate rezecate endoscopic. La 17 adenoame (32,69%) a fost depistată displazie de grad înalt. La colonoscopiile de control efectuate la pacienţii la care s-au rezecat adenoame cu displazie înaltă mucoasa a fost de aspect normal.

5. Deşi adenoamele avansate depistate au avut dimensiuni de peste 1cm în marea majoritate a cazurilor, au existat adenoame avansate de mici dimensiuni. Utilizarea endoscopiei cu înaltă rezoluţie şi a strategiei *resect and discard* care polipectomizează adenoamele de mici dimensiuni dar nu le recuperează, evitând astfel costurile legate de evaluarea histologică ar putea fi o opţiune viabilă.

6. În studiul nostru sensibilitatea sigmoidoscopiei simulate pentru neoplaziile avansate a variat între 57,33% (UK) şi 68% (US PLCO), iar specificitatea fost între 89,17% şi 94,17%. Sensibilitatea mai bună obţinută prin aplicarea criteriilor mai permisive se asociază însă cu creşterea numărului de rezultate pozitive deci cu creşterea numărului de colonoscopii efectuate. De aceea selectarea unei strategii de sigmoidoscopie trebuie să ţină cont de echilibrul pe care-l considerăm adecvat între a depista un număr cât mai multe cazuri şi creşterea numărului de rezultate pozitive care va impune o sarcină excesivă în ceea ce priveşte numărul de colonoscopii care trebuie efectuate.

7. În ceea ce priveşte asocierea testelor imunofecale cu sigmoidoscopia, studiul nostru a demonstrat că poate fi o altă opţiune pentru screening gândită tocmai pentru a compensa deficienţele sigmoidoscopiei în depistarea leziunilor din colonul drept. Rezultatele pe care le-am obţinut sugerează că strategia combinată are rezultate superioare celor obţinute prin aplicarea fiecărei metode în parte. Schema pilot propusă pentru screening constă dintr-un design seriat în 2 etape cu combinarea a două teste realizate în paralel: sigmoidoscopia şi imunotestul fecal în prima etapă şi colonoscopia aplicată singular ca test gold standard în etapa a doua. Combinaţia de teste efectuate în paralel în etapa întâi creşte sensibilitatea conducând la scăderea ratei de rezultate fals negative. Această etapă profită de avantajele capacităţii complementare a sigmoidoscopiei şi imunotestelor fecale de detectare a neoplaziilor avansate distale şi respectiv proximale.

8. Complianţa la imunotest obţinută (37,74%) în studiu este mică, doar complianţa categoriei de vârstă 70-74 poate fi considerată acceptabilă (47,36%) dar şi aceasta este mult sub valoarea de 65% care ar putea fi considerată corespunzătoare.

Complianţa la imunotest a fost similară la ambele sexe şi deşi mai redusă în mediul rural decât în urban diferenţa nu a fost semnificativă statistic.

9. Complianţa la colonoscopia de control este şi ea destul de redusă (67,96%) cu valori similare pentru urban şi rural, şi uşor superioară la bărbaţi (73,33%), faţă de femei (63,79%). Una din măsurile care pot creşte complianţa la colonoscopie ar fi realizarea investigaţiei în condiţii de anestezie, ceea ce face metoda mult mai uşor de acceptat.

10. Pentru asigurarea unei complianţe crescute la screening poate fi utilă şi atitudinea de a permite pacientului să-şi aleagă metoda de screening pe care o preferă – sigmoidoscopia sau asocierea sigmoidoscopie –imunotest pot fi alte opţiuni.

11. Pentru un screening bazat pe teste imunofecale repetarea anuală a testărilor este esenţială . Astfel faptul că, sensibilitatea pentru adenoamele avansate fiind mai mică decât cea pentru cancere conduce la omiterea unora din adenoamele avansate , este parţial corectat existând şansa depistării la testarea viitoare când leziunea este în cea mai mare parte a cazurilor încă într-un stadiu curabil.

12. Implicarea medicilor de familie în special a celor din rural a fost deficitară - doar un număr mic din recomandările de testare au provenit de la medicii de familie şi în majoritate a fost vorba de medicii din mediul urban. Deşi 45,48% din populaţia judeţului locuieşte în rural doar 14,88% din medicii de familie din mediul rural au recomandat metoda. Este necesară implicarea în totalitate a reţelei de medicină primară pentru a veni în sprijinul întregii populaţii a judeţului. Medicul de familie, cel care cunoaşte pacientul cu antecedentele sale familiale şi personale trebuie implicat în încadrarea pacientului ca eligibil pentru screening, sau ca aparţinând categoriilor cu risc crescut care necesită o monitorizare specială.Tot medicul de familie este cel care ar trebui să lanseze invitaţia de testare ceea ce ar conduce la ameliorarea complianţei la imunotest

Pentru a creşte implicarea lor ar fi utilă existenţa unor programe de instruire destinate medicilor de familie (inclusiv celor din mediul rural) care să le prezinte atât modul în care adenoamele evoluează spre cancer, posibilitatea de a diagnostica şi exciza adenoamele depistate, cât şi diferitele metode de screening cu avantajele şi dezavantajele lor iar pentru testele fecale modalitatea de recoltare corectă a eşantionului de fecale. De asemenea ar fi necesară cointeresarea financiară a medicului de familie.

Cei care au demonstrat o mai bună împlicare în problematica depistării carcinomului colorectal sunt medicii specialişti, în special gastroenterologii, deşi nici aici nivelul nu este corespunzător. Până la introducerea unui program naţional de screening, fiecare medic ar

putea face recomandarea de testare a pacienţilor din grupa respectivă de vârstă consultaţi în ambulator, ceea ce fără a rezolva situaţia, ar fi o modalitate activă de abordare.

13. Eliminarea barierelor financiare este esenţială, astfel încât orice cetăţean să poată beneficia de testare – este nevoie de acordarea gratuită a testelor şi de existenţa unor puncte de recoltare a probelor aflate la o distanţă cât mai mică de domiciliul pacientului. Pacientul cu rezultat pozitiv la imunotest trebuie să beneficieze gratuit de colonoscopie şi eventual de soluţiile necesare pregătirii colonului. Sunt necesare mai multe unităţi de endoscopie,care să aibe medici endoscopişti cu experienţă dotate cu aparate performante, cu posibilităţi de rezecţie a leziunilor precanceroase.

14. Sunt necesare eforturi pentru implementarea unui screening în ţara noastră cel puţin prin imunoteste fecale, screening-ul fiind singura modalitate de a reduce atât incidenţa, cât şi mortalitatea prin carcinom colorectal.

15. Rezultatele obţinute în studiul nostru, deşi la scară redusă şi realizate cu resurse modeste încearcă să demonstreze că se poate realiza un screening fiind însă necesară organizarea în detaliu a etapelor pe care le acesta le impune.

Contribuţii originale aduse în teză

- s-a făcut un studiu preliminar pentru un viitor screening de cancer de colon la populaţia din vestul României;
- s-a evaluat complianţa populaţiei din aceasta regiune la screening-ul bazat pe imunoteste fecale;
- s-a evaluat utilitatea imunotestului fecal ca metodă de screening în populaţia din vestul României;
- s-a confirmat cu date reale din populaţie faptul că strategiile de simulare a sigmoidoscopiei flexibile oferă o predictibilitate bună,
- s-a propus o schemă de combinare a testelor de screening, care a fost analizată atât teoretic, cât şi prin simulare.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferlay, J.; Parkin, D.M.; Steliarova-Foucher, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* **2008**, 46(4), 765-781.

2. van Ballegooijen, I.M.; Schrag, D.; et al. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S. Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer* **2006**, 107, 1624-1633.

3. Edwards, B.K.; Ward, E.; Kohler, B.A.; *et al*. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* **2010**, 116, 544–73.

4. Siegel, R.; DeSantis, C.; Jemal, A. Colorectal cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* **2014**, 64(20), 104–117, DOI: 10.3322/caac.21220.

5. European Comission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. In: Segnan N, Patrick J, von Karsa L, eds. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2011.

6. Zauber, A.G.; Winawer, S.J.; O'Brien, M.J.; et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* **2012**, 366, 687–696.

7. Kaminski, M.F.; Polkowski, M.; Kraszewska, E.; Rupinski, M.; Butruk, E.; Regula, J. A Score to Estimate the Likelihood of Detecting Advanced Colorectal Neoplasia at Colonoscopy. *Gut* **2014**, 63(7), 1112-1119.

8. Cafferty, F.H.; Edwards, R.; et al. Surrogate endpoints for cancer screening trials: general principles and an illustration using the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial. *J Med Screen* **2007**, 14, 178–85.

9. Markowitz, S.M.; Bertagnolli, M.M. Molecular Origins of Cancer Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **2009**, 361, 25.

10. Bagnardi, V.; Blangiardo, M.; La Vecchia, C.; et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* **2001**, 85(11)1700-1705.

11. Cho, E.; Smith -Warner, S.A.; Ritz, J. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled anlysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* **2004**, 140(8), 603-613.

12. Kune, G.; Watson, L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamin B6, B12, C, E, selenium and lycopene. *Nutr Cancer* **2006**, 56(1), 11-21.

13. Larsson, S.C.; Berhkvist, L.; Rutegard, J.; Giovannucci, E.; Wolk, A. Calcium and diary food intake are inversely associate with colorectal camcer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am J Clin Nutr* **2006**, 83(3), 667-673.

14. Zgaga, L.; Theodoratou, E.; Farrington, S.M.; et al. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* **2014**, 14, doi: 10.1200/JCO.2014.59.2386.

15. Li, M.; Chen, P.; Li, J.; Chu, R.; Xie, D.; Wang, H. The Impacts of Circulating 25-Hidroxyvitamin D levels on Cancer Patient Outcomes: A systematic Review and Meta Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**, 99(7), 2327-36.

16. Yang, B.; McCullough, M.L.; Gapstur, S.M.; Jacobs, E.J.; Bostick, R.M.; Fedirko, V.; Flanders, W.D.; Campbell, P.T. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* **2014**, 32(22), 2335-43.

17. Baron, J.A.; Barry, E.L.; Mott, L.A.; Rees, J.R.; Sandlern, R.S.; Snover, D.C.; Bostick, R.M.; Ivanova, A.; Cole, B.F.; et al. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* **2015**, 373, 1519-1530, DOI: 10.1056/NEJMoa1500409.

18. McKeown-Eyssen, G.E.; Bright-See, E.; Bruce, W.R. A randomise trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. *J Clin Epidemiol* **1994**, 47(5), 525-536.

19. Mac Lennan, R.; Macrae, F.; Bain, C. Randomized trial of intake of fat, fiber, beta carotene top prevent colorectal adenomas: The Australian Polyp prevention project. *J Natl Cancer Inst* **1995**, 87(23), 1760-1766.

20. Cole, B.F.; Baron, J.A.; Sandler, R.S.; et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* **2007**, 297(21), 2351-2359.

21. Michels, K.B.; Giovannucci, E.; Joshipura, K.J. ; et al. A prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* **2000**, 92(21), 1740-1752.

22. Schatzkin, A.; Lanza, E.; Corte, D. Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* **2000**, 342(16), 1149-55.

23. Millen, A.E.; Subar, A.F.; Graubard, B.I. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* **2007**, 86(6), 1754-1764.

24. Steinmetz, K.A.; Kushi, L.H.; Bostick, R.M.; Folsom, A.R.; Potter, J.D. Vegetables, fruit and colon cancer in the Iowa Women`s Health Study. *Am J Epidemiol* **1994**, 139(1), 1-15.

25. Ruddock, P.S.; Liao, M.; Foster, B.C.; Lawson, L.; Arnason, J.T.; Dillon, J.A. Garlic natural health products exhibit variable constituent levels and antimicrobial activity against Neisseria Gonorrhoeae, Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis. *Phytother Res* **2005**, 19(4), 327-334.

26. Shenoy, N.; Choughuley, A.S. Inhibitory effect of diet related sulphydryl compounds on the formation of carcinogenic nitrosamines. *Cancer Lett* **1992**, 65(3), 227-232.

27. English, D.R.; MacInnis, R.J.; Hodge, A.M.; Hopper, I.L.; Haydon, A.M.; Giles, G.C. Red meat, chicken and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2004**, 13(9), 1509-1514.

28. Austin, G.L.; Adair, L.S.; Galnko, J.A.; Martin, C.F.; Satia, J.A.; Sandler, J.S. A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *J Nutr* **2007**, 137(4), 99-1004.

29. Bouvard, V.; Loomis, D.; Straif, K. On behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Grou Carcinogenicity of consumption of red and processed meat, DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1.

30. Norat, T.; Bingham, S.; Ferrari, P. et al. Meat, fi sh,and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* **2005**, 97, 906–16.

31. Oba, S.; Shimizu, N.; Nagata, C. et al. The relationship between the consumption of meat, fat, and coff ee and the risk of colon cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Lett* **2006**, 244**,** 260–67.

32. Bernstein, A.M.; Song, M.; Zhang, X. et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PLoS One* **2015**, 10:e0135959.

33. Cross, A.J.; Ferrucci, L.M.; Risch, A. et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* **2010**, 70, 2406–14.

34. Chao, A.; Thun, M.J.; Connell, C.J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* **2005**, 293, 172–82.

35.Chan, D.S.; Lau, R.; Aune, D. et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* **2011**, 6, e20456.

36. O`Hara, A.M.; Shanahan, F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2007**, 5(3), 274-284.

37. Shanahan, F. The host-microbe interface within the gut. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2002**, 16(6), 915-931.

38 Moghaddam, A.A.; Woodward, M.; Huxley, R. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2007**, 16(12), 2533-2547.

39. Mai, P.L.; Sullivan-Halley, J. ; Urskin, G. et al. Physical activity and colon cancer risk among women in the California teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2007**, 16(3), 517-525.

40. Chung, D.C.; Podolsky, D.K. *Cellular Growth and Neoplasia in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Ninth Edition 2010, Elsevier, 31-44.

41. Kinzler, K.W.; Nilbert, M.C.; Vogelstein, B.et al.Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science*1991, 251, 1366-1370.

42. Ali, T.; Houchen, C.W. Colon Cancer Carcinogenesis in Kim KE, Early Detection in Prevention of Colorectal Cancer. Slack Incorporated, 2009, 19-28.

43. Groden, J.; Thliveris, A.; Samowitz, W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* **1999**, 66, 589-600.

44. Nishisho, I.; Nakamura, Y.; Miyoshi, Y. et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* **1991**, 253, 665-669.

45. Rustgi, A.K. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* **1994**, 331,1694-1702.

46. Hayflick, L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry* **1997**, 62, 1180-1190.

47. Cech, T.R. Beginning to understand the end of the chromosome. *Cell* **2004**, 116,273-279.

48. Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R.; Kern, S.E.; Preisinger, A.C.; Leppert, M. N.; White, R.; Smits, A.M.; Bos, J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* **1988**, 319, 525–532.

49. Alberici, P.; Fodde, R. The Role of the APC Tumor Suppressor in Chromosomal Instability Volff J-N (ed): Genome and Disease. *Genome Dyn. Basel, Karger* **2006**, 1, 149–170.

50. Bresalier, R. Colorectal cancer in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management Ninth Edition 2010 Elsevier, 2191-2139.

51. Nowell, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* **1976**, 194, 23–28.

52. Lengauer, C.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* **1998**, 396, 643–649.

53. Chan, T.L.; Curtis, L.C.; Leung, S.Y.; Farrington, S.M.; Ho, J.W.; Chan, A.S.; Lam, P.W.; Tse, C.W.; Dunlop, M.G.; Wyllie, A.H.; Yuen, S.T. Early-onset colorectal cancer with stable microsatellite DNA and neardiploid chromosomes. *Oncogene* **2001**, 20, 4871–4876.

54. Vinay Kumar, A.K.A.; Nelson F. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 2010, 7th edn. Saunders.

55. Vogelstein, B.; Kinzler, K.W. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* **1993**, 9(4), 1396-1407.

56. Kinzler, K.W.; Vogelstein, B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* **1997**, 386(6627), 761-763.

57. Kupfer, S.S.; Ellis, N.A. Colorectal Cancer Genetics Colon in Kim KE, ed. Early Detection in Prevention of Colorectal Cancer. Slack Incorporated**. 2009**, 31-45.

58. Fearon, E.R.; Vogelstein. B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **1990**, 61, 759-767.

59. Rusan, N.M.; Peifer, M. Original CIN: reviewing roles for APC in chromosome instability. *J Cell Biol* **2008**, 181, 719-726.

60. Näthke, I.S.; Adams, C.L.; Polakis, P.; Sellin, J.H.; Nelson, W.J. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration. *JCell Biol* **1996**, 134, 165-179.

61. Green, R.A.; Wollman, R.; Kaplan, K.B.; APC and EB1 function together in mitosis to regulate spindle dynamics and chromosome alignment. *Mol Biol Cell* **2005**, 16. 4609-4622.

62. Senda, T.; Iizuka-Kogo, A.; Onouchi, T.; Shimomura, A. Adenomatous polyposis coli (APC) plays multiple roles in the intestinal and colorectal epithelia. *Med Mol Morphol* **2007**, 40, 8-81.

63. Morán, A.; Ortega, P.; de Juan, C.; Fernández-Marcelo, T.; Frías, C.; Sánchez-Pernaute, A.; José Torres, A.; Díaz-Rubio, E.; Iniesta, P.; Benito, M. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol* **2010**, 15, 2(3), 151-158.

64. Spirio, L.; Olschwang, S.; Groden, J. et al. Alleles of the APC gene: An attenuated form of familial polyposis. *Cell* **1993**, 75, 951-957.

65. Olschwang, S.; Tiret, A.; Laurent-Puig, P. et al. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* **1993**, 75, 959-968.

66. Greenblatt, M.S.; Bennett, W.P.; Hollstein, M.; Harris, C.C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* **1994**, 54, 4855-4878.

67. Kim, E.C.; Lance, P. Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterol Clin North Am* **2007**, 26, 1-17.

68. Bos, J.L.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R., et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* **1987**, 327(6120), 293-297.

69. Worthley, D.L.; Whitehall, V.L.; Spring, K.J.; Leggett, B.A. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol* **2007**,13, 3784-3791.

70. Leslie, A.; Carey, F.A.; Pratt, N.R.; Steele, R.J. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* **2002**, 89, 845-860.

71. Takayama, T.; Miyanishi, K.; Hayashi, T.; Sato, Y.; Niitsu, Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* **2006**, 41, 185-192.

72. Chen, Y.Q.; Hsieh, J.T.; Yao, F.; Fang, B.; Pong, R.C.; Cipriano, S.C.; Krepulat, F. Induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest by DCC. *Oncogene* **1999**, 18, 2747-2754.

73. Myiyaki, M.; Konishi, M; et al. Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* **1999**, 18(20), 3098-3103.

74. Jones, S.; Chen, W.D.; Parmigiani, G. et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc NatlAcad Sci USA* **2008**, 105, 4283-8.

75. Chan, T.L.; Zhao, W.; Leung, S.Y.; Yuen, S.T. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* **2003**, 63, 4878–4881.

76. Koinuma, K.; Shitoh, K.; Miyakura, Y. et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* **2004**, 108, 237–242.

77. Lynch, H.T.; Lynch, J.F.; Lynch, P.M.; Attard, T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* **2008**, 7, 27-39.

78. Ionov, Y.; Peinado, M.A.; Malkhosyan, S.; Shibata, D., Perucho, M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* **1993**, 363, 558–561.

79. Thibodeau, S.N.; Bren, G.; Schaid, D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* **1993**, 260, 816–819.

80. de la Chapelle, A. Microsatellite instability. *N Engl JMed* **2003**, 349(3), 209-210.

81. Hoeijmakers, J.H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* **2001**, 411, 366-734.

82. Eshleman, J.R.; Burt, R.W.; Meltzer, S.J.; Rodriguez-Bigas, M.A.; Fodde, R.; Ranzani, G.N.; Srivastava, S. A. National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* **1998**, 58, 5248-5257.

83. Pawlik, T.M.; Raut, C.P.; Rodriguez-Bigas, M.A. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis Markers* **2004**, 20, 199-206.

84. Jass, J.R.; Biden, K.G.; Cummings, M.C.; Simms, L.A., Walsh, M.; Schoch, E.; Meltzer, S.J.; Wright, C.; Searle, J.; Young, J.; Leggett, B.A. Characterisation of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways. *J ClinPathol* **1999**, 52, 455-460.

85. Tomlinson, I.; Halford, S.; Aaltonen, L.; Hawkins, N.; Ward, R. Does MSI-low exist? *J Pathol* **2002**, 197, 6-13.

86. Jass, J.R.; Whitehall, V.L.; Young, J.; Leggett, B.; Meltzer, S.J.; Matsubara, N.; Fishel, R.; P. Laiho et al. Lowlevel microsatellite instability in most colorectal carcinomas. *Cancer Res* **2002**, 62, 5988-5989.

87. Eshleman, J.R.; Casey, G.; Kochera, M.E.; Sedwick, W.D.; Swinler, S.E.; Veigl, M.L.; Willson, J.K.; Schwartz, S.; Markowitz, S.D. Chromosome number and structure both are markedly stable in RER colorectal cancers and are not destabilized by mutation of p53. *Oncogene* **1998**, 17, 719-725.

88. Markowitz, S.; Wang, J.; Myeroff, L.; Parsons, R.; Sun, L.; Lutterbaugh, J.; Fan, R.S.; Zborowska, E.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* **1995**, 268, 1336-1338.

89. Souza, R.F.; Appel, R.; Yin, J.; Wang, S.; Smolinski, K.N.; Abraham, J.M.; Zou, T.T.; Shi, Y.Q.; Lei, J.; Cottrell, J.; Cymes, K.; Biden, K. et al. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours. *Nat Genet* **1996**, 14, 255-257.

90. Rampino, N.; Yamamoto, H.; Ionov, Y.; Li, Y.; Sawai, H.; Reed, JC; Perucho, M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* **1997**, 275, 967-969.

91. Yamamoto, H.; Sawai, H.; Perucho, M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* **1997**, 57, 4420-4426.

92. Schwartz, S. Jr.; Yamamoto. H.; Navarro, M.; Maestro, M.; Reventós, J.; Perucho, M. Frameshift mutations at mononucleotide repeats in caspase-5 and other target genes in endometrial and gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* **1999**, 59, 2995-3002.

93. Fang, D.C.; Luo, Y.H.; Yang, S.M.; Li, X.A.; Ling, X.L.; Fang, L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* **2002**, 8, 787-791.

94. Kitaeva, M.N.; Grogan, L.; Williams, J.P.; Dimond, E.; Nakahara, K.; Hausner, P.; DeNobile, J.W.; Soballe, P.W.; Kirsch, I.R. Mutations in beta-catenin are uncommon in colorectal cancer occurring in occasional replication error-positive tumors. *Cancer Res* 1**997**, 57(20), 4478-81.

95. Duval, A.; Iacopetta, B.; Ranzani, G.N.; Lothe, R.A.; Thomas, G.; Hamelin, R. Variable mutation frequencies in coding repeats of TCF-4 and other target genes in colon, gastric and endometrial carcinoma showing microsatellite instability. *Oncogene* **1999**, 18, 6806-6809.

96. Shimizu, Y.; Ikeda, S.; Fujimori, M.; Kodama, S.; Nakahara, M.; Okajima, M.; Asahara, T. Frequent alterations in the Wnt signaling pathway in colorectal cancer with microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer* **2002**, 33, 73-81.

97. Morán, A.; Iniesta, P.; de Juan, C.; González-Quevedo, R.; Sánchez-Pernaute, A.; Díaz-Rubio, E.; Ramón y Cajal, S.; Torres, A.; Balibrea, J.L.; Benito M. Stromelysin-1 promoter mutations impair gelatinase B activation in high microsatellite instability sporadic colorectal tumors. *Cancer Res* **2002**, 62, 3855-3860.

98. Fujiwara, T.; Stolker, J.M.; Watanabe, T.; Rashid, A.; Longo, P.; Eshleman, J.R.; Booker, S.; Lynch, H.T.; Jass, J.R.; Green, J.S.; Kim, H.; Jen, J.; Vogelstein, B.; Hamilton, S.R. Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol* **1998**, 153, 1063-1078.

99. Simms, L.A.; Young, J.; Wicking, C.; Meltzer, S.J.; Jass, J.R.; Leggett, B.A. The apoptotic regulatory gene, BCL10, is mutated in sporadic mismatch repair deficient colorectal cancers. *Cell Death Differ* **2000**, 7, 236-237.

100. Wicking, C.; Simms, L.A.; Evans, T.; Walsh, M.; Wicking, C.; Simms, L.A.; Evans, T.; Walsh, M.; Chawengsaksophak, K.; Beck, F.; Chenevix-Trench, G.; Young, J.; Jass, J.; Leggett, B.; Wainwright, B. CDX2, a human homologue of Drosophila caudal, is mutated in both alleles in a replication error positive colorectal cancer. *Oncogene* **1998**, 17, 657-659.

101. Kim, N.G.; Choi, Y.R.; Baek, M.J.; Kim, Y.H.; Kang, H.; Kim, N.K.; Min, J.S.; Kim, H. Frameshift mutations at coding mononucleotide repeats of the hRAD50 gene in gastrointestinal carcinomas with microsatellite instability. *Cancer Res* **2001**, 61, 36-38.

102. Ogino, S.; Goel, A. Molecular Classification and Correlates in Colorectal Cancer. *J Mol Diagn Jan* **2008**, 10(1), 13-27.

103. de la Chapelle, A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* **2004**, 4, 769–780.

104. Giardiello, F.M.; Allen, J.I.; Axilbund, J.E. *et al*. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* **2014**, 80, 197–220.

105. Umar, A. Lynch syndrome (HNPCC) and microsatellite instability. *Dis Markers* **2004**, 20, 179-180.

106. Oliveira, C.; Westra, J.L.; Arango, D.; Ollikainen, M.; Domingo, E.; Ferreira, A.; Velho, S.; Niessen, R.; Lagerstedt, K.; Alhopuro, P.; Laiho, P.; Veiga, I.; Teixeira, M.R.; Ligtenberg, M.; Kleibeuker, J.H. et al. Distinct patterns of KRAS mutations in colorectal carcinomas according to germline mismatch repair defects and hMLH1 methylation status. *Hum Mol Genet* **2004**, 13, 2303-2311.

107. Deng, G.; Bell, I.; Crawley, S.; Gum, J.; Terdiman, J.P.; Allen, B.A.; Truta, B.; Sleisenger, M.H.; Kim, Y.S. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* **2004**, 10, 191-195.

108. Leach, F.S.; Nicolaides, N.C.; Papadopoulos, N. et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* **1993**, 75, 1215-25.

109. Papadopoulos, N.; Nicolaides, N.C. ; Wei, Y.F. et al. Mutations of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* **1994**, 263, 1625-9.

110. Fishel, R.; Lescoe, M.K.; Rao, M.R. et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* **1993**, 75, 1027-38.

111. Bronner, C.E.; Baker, S.M.; Morrison, P.T. et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* **1994**, 368, 258-61.

112. Boland, C.R.; Koi, M.; Chang, D.K.; Carethers, J.M. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* **2008**, 7, 41-52.

115. Jarvinen, H.J.; 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, 829-34.

114. Miyaki, M.; Konishi, M.; Tanaka, K. et al. Germline mutation of MSH6 as the causeof hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* **1997**, 17, 271-2.

115. Kastrinos, F.; Syngal, S. Recently identified colon cancer predispositions: MYH and MSH6 mutations. *Semin Oncol* **2007**, 34, 418-24.

116. Kolodner, R.D.; Tytell, J.D.; Schmeits, J.L. et al. Germ-line msh6 mutations in colorectal cancer families. *Cancer Res* **1999**, 59, 5068-74.

117. Kane, M.F.; Loda, M.; Gaida, G.M. et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* **1997**, 57, 808-11.

118. Herman, J.G.; Umar, A.; Polyak, K. et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1998**, 95, 6870-5.

119, Veigl, M.L.; Kasturi, L.; Olechnowicz, J. et al. Biallelic inactivation of *hMLH1* by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1998**, 95, 8698-702.

120. Samowitz, W.S.; Curtin, K.; Ma, K.N.; Schaffer, D.; Coleman, L.W.; Leppert, M.; Slattery, M.L. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2001**, 10, 917-923.

121. Ward, R.; Meagher, A.; Tomlinson, I.; O'Connor, T.; Norrie, M.; Wu, R.; Hawkins, N. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. ***Gut*** 2001, 48, 821-829.

122. Gryfe, R.; Kim, H.; Hsieh, E.T.; Aronson, M.D.; Holowaty, E.J.; Bull, S.B.; Redston, M.; Gallinger, S. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *NEngl J Med* **2000**, 342, 69-77.

123. Greenson, J.K.; Bonne, J.D.; Ben-Yzha, O.; Cohen, H.I.; Miselevich, I.; Resnick, M.B.; Trougouboff, P.; Tomsho, L.D.; Kim, E.; Low, M.; Almog, R.; Rennert, G.; Gruber, S.B. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: Well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* **2003**, 27, 563-570.

124. Buckowitz, A.; Knaebel, H.P.; Benner, A.; Bläker, H.; Gebert, J.; Kienle, P.; von Knebel Doeberitz, M.; Kloor, M. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* **2005**, 92(9), 1746-53.

125. Greenson, J.K.; Huang, S.C.; Herron, C.; Moreno, V.; Bonner, J.D.; Tomsho, L.P.; Ben-Izhak, O.; Cohen, H.I.; Trougouboff, P.; Bejhar, J,; Sova, Y.; Pinchev, M.; Rennert, G.; Gruber, S.B. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* **2009**, 33, 126-133.

126. Ribic, C.M.; Sargent, D.J.; Moore, M.J.; Thibodeau, S.N.; French, A.J.; Goldberg, R.M.; Hamilton, S.R.; Laurent-Puig, P.; Gryfe, R.; Shepherd, L.E.; Tu, D.; Redston, M.; Gallinger, S. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefit from fluorouracil lbased adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* **2003**, 349, 247-257.

127. Watanabe, T.; Wu, T.T.; Catalano, P.J.; Ueki, T.; Satriano, R.; Haller, D.G.; Benson, A.B.; Hamilton, S.R. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl JMed* **2001**, 344, 1196-1206.

128. Elsaleh, H.; Iacopetta, B. Microsatellite instability is a predictivemarker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *ClinColorectal Cancer* **2001**, 1, 104-109.

129. Guidoboni, M.; Gafà, R.; Viel, A.; Doglioni. C.; Russo, A.; Santini, A.; Del Tin. L.; Macrì, E.; Lanza, G.; Boiocchi, M.; Dolcetti, R. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol* **2001**, 159, 297-304.

130. Benatti, P.; Gafà, R.; Barana, D.; Marino, M.; Scarselli, A.; Pedroni, M.; Maestri, I.; Guerzoni, L.; Roncucci, L.; Menigatti, M.; Roncari, B.; Maffei, S.; Rossi, G. et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* **2005**, 11, 8332-8340.

131. Iino, H.; Jass, J.R.; Simms, L.A. et al. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol* **1999**, 52, 5–9.

132. Nagasaka, T.; Sasamoto, H.; Notohara, K.; Cullings, H.M.; Takeda, M.; Kimura, K.; Kambara, T.; MacPhee, D.G.; Young, J.; Leggett, B.A.; Jass, J.R.; Tanaka, N.; Matsubara, N. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* **2004**, 22, 4584–4594.

133. Samowitz, W.; Albertsen, H.; Herrick, J.; Levin, T.R.; Sweeney, C.; Murtaugh, M.A.; Wolff, R.K.; Slattery, M.L. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* **2005**, 129, 837–845.

134. Ogino, S.; Cantor, M.; Kawasaki, T.; Brahmandam, M.; Kirkner, G.; Weisenberger, D.J.; Campan, M.; Laird, P.W.; Loda, M.; Fuchs, C.S. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* **2006**, 55, 1000–1006.

135. Chen, W.D.; Han, Z.J.; Skoletsky, J. et al. Detection in fecal DNA of colon cancerspecific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst* **2005**, 97, 1124-32.

136. Zou, H.; Harrington, J.J.; Shire, A.M. et al. Highly methylated genes in colorectal neoplasia: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2007**, 16, 2686-96.

137. Shen, L.; Toyota, M.; Kondo, Y.; Lin, E.; Zhang, L.; Guo, Y. ; Hernandez, N.S.; Chen, X.; Ahmed, S.; Konishi, K.; Hamilton, S.R.; Issa, J.P. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2007**, 104(47), 18654-9.

138. O'Brien, M.J.; Yang, S. ; Mack, C. et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* **2006**, 30, 1491–1501.

139. Ogino, S.; Kawasaki, T.; Kirkner, G.J.; Loda, M.; Fuchs, C.S. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. *J Mol Diagn* **2006**, 8, 582–588.

140. Barault, L.; Charon-Barra, C.; Jooste, V. et al. Hypermethyl at or phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* **2008**, 68, 8541-6.

141. Jass, J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* **2007**, 50, 113–130.

142. Diehl, F.; Li, M.D.; Dressman, D. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *ProcNatl Acad Sci USA* **2005**, 102(45), 16368-16373.

143. Hall, P.A.; McCluggage, W.G. Assessing p53 in clinical contexts: unlearned lessons and new perspectives. *J Pathol* **2006**, 208, 1–6.

144. Markman, M.; Buehler, B. Colorectal Cancer and KRAS/BRAF National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer V.3.2012. National Comprehensive Cancer Network. **2012**.

145. Allegra, C.J.; Jessup, J.M.; Somerfield, M.R., et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* **2009**, 27(12), 2091-6.

146. Sorich, M.J.; Wiese, M.D.; Rowland, A.; Kichenadasse, G.; McKinnon, R.A.; Karapetis, C.S. Extended RAS Mutations and Anti-EGFR Monoclonal Antibody Survival Benefit in Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Ann Oncol*. **2015**, 26(1), 13-21.

147. Douillard, J.Y.; Oliner, K.S.; Siena S, *et al*. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* **2013**, 369, 1023–34.

148. Schwartzberg, L.S.; Rivera, F.; Karthaus, M. *et al*. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Annual Meeting **2013**.

149. Stintzing, S.; Jung, A.; Rossius, L. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients. **2013**.

150. Wong, N.A.; Gonzalez, D.l.; Salto-Tellez, M.; Butler, R.; Diaz-Cano, S.J.; Ilyas, M.; Newman, W.; Shaw, E.; Taniere, P.; Walsh, S.V. RAS Testing of Colorectal Carcinoma—A Guidance Document From the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. *J Clin Pathol* **2014**, 67(9), 751-757.

151. Sadanandam, A.; Lyssiotis, C.A.; Homicsko, K.; Collisson, E. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nature Medicine* **2013**, 19, 619–625, doi:10.1038/nm.3175.

152**.** Bibins –Domingo, K. on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force -Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation StatementAspirin Use for the Primary Prevention of CVD and CRC. *Ann Intern Med* **2016**, doi:10.7326/M16-0577. 153. Wali, R.K.; Roz, H.K. Chemoprevention of Colorectal Cancer: A Clinical Update in Early detection and prevention in colorectal cancer. Edited by Karen E, Slack Incorporated **2009**, 109-124.

154. Cattaneo, E.; Laczko, E.; Buffoli, F.; Zorzi, F.; Bianco, M.A.; Menigatti, M.; Bartosova, Z.; Haider, R.; Helmchen, B.; Sabates-Bellver, J.; Tiwari, A.; Jiricny, J.; Marra, G. Preinvasive colorectal lesion transcriptomes correlate with endoscopic morphology polypoid *vs.* Nonpolypoid. *EMBO Mol Med* **2011**, 3(6), 334–347.

155. Torlakovic, E.; Snover, D.C. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* **1996**, 110, 748–755.

156. Bujanda, L; Cosme, A.; Gil. I.; Arenas-Mirave, J.I. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* **2010**, 16(25), 3103–3111, doi: 10.3748/wjg.v16.i25.3103.

157. Castells, A. ; Marzo-Castillejo, M.; Mascort, J.J. ; Amador, F.J.; Andreu, M.; Bellas, B.; Ferrandez, A.; Ferrandiz, J.; Giraldez, M.; Gonzalo, V. ; Jover, R. ; Quintero, E. ; Alonso-Coello, P.; Bonfill, X. ; Lanas, A.; Pinol, V.; Pique, J. Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* **2009**, 32, 717.

158. McLellan, E.A.; Bird, R.P. Specificity study to evaluate induction of aberrant crypts in murine colons. *Cancer Res* **1988**, 48, 6183-6.

159. Geboes, K.; de Hertogh G.; Bisschops, R.; Geboes, K.P. Flat adenomas, significance, detection, treatment. *Annals of Gastroenter* **2010**, 23(4), 266-269.

160. Bird, R.P. Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Cancer Lett* **1995**, 93, 55-71.

161. Takayama, T.; Katsuki, S.; Takahashi, Y.; et al: Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* **1998**, 339, 1277-1284.

162. Hurlstone, D.P.; Cross, S.S. Role of aberrant crypt foci detected using high-magnification-chromoscopic colonoscopy in human colorectal carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2005**, 20**,** 173–181.

163. Sakai, E.; Morioka, T.; Yamada, E.; Ohkubo, E.; Higurashi, T.; Hosono, K.; Endo, H.; Takahashi, H.; Takamatsu, R.; Cui, C.; Shiozawa, M.; Akaike, M.; Samura, H.; Nishimak, T.; Nakajima, A.; Yoshimi, N. Identification of preneoplastic lesions as mucin-depleted foci in patients with sporadic colorectal cancer. *Cancer Science* **2012**, 103(1) , 144–149, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02125.x.

164. Itzkowitz, S.H.; Potack, J. Colonic polyps and Polyposis Syndromes Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management Ninth Edition **2010** Elsevier, 31-44.

165. Dixon, M.F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* **2002**, 51, 130–131.

166. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Response assessment of nonsurgical treatment for colorectal carcinoma. Japanese classification of colorectal carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara & Co Ltd; **1997**, 77–82.

167. Schlemper, R.J.; Riddell, R.H.; Kato, Y.; Borchard, F.; Cooper, H.S.; Dawsey, S.M.; Dixon, M.F.; Fenoglio-Preiser, C.M.; Fléjou, J.F.; Geboes, K. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* **2000**, 47, 251–255.

168**.** Kudo, S. Endoscopic resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* **1993**, 25, 455-461.

169. Haggitt, R.C.; Glotzbach, R.E.; Soffer, E.E.; Wruble, L.D. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* **1985**, 89, 328–336.

170. Greene, F.L. Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum. *Cancer* **1974**, 33, 206–217.

171. Robert, M.E. The malignant colon polyp: diagnosis and therapeutic recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2007**, 5, 662–667.

172. Lieberman, D.A.; Weiss, D.G.; Bond, J.H.; Ahnen, D.J.; Garewal, H. et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* **2000**, 343, 162–168.

173. Paris Workshop Participants. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* **2003**, 58, S3–S43.

174. Kudo, S.; Kashida, H. ; Tamura, T. et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *Word J Surg* **2000**, 24, 1081-1090.

175. Ajioka, Y.; Watanabe, H.; Kazama, S. et al. Early colorectal cancer with special reference to the superficial nonpolypoid type from a histopathologic point of view. *World J Surg* **2000**, 24(9), 1075-80.

176. Muto, T.; Kamiya, J.; Sawada, T. et al. Small flat adenoma of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* **1985**, 28, 847.

177. Konishi, F. Invited commentary. *Colon & rectum* **2008**, 51-49.

178. Fujii, T.; Rembacken, B.J.; Dixon, M.F. et al. Flat adenoma in the United Kingdom: are treatable cancer being missed? *Endoscopy* **1998**, 30, 437-443.

179. Rembacken, B.; 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.

180. Kobayashi, K.; Sivak, M.V. Flat adenoma: are Western colonoscopists careful enough? *Endoscopy* **1998**, 30, 487-489.

181. O'Brien, M.J.; Winawer, S.J.; Zauber, A.G. et al. Blinded asessment of the flat adenoma in the National Polyp Study does not demonstrate an excess risk for high grade dysplasia initially or for advanced adenomas at surveillance. *Gastroenterology* **2001**, 120(50), 96.

182. Kudo, S.; Kashida, H. Superficial types of colon cancer. Focus on the differences between depressed carcinoma and the so-called flat adenoma. *Dig Endosc* **1996**, 8, 87-92.

183. Adachi, M.; Okinaga, K.; Muto, T. Flat adenoma of the large bowel: re-evaluation with special reference to central depression. *Dis Colon Rectum* **2000**, 43, 7872-787.

184. Kogure, E.; Kudo, S.; Tamegaiy et al. A study of characteristics of depressed type early colorectal neoplasms focusing on the shape of the depression. *Endoscopy* **2000**, 32, 62.

185. Kudo, S.; Kashida, H.; Tamura, T. Early colorectal cancer: flat or depressed type. *J Gastroenterol Hepatol* **2000**, 15, 66-70.

186. Snover, D.C.; Ahnen, D.J.; Burt, R.W. et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, (eds). *World Health Organization Classification of Tumours* 4th edn International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2010, 160–165.

187. De Jesus-Monge, W.E.; Gonzalez-Keelan, C.; Cruz-Correa, M. Serrated adenomas. *Current Gastroenterology Reports* **2009**, 11, 5.

188. Bateman, A.C.; Sheperd, N.A. UK Guidance for the Pathological Reporting of Serrated Lesions of the Colorectum. *J Clin Pathol* **2015**, 68(8), 585-591.

189. Groff, R.J.; Nash, R.; Ahnen, D.J. Significance of serrated polyps of the colon. *Current Gastroenterol Rep* **2008**, 10, 490–498.

190. Sweetser, S.; Smyrk, T.C.; Sugumar, A. Serrated Polyps Critical Precursors to Colorectal Cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **2011**, 5(5), 627-635.

191. Kudo, S.; Hirota, S.; Nakajima, T. et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* **1994**, 47, 880–885.

192. Aust, D.E.; Baretton, G.B. Members of Working Group GI-Pathology of the german Society of Pathology. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)- proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch* **2010**, 457(3), 291-297.

193. Weston, A.P.; Campbell, D.R. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* **1995**, 90(1), 24-28.

194. Provenzale, D.; Garrett, J.W.; Condon, S.E.; Sandler, R.S. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* **199**0, 113(10), 760–763.

195. O'Brien, M.J. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin N Am* **2007**, 36, 947–968.

196. Boparai, K.S.; Dekker, E.; van Eden, S. et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expresion of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* **2008**, 135, 2014–2018.

197. Mesteri, I.; Bayer, G.; Jochen, M.J.; Capper, D.; Schoppmann, S.F.; von Deimling, A.; Birner, P. Improved molecular classification of serrated lesions of the colon by immunohistochemical detection of BRAF V600E. *Modern Pathology* **2014**, 27, 135–144.

198. O'Brien, M.J. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin N Am* **2007**, 36, 947–968.

199. Kim, K.M.; Lee, E.J.; Ha, S. et al. Molecular features of colorectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea. *Am J Surg Pathol* **2011**, 35, 1274–1286.

200. Torlakovic, E.E.; Gomez, J.D.; Driman, D.K. Sessile serrated adenoma (SSA) vs traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* **2008**, 32, 21–29.

201. Goldstein, N.S.; Bhanot, P.; Odish, E.; Hunter, S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* **2003**, 119, 778–796.

202. Torlakovic, E.; Skovlund, E.; Snover, D.C.; Torlakovic, G.; Nesland, J.M. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* **2003**, 27, 65–81.

203. Snover, D.C. Serrated polyps of the large intestine. *Semin Diagn Pathol* **2005**, 22, 301–308.

204. Oka, S.; Tanaka, S.; Hiyama, T. et al. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest Endosc* **2004**, 59, 213–219.

205. East, J.E.; Vieth, M.; Rex, D.K. Serrated Lesions in Colorectal Cancer Screening Detection, Resection, Pathology and Surveillance. *Gut* **2015**, 64(6), 991-1000.

206. Hruban, R.H.; Theise, N.D. eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. LYON: IARC, **2010**, 160–5.

207. Sanaka, M.R.; Gohel, T.; Podugu, A. Quality indicators to enhance adenoma detection rate: should there be reconsideration of the current standard? *Gastrointest Endosc* **2011**, 73, AB138.

208. Hetzel, J.T.; Huang, C.S.; Coukos, J.A. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* **2010**, 105, 2656–2664.

209. Spring, K.J.; Zhao, Z.Z.; Karamatic, R. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* **2006**, 131, 1400–1407.

210. Rex, D.K.; Ahnen, D.J.; Baron, J.A. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* **2012**, 107, 1315–1329.

211. Higuchi, T.; Sugihara, K.; Jass, J.R. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* **2005**, 47(1), 32–40.

212. Goldstein, N.S. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am J Clin Pathol* **2006**, 125(1), 146-53.

213. Bettington, M.; Walker, N.; Rosty, C.; Brown, I.; Clouston, A.; McKeone, D.; Pearson, S.A.; Leggett, B.; Whitehall, V. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* **2005**, doi:10.1136/gutjnl-2015-310456

214. Imperiale, T.F.; Ransohoff, D.F.; Itzkowitz, S.H., Levin, T.R.; Lavin, P.; Lidgard, G.P.; Ahlquist, D.A. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* **2014**, 370, 1287-1297, DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.

215. Arain, M.A.; Sawhney, M.; Sheikh, S. et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* **2010**, 105, 1189–1195.

216. Hiroaka, S.; Kato, J.; Fujiki, S. et al. The presence of large serrated polyps increases the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* **2010**, 139, 1503–1510.

217. Ferrandez, A.; Samowitz, W.; DiSario, J.A. et al. Phenotypic characteristics and risk factor development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol* **2004**, 99, 2012–2018.

218. Barclay, R.L.; Vicari, J.J.; Doughty, A.S.; Johanson, J.F.; Greenlaw, R.L. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* **2006,** 355, 2533–2541.

219. East, J.E.; Suzuki, N.; Arebi, N.; Bassett, P.; Saunders, B.P. Position changes improve visibility during colonoscope withdrawal: a randomized, blinded, crossover trial. *Gastrointest Endosc* **2007**, 65, 263–269.

220. Froehlich, F.; Wietlisbach, V.; Gonvers, J.J.; Burnand, B.; Vader, J.P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* **2005**, 61, 378–384.

221. Boparai, K.S.; Mathus-Vliegen, E.M.; Koornstra, J.J.; Nagengast, F.M.; van Leerdam, M.; van Noesel, C.J.; Houben, M.; Cats, A.; van Hest, L.P.; Fockens, P. et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* **2010**, 59, 1094-1100.

222. Chan, A.O.; Issa, J.P.; Morris, J.S.; Hamilton, S.R.; Rashid, A. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* **2002**, 160, 529–536.

223. Williams, G.T.; Arthur, J.F.; Bussey, H.J. et al. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathology* **1980**, 4, 155–170.

224. Leggett, B.; Whitehall, V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* **2010**, 138, 2088-2100.

225. Brooker, J.C.; Saunders, B.P.; Shah, S.G.; Thapar, C.J.; Suzuki, N.; Williams, C.B. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc* **2002**, 55, 371-375.

226. O'Riordain, D.S.; O'Dwyer, P.J.; Cullen, A.F. et al : Familial juvenile polyposis coli and colorectal cancer. *Cancer* **1991**, 68, 45.

227. Giardiello, F.M.; Bresinger, J.D.; Tersmette, .AC. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastoenterology* **2000**, 119, 1447.

228. Goodman, Z.D., Yardley, J.H.; Milligan, F.D. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis. *Cancer* **1979**, 43, 1906.

229. Greenstein, A.J. Cancer in inflammatory bowel disease. *Mt Sinai J Med* **2000**, 67, 227-40.

230. Desmareumaux, P.; Romano, O. 5-aminosalicyles et cancer colorectal; role preventif au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin? *Gastroenterol Clin Biol* **2004**, 28, 509.

231. Reimund, J.M. Depistage des dysplasies et cancers coliques dans les MICI Post' U FMC – HGE, 211-220 Paris **2005**.

232. Devroede, G.J.; Taylor, W.F.; Sauer, W.G.; Jackman, R.J.; Stickler, G.B. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis . *N Engl J Med* **1971**, 285,17-21.

233. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO Ulcreative colitis and colorectal cancer. A population—based study. *N Engl J Med* **1990**, 323, 1228-33.

234. Wandall, E.P.; Damkier, P.; Moller, P.F.; Wilson, B.; Schaffalitzky, D.; Muckadell, O.B. Survival and incidence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitisin Funen county diagnosed between 1973 and 1993. *Scand J Gastroenterol* **2000**, 35, 312-7.

235. Langholz, E.; Munkholm, P,; Davidsen, M.; Binder, V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* **1992**, 103, 1444-51.

236. Kornfeld, D.; Ekbom, A.; Ihre, T. Is there an excess risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing colangitis? A population based study. *Gut* **1997**, 41:522-5.

237. Heuschen, U.A.; Hinz, U.; Allenmeyer, E.H.; Stern, J.; Lucas, M.; Autschbach, F. et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2001**, 120, 841-7.

238. Rutter, M.D.; Sauders, B.P.; Wilkinson, F.H.; Rumbles, S.; Schofield, G.; Kamm, M.A. et al. Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* **2004**, 53, 1813-16.

239. Eaden, J.; Abrams, K.; Ekbom, A.; Jackson, E.; Mayberry, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case control study. *Aliment Pharmacol Ther* **2000**, 14, 145-53.

240. Rubin, D.T.; Djordjevic, A.; Huo, D.; Yadron, N.; Hanauer, S.B. Use of 5 ASA is associated with decreased risk of dysplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2003**, 254, 279.

241. Ekbom, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H.O. Increased risk of large bowel cancer in Crohn s disease with colonic involvement. *Lancet* **1990**, 336, 357-9.

242. Flourie, B.; Moussata, D.; Nancey, S.; Bonvoisin, S.; Benahmed, M.; Descos, L. Cancers et maladies inflamatoires chronique de l'intestine. *Gastroenterol Clin Biol* **2003**, 27, 104-161.

243. Gyde, S.N. Cancer in Crohn's disease. In Bouchier IA, Allan RN, Hodgson HJ, Keighley MRB, eds. Gastroenterology. Clinical science and practice. 2nd ed London. Saunders, 1995:1881-7.

244. Gillen, C.D.; Walmsley, R.S.; Prior, P.; Andrews, H.A.; Allan, R.N. Ulcerative colitis and Crohn' disease. A comparison of the colorectal risk in extensive colitis. *Gut* **1994**, 35, 1590-2.

245. Askling, J.; Dickman, P.W.; Karlen, P.; Brostrom, O.; Llapidus, A.; Lofberg, R. et al. Family history as a risc factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease *Gastroenterology* **2001**, 120, 1356-62.

246. Endoscopic Classification Review Group, 2005; Soetikno et al, 2008,

247. Stewart M, Macrae FA, Williams CB: Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopic survey. *Br J Surg* **1982**, 69, 414-416.

248. Delhougne, B.; Deneux, C.; Abs, R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **1995**, 80, 3223-3226.

249. Brunner, J.E.; Johnson, C.C.; Zafar, S. et al: Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol* **1990**, 32, 65-71.

250. Ezzat, S.; Strom, C.; Melmed, S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* **1991**, 114, 754-755.

251. Rokkas, T.; Pistiolas, D.; Sechopoulos, P. et al: Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* **2008**, 14, 3484-3489.

252. Jenkins, P.J.; Frajese, V.; Jones, A.M. et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**, 85, 3218-3221.

253. Cats, A.; Dullaart, R.P.; Kleibeuker, J.H. et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res* **1996**, 56, 523-526.

254. Klein, R.S.; Catalano, M.T.; Edberg, S.C. Streptococcus bovis septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* **1979**, 91, 560-562.

255. Burnett-Hartman, A.N.; Newcomb, P.A.; Potter, J.D. Infectious agents and colorectal cancer: a review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2008**, 17, 2970-2979.

256. Neugut, A.I.; Murray, T.I.; Garbowski, G.C. et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal adenomatous polyps and carcinoma. *Cancer* **1991**, 68, 1644-1647.

257. Morson, B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* **1974,** 67, 451–457.

258. Winawer, S.J.; Zauber, A.G.; O'Brien, M.J. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* **1993**, 328, 901–906.

259. Winawer, S.J.; Zauber, A.G.; Ho, M.N. et al. The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* **1993**, 329, 1977–1983.

260. Lieberman, D.A. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* **1995**, 109, 1781–1790.

261. Jemal, A.; Tiwari, R.C. ; Murray, T. et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin* **2004**, 54, 8–29.

262. Peeters, M.; Haller, D.G. Therapy for early stage colorectal cancer. *Oncology* **1999**, 13, 307–315.

263. Burt, R.W. Colon cancer screening. *Gastroenterology* **2000**, 119, 837–853.

264. Lieberman, D.A.; Weiss, D.G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* **2001**, 345, 555–560.

265. Imperiale, T.F.; Wagner, D.R.; Lin, C.Y.; Larkin, G.N.; Rogge, J.D. et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* **2000**, 343, 169–174.

266. Regula, J.; Rupinski, M.; Kraszewska, E.; Polkowski, M.; Pachlewski, J. et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* **2006**, 355, 1863–1872.

267. Schoenfeld, P.; Cash, B.; Flood, A.; Dobhan, R.; Eastone, J. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* **2005**, 352, 2061–2068.

268. Imperiale, T.F.; Wagner, D.R.; Lin, C.Y.; Larkin, G.N.; Rogge, J.D. et al. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* **2003**, 139, 959–965.

269. Strul, H.; Kariv, R.; Leshno, M.; Halak, A.; Jakubowicz, M. et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40–80 years. *Am J Gastroenterol* **2006**, 101, 255–262.

270. Winawer, S.J.; Zauber, A.G. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* **2002**, 12, 1–9.

271. U.S. Preventive Services Task Force Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Ann Intern Med* **2008**, 149, 627-637.

272. US Preventive Task Services Screening for Colorectal CancerUS Preventive Services Task Force Recommendation Statement *JAMA* **2016**, 315(23), 2564-575.

273. Moore, R.A.; Derry, S.; McQuay, H.J. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugsand cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomised trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. *Arthritis Res Ther* **2008**, 10(1), R7.

274. Fludger, S.; Turner, A.M.; Harvey, R.F.; Haslam, N. Controlled prospective study of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Bury, black pudding capital of the world. *BMJ* **2002**, 325, 7378, 1444-1445.

275. Sinatra, M.; St John, D.J.B.; Young, G.P. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* **1999**, 45,123-126.

276. Mandel, J.S.; Bond, J.H.; Church, T.R. 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.

277. Hardcastle, J.D.; Chamberlain, J.O.; Robinson, M.H.; Moss, S.M.; Amar, S.S.; Balfour, T.W. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* **1996**, 348, 1472-7,

278. Kronborg, O.; Fenger, C.; Olsen, J.; Jorgensen, O.D.; Sondergaard, O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* **1996**, 348, 1467-71.

279. Guittet, L.; Bouvier, V.; Mariotte, N.; Vallee, J.P.; Levillain, R.; Tichet, J.; Launoy, G. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer* **2009**, 100, 1230-5.

280. Soares-Weiser, K.; Burch, J.; Duffy, S.; St John, J.; Smith, S.; Westwood, M. et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. York, United Kingdom: Centre for Reviews and Dissemination, University of York. 2007.

281. Allison, J.E.; Tekawa, I.S.; Ransom, L.J.; Adrain, A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* **1996**, 334, 155-9.

282. St John, D.J.B.; Young, G.P.; Alexeyeff, M.A.; Deacon, M.C.; Cuthbertson, A.M.; Macrae, F.A. et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology,* **1993**, 104, 1661-1668.

283. Allison, J.E.; Sakoda, L.C.; Levin, T.R.; Tucker, J.P.; Tekawa, I.S.; Cuff, T. et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* **2007**, 99, 1462-70.

284. Levin, B.; Lieberman, D.A.; McFarland, B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* **2008**, 134, 1570–1595.

285. Fu, W.P.; Kam, M.H.; Ling, W.M.; Ong, S.F.; Suzannah, N.; Eu, K.W. Screening for colorectal cancer using a quantitative immunochemical faecal occult blood test: a feasibility study in an Asian population. *Tech Coloproctol* **2009**, 13, 225–230.

286. Tsung-Hsien, C.; Yi-Chia, L.; Chia-Hung, T.; Han-Mo, C.; Ming-Shiang, W. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. *CMAJ* **2011**, DOI:10.1503/cmaj.101248.

287. Zuckerman, G.; Benitez, J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* **1992**, 87, 62-6.

288. Hsia, P.C.; Al-Kawas, F.H. Yield of upper endoscopy in the evaluation of asymptomatic patients with Hemoccult-positive stool after a negative colonoscopy. *Am J Gastroenterol* **1992**, 87, 1571-4.

289. 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, 95-8.

290. Chen, Y.K.; Gladden, D.R.; Kestenbaum, D.J. et al. Is there a role for upper gastrointestinal endoscopy in the evaluation of patients with occult blood-positive stool and negative colonoscopy? *Am J Gastroenterol* **1993**, 88, 2026-9.

291. Ali, M.; Yaqub, M.; Haider, Z. et al. Yield of dual endoscopy for positive fecal occult blood test. *Am J Gastroenterol* **2003**, 98, 82-5.

292. Zappa, M.; Visioli, C.B. ; Ciatto, S. et al. Gastric cancer after positive screening fecal occult blood testing and negative assessment. *Dig Liver Dis* **2007**, 39, 321-6.

293. Vilkin, A.; Rozen, P.; Waked, A. et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* **2005**, 100, 2519-2525.

294. Rossum, L.G.M.; Rijn, A.F.; Laheij R.J.F.; Oijen, M.G.H.; Fockens, P.; Jansen, J.B.M.; Verbeek, J.B.; Dekker, E. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *British Journal of Cancer* **2009**, 101, 1274-1281.

295. Regge, D.; Hassan, C.; Pckhardt, P.J. Impact of computer-aided detection on the cost-effectiveness of CTcolonography. *Radiology* **2009**, 250, 488-497.

296. Morikawa, T.; Kato, J.; Yamaji, Y. et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* **2005**, 129, 422–8.

297. Rossum, L.G.M.; Rijn, A.F.; Munster, I.P.; Jansen, J.B.M.; Fockens, P.; Laheij, R.J.F.; Dekker, E. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *The Netherlands Journal of Medicine* **2009**, 67(5), 182-186

298. Bampton, P.A.; Sandford, J.J.; Cole, S.R.; Smith, A.; Morcom, J.; Cadd, B. Interval faecal occult blood testing in a colonoscopy based screening programme detects additional pathology. *Gut* **2005**, 54(6), 803-806.

299. Haug, U.; Kuntz, K.M.; Knudsen, A.B.; Hundt, S.; Brenner, H. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *British Journal of Cancer* **2011**, 104, 1779-1785.

300. Geiger, T.M.; Ricciardi, R. Screening Options and Recommandations for Colorectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* **2009**, 22(4), 209-217.

301. Wijkerslooth, T.R.; Bossuyt, P.M.; Dekker E. Strategies in screening for colon carcinoma. *The Netherlands Journal of Medicine* **2011**, 69(3), 112-119.

302. Chung, D.C.; Stool DNA Testing and Colon Cancer Prevention: Another Step Forward. *Annals of Internal Medicine* **2008**, 149(7), 9-10.

303. Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Azzoni, A.; Bisanti, L.; Cardelli, A.; Castiglione, G.; Crosta, C.; Ederle, A.; Fantin, A.; Ferrari, A.; Gasperoni, S.; Recchia, S.; Risio, M.; Rubeca, T.; Saracco, G.; Zappa, M. Comparative attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* **2007**, 132(7), 2304-2312.

304. Saito, H. Screening for Colorectal Cancer. Current Status in Japan. Sendal, Tohoku University Medical School 43, 10, 78-83.

305. de Wijkerslooth, T.R.; Stoop, E.M.; Bossuyt, P.M.; Meijer, G.A.; van Ballegooijen, M.; van Roon, A.H. et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* **2012**, 107(10), 1570–8.

306. Cubiella, J.; Salve, M. ; Diaz-Ondina, M. et al. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis* **2014**, 16(8), 273-82.

307. Hidenori, N.; Noboru, K.; Kazuya, F. et al. Relationship Between Fecal Sampling Times and Sensitivity and Specificity of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer A Comparative Study. *Dis Colon Rectum* **1997,** 40(7), 781-4.

308. Dancourt, V.; Lejeune, C.; Lepage, C. et al. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer* **2008,** 44: 2254–8.

309. Guittet, L.; Bouvier, V.; Mariotte, N. et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* **2007**, 56, 210–4.

310. Hol, L.; Van Leerdam, M.E.; Van Ballegooijen, M. et al. Screening for colorectal tests for the detection of colorectal neoplasms. *Gut* **2010**, 59: 62–8.

311. Van Rossum, L.G.; Van Rijn, A.F.; Laheij, R.J. et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* **2008**, 135, 82–90

312. Imperiale, T.F.; Ransohoff, D.F.; Itzkowitz, S.H. et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* **2004**, 351, 2704–14.

313. Song, K.; Fendrick, A.M.; Ladabaum, U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* **2004**, 26, 270–9.

314. Faivre, J.; Hamza, S. Dépistage organisé du cancer colorectal: état d'avancement et futur. *Oncologie* **2010**, 12, 579–583.

315. Premarket approval (PMA) for Epi proColon. US Food and Drug Administration **2016**.

316. Church, T.R.; Wandell, M.; Lofton-Day, C. et al. PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team. Prospective evaluation of methylated *SEPT9* in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* **2014**, 63(2), 317-325.

317. Aronchick, C.A.; Lipshutz, W.H.; Wright, H. et al. Validation of an instrument to assess colon cleansing. *Am J Gastroenterol* **1999,** 94, 2667.

318. Lieberman, D.A.; Rex, D.K.; Winawer, S.J. *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance aft er screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* **2012**, 143, 844–57.

319. Whitlock, E.P.; Lin, J.S.; Liles, E.; Beil, T.L.; Fu, R.; O'Connor, E. et al. Screening for colorectal cancer: an updated systematic review. Evidence Synthesis No. 65, Part 1. AHRQ publication no. 08-05124-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2008.

320. Whitlock, E.P.; Lin, J.S.; Liles, E.; Beil, T.L.; Fu, R. Screening for Colorectal Cancer A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) *Annals of Internal Medicine* **2008**, 149, 638-58.

321. Galloro, G. High technology imaging in digestive endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* **2012**, 4(2), 22-27.

322. Hewett, D.G.; Kaltenbach, T.; Sano, Y.; Tanaka, S.; Saunders, B.P.; Ponchon, T.; Soetikno, R.; Rex, D.K. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* **2012**, 143, 599-607.

323. Iwatate, M.; Ikumoto, T.; Hattori, S.; Sano, W.; Sano, Y.; Fujimori, T. NBI and NBI Combined with Magnifying Colonoscopy. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **2012**, 11, Article ID 173269.

324. DeMarco, D.C.; Odstrcil, E.; Lara, L.F. et al. Impact of experience with a retrograde-viewing device on adenoma detection rates and withdrawal times during colonoscopy: the Third Eye Retroscope study group. *Gastrointest Endosc* **2010**, 71, 542–50.

325. Siersema, P.D.; Rastogi, A.; Leufkens, A.M. *et al*. Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup. *World J Gastroenterol* **2012**, 18, 3400–8.

326. Holme, Ø.; Løberg, M.; Kalager, M.; Bretthauer, M.; Hernán, M.A.; Aas, E. Effect of Flexible Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and MortalityA Randomized Clinical Trial *JAMA* **2014**, 312(6), 606-615, doi:10.1001/jama.2014.8266.

327. Pickhardt, P.J.; Choi, J.R.; Hwang, I. et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J MED* **2003**, 349(23), 2191-2200.

328. Cotton, P.B.; Durkalski, V.L., Pineau, B.C. et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicentric comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* **2004**, 291(14), 1713-1719.

329. Kavitt, R.T.; Rubin, D.T. Novel Tests for Colorectal Cancer Screening: CT Colography and Beyond in early detection and prevention in colorectal cancer/edited by Karen E. 2009 SLACK Incorporated, 169-184.

330. De Haan, M.C.; Gelder, R.E.; Graser, A. et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* **2011**, 21, 1747–63.

331. Graser, A.; Stieber, P.; Nagel, D. et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* **2009**, 58, 241–8.

332. Johnson, C.D.; Chen, M.H.; Toledano, A.Y. et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* **2008**, 359, 1207–17.

333. Kim, Y.S.; Kim, N.; Kim, S.H. et al. The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-raw multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in an asymptomatic population in Korea. *J Clin Gastroenterol* **2008**, 42, 791–8.

334. Macari, M.; Bini, E.J.; Jacobs, S.L. et al. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology* **2004**, 230, 629–36.

335. Pickhardt, P.J.; Choi, J.R.; Hwang, I. et al. Nonadenomatous polyps at CT colonography: prevalence, size distribution, and detection rates. *Radiology* **2004**, 232, 784–90.

336. De Haan, M.C.; Pickhardt, P.J.; Stoker, J. CT Colonography: Accuracy, Acceptance, Safety and Position in Organised Population Screening. *Gut* **2015**, 64(2), 342-350.

337. Lefere, P.; Silva, C.; Gryspeerdt, S. et al. Teleradiology based CT colonography to screen a population group of a remote island; at average risk for colorectal cancer. *Eur J Radiol* **2013**, 82, 262–7.

338. Pickhardt, P.J.; Hassan, C.; Halligan, S. et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection–systematic review and meta-analysis. *Radiology* **2011**, 259, 393–405.

339. Rijn, J.C.; Reitsma, J.B.; Stoker, J. et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* **2006**, 101, 343–50.

340. Bond, J.H. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. *Semin Gastrointest Dis* **2000**, 11, 176–84.

341. Bond, J.H. Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy* **2001**, 33, 454–7.

342. Lieberman, D.; Moravec, M.; Holub, J. et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* **2008**, 135, 1100–5.

343. Pickhardt, P.J.; Hassan, C.; Laghi, A. et al. Small and diminutive polyps detected at screening CT colonography: a decision analysis for referral to colonoscopy. *Am J Roentgenol* **2008**, 190, 136–44.

344. Pickhardt, P.J.; Hassan, C.; Laghi, A. et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer* **2007**, 109, 2213–21.

345. Park, S.H.; Ha, H.K.; Kim, A.Y. et al. Flat polyps of the colon: detection with 16-MDCT colonography–preliminary results. *Am J Roentgenol* **2006**, 186, 1611–17.

346. Kim, D.H.; Pickhardt, P.J.; Taylor, A.J.; Menias, C.O. Imaging evaluation of complications at optical colonoscopy. *Curr Probl Diagn Radiol* **2008,** 37, 165-77.

347. Wilson, J.M.G.; Jungner, G. Principles and practice of screening for disese WHO, Geneva, Switzerland, Report 34, **2004**.

348. Hanselaar, A.G. Criteria for organized cervical screening programs Special emphasis on the Netherlands program. *Acta Cytol* **2002**, 46(4), 619-629**.**

349. Brotherstone, H.; Miles, A.; Robb, K.A.; Atkin, W.; Wardle, J. The impact of illustation on public understanding of the aim of cancer screening, *Patint Educ Couns* **2006**, 63(3), 328-335.

350. Launoy, G.; Veret, J.L.; Richir, B.; Reaud, J.M.; Ollivier, V.; Valla, A.; Gigoux, M. Involvement of general practitioner in mass screening. Experience of a colorectal cancer mass screening programe in the Calvados region*. Eur J Cancer Prev* **1993**, 2(3), 229-232.

351. Wilt, T.J.; Harris, R.P.; Qaseem, A. High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* **2015**, 162(10), 718-725.

352. Lee, C.S.; Leen, R.; O'Morain, C.; McNamara, D. Screening for Colorectal Cancer: What Fits Best? From Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.

353. Everhart, J.E.; Ruhl, C.E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* **2009**, 136(3), 741–754.

354. Yabroff, K.R.; Mariotto, A.B.; Feuer, E.; Brown, M.L. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States, 2000–2020. *Health Econ* **2008**, 17(8), 947–959.

355. Hewitson, P.; Glasziou, P.; Watson, E.; Towler, B.; Irwig, L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* **2008**, 103(6), 1541–1549.

356. Wilson, J.M.G.; Jungner, G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. World Health Organisation, Geneva, Switzerland,1968.

357. Rabeneck, L.; Zwaal, C.; Goodman, J.H.; Mai, V.; Zamkanei, M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test (FOBT) laboratory standards: evidentiary base and recommendations. *Clin Biochem* **2008**, 41(16),1289–1305.

358. Hol, L.; Wilschut, J.A.; van Ballegooijen, M. et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* **2009**, 100(7), 1103–1110.

359. Parra-Blanco, A.; Gimeno-García, A.Z.; Quintero, E. et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J. Gastroenterol* **2010**, 45(7), 703–712.

360. Müller, A.D.; Sonnenberg, A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case–control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* **1995**, 123(12), 904–910.

361. Kahi, C.J.; Imperiale, T.F.; Juliar, B.E.; Rex, D.K. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2009**, 7(7), 770-775.

362. Atkin, W.S.; Edwards, R.; Kralj-Hans, I. et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **2010**, 375(9726),1624–1633.

363. Schapiro, M.; Swan, H.; Myers, H.E. International Colorectal Cancer Screening Programs: Population Contact Strategies, Testing Methods and Screening Rates-Practical Approaches to the Diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Practical Gastroenterology* **2012**, 20-29.

364. Mandel, J.S.; Church, T.R.; Bond, J.H.; Ederer, F.; Geisser, M.S.; Mongin, S.J. et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* **2000**, 343, 1603-7.

365. 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, 96-104.

366. Saito, H.; Soma, Y.; Nakajima, M.; Koeda, J.; Kawaguchi, H.; Kakizaki, R.; Chiba, R.; Aisawa, T.; Munakata, A. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* **2000**, 7(4), 815-816

367. Gondal, G.; Grotmol, T.; Hofstad, B.; Bretthauer, M.; Eide, T.J.; Hoff, G. The Norwegian ColorectalCancer Prevention (NORCCAP) screening study baseline findings and implementation for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* **2003**, 38 (6), 635-42.

368. Parekh, M.; Fendrick, A.M.; Ladabaum, A. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2008**, 27 (8), 697-712.

369. Cole, S.R.; Young, G.P.; Esterman, A.; Cadd, B.; Morcom, J. A randomised trial of the impact of faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* **2003**,10(3), 117-122.

370. Grazzini, G.; Ventura, L.; Zappa, M.; Ciatto, S.; Confortini, M.; Rapi, S.; Rubeca, T.; Visioli C.; Halloran, S.P. Influence of seasonal variation in ambient temperature on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence distict. *Gut* **2010**, 59(11), 1511-5.

371. Newcomb, P.A.; Norfleet, R.G.; Storer, B.E.; Surawicz, T.S.; Marcus, P.M. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* **1992**, 21, 84(20), 1572-5.

372. Selby, J.V.; Friedman, G.D.; Quesenberry, C.P. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* **1992**, 326(10), 653-7.

373. Atkin, W.S.; Cook, C.F.; Cuzick, J.; Edwards, R.; Northover, J.M.; Wardle, J. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* **2002**, 359(9314), 1291-1300.

374. Thiis-Evensen, E.; Hoff, G.S.; Sauar, J.; Langmark, F.; Majak, B.M.; Vatn, M.H. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* **1999**, 34(4), 414-420.

375. Sonnenberg A, Amorosi SL, Lacey MJ, Lieberman DA, Patterns of endoscopy in the United States: analysis of data from theCenters for Medicare and Medicaid Services and the National Endoscopic Database. *Gastrointest Endosc* **2008**, 67(3), 489-96.

376. Rex, D.K.; Kahi, C.J.; Levin, B. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **2006**, 130(6), 1865-1871.

377. Meester, R.G.S.;. Doubeni, C.A.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Jensen, C.D.;. van der Meulen, M.P.; Levin, T.R.; Quinn, V.P.; Schottinger J.E.; Zauber, A.G.; Corley, D.A.; van Ballegooijen, M. Variation in Adenoma Detection Rate and the Lifetime Benefits and Cost of Colorectal Cancer Screening A Microsimulation Model. *JAMA* **2015**, 313(23), 2349-2358.

378. Inoue, K.; Dohi, O.; Gen, Y. et al. L-menthol sprayed onto the colonic mucosa increases polyp detection during colonoscopy: a prospective, randomized trial. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 3-6, 2014; Chicago, Illinois. Abstract 740.

379. Rex, D.K. Colonoscopy turning the focus on quality. *Dig Liver Dis* **2002**, 34(12), 831-832.

380. Jenkins, E.B.; Kim, K.E. Evidence-based Guidelines for Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Early detection and prevent ion in colorectal cancer edited by Karen E Kim published by Slack Incorporated, 109-124 , 2009.

381. Buscaglia, J.; Lascarides, C.E.; Ngula, S. et al. Laparoscopic-assisted colonoscopy with polypectomy (Lacp) versus laparoscopic hemicolectomy for endoscopically unresectable right-sided colon polyps: results of a randomized controlled trial. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 3-6, 2014; Chicago, Illinois. Abstract 611.

382. Brenner, H.; Haug, U.; Arndt, V.; Stegmaier, C.; Altenhofen, L.; Hoffmeister, M. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* **2010**, 138(3), 870-6.

383. Imperiale, T.F.; Wagner, D.R.; Lin, C.Y.; Larkin, G.N.; Rogge, J.D.; Ransohoff, D.F. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* **2002**, 346(23), 1781- 1785.

384. Zauber, A.G.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.B.; Wilschut, J.; van Ballegooijen, M.; Kuntz, K.M. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* **2008**, 149, 659-69.

385. Centers for Disease C, Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2008**, 57, 513–17.

386. Robertson, D.J.; Kaminski, M.F.; Bretthauer, M. Effectiveness, Training and Quality Assurance of Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer. *Gut* **2015**, 64(6), 982-990.

387. Rex, D.K.; Bond, J.H.; Winawer, S. et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* **2002**, 97, 1296–308.

388. Powell, N.; Knight, H.; Dunn, J. et al. Images of the terminal ileum are more convincing than cecal images for verifying the extent of colonoscopy. *Endoscopy* **2011**, 43, 196–201.

389. Rex, D.K.; Schoenfeld, P.S.; Cohen, J. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* **2015**, 81, 31–53.

390. Steele, R.J.; Pox, C.; Kuipers, E.J. et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Management of lesions detected in colorectal cancer screening. *Endoscopy* **2012**, 44(3), 140–50.

391. Valori, R.; Rey, J.F.; Atkin, W.S. et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* **2012**, 44(3), 88–105.

392. Brown, S.R.; Baraza, W.; Hurlsone, P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum, Cochrane Database*. Syst Rew* **2007**, 4, CD006439.

393. Rother T, Knopfle E, Bohndorf, K. Vitual colonoscopy –and then? Relevance of small colorectal polyps. *Rofo* **2012***,* 179(2), 130-136.

394. Mitchell, P.J.; Haboubi, N.Y. The malignant adenoma: when to operate and when to watch. *Surg Endosc* **2008**, 22(7), 1563-1330.

395. Schriener, M.A.; Weiss, D.G.; Lieberman, D.A. et al*.* Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* **2010**, 139, 1497–1502.

396. Mc Lachlan, S.; Clements, A.; Austoker, J. Patients experiences and reported barriers to screening colonoscopy a systematic review. *Patient Educ Couns* **2012**, 86(2), 137-46.

397. Haug, U.; Knudsen, A.B.; Kuntz, K.M. How should individuals with a false-positive fecal occult blood test for colorectal cancer be managed? A decision analysis. *Int J Cancer* **2012**, 131(9), 2094–2102.

398. Knudsen, A.B.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Rutter, C.M. et al. Cost–effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst* **2010**, 102(16), 1238–1252.

399. Tolliver, K.A,; Rex, D.K. Colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am* **2008***,* 37, 229–251.

400. Ferlay, J.; Shin, H.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin, D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *International Journal of Cancer* **2010**, 127(12), 2893–2917.

401. Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.; Brenner, H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiologic Reviews* **2011**, 33(1), 88–100.

402. Zauber, A.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.; Wilschut, J.; van Ballegooijen, M.; Kuntz, K. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine* **2008**, 149(9), 659–669.

403. 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. *Annals of Internal Medicine* **2002**, 137(2), 96–104.

404. Schoen, R.; Pinsky, P.; Weissfeld, J. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *New England Journal of Medicine* **2012**, 366(25), 2345–2357.

405. Atkin, W.S.; Edwards, R.; Kralj-Hans, I.; et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* **2010**, 375, 1624–1633.

406. Segnan, N.; Armaroli, P.; Bonelli, L. et al; for SCORE Working Group: Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the italian randomized controlled trial - SCORE. *Journal of the National Cancer Institute* **2011**, 103(17), 1310–1322.

407. Bretthauer, M.; Gondal, G.; Larsen, I. 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(5), 568–573.

408. Ait Ouakrim, D.; Pizot, C.; Boniol, M. et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the who mortality database. *British Medical Journal* **2015**, 351, 1–10.

409. Kato, J.; Morikawa, T.; Kuriyama, M.; Yamaji, et al. Combination of sigmoidoscopy and a fecal immunochemical test to detect proximal colon neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2009**, 7(12), 1341–1346.

410. Castro, I.; Estevez, P. ; Cubiella, J. et al. Diagnostic performance of fecal immunochemical test and sigmoidoscopy for advanced right-sided colorectal neoplasms. *Digestive Diseases and Sciences* **2015**, 60(5), 1424–1432.

411. De Wijkerslooth, T.; Stoop, E.; Bossuyt, P. et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *The American Journal of Gastroenterology* **2012**, 107(10), 1570–1578.

412. Cubiella, J.; Salve, M.; Diaz-Ondina, M. et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with nice and sign referral criteria. *Colorectal Disease* **2014**, 16(8), 273–282.

413 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* **2011**, 1, 1–40.

414. Brenner, H.; Stock, C.; Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British Medical Journal*. **2014**, 348, 1–12.

415. Salas, D.; Vanaclocha, M.; Ibanez, J. et al. Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immuno-chemical testing in colorectal cancer screening. *Cancer Causes and Control* **2014**, 25(8), 985–997.

416. Schoen, R.; Machicado, J. Detection of advanced neoplasia with FIT versus flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy: more is more. *Digestive Diseases and Sciences* **2015**, 60(5), 1123–1125.

417. Vega, P.; Valentin, F.; Cubiella, J. Colorectal cancer diagnosis: Pitfalls and opportunities. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* **2015**, 7(12), 422.

418. Bujanda, L.; Sarasqueta, C.; Castells, A. et al. Colorectal cancer in a second round after a negative faecal immunochemical test. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. **2015**, 27(7), 813–818.

419. Yan, X.; Wang, R.; Zhao, Y. et al. Systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC): validation of survey methodology. *BMC Gastroenterology* **2009**, 9(1), 1–13.

420. Nawa, T.; Kato, J.; Kawamoto, H. et al. Differences between right-and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2008**, 23(3), 418–423.

421. Castells, A.; Bessa, X.; Quintero, E. et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *Journal of the National Cancer Institute* **2013**, 105(12), 878–886.

422. Sive Droste, J.; Macken, E.; Peeters, M. Screening for colorectal cancer: when, how, and by whom? *Current Colorectal Cancer Reports* **2013**, 9(1), 17–23.

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

Iovanescu D., Frandes M., Lungeanu D., Burlea A., Miutescu B.P., Miutescu E. Diagnosis reliability of combined flexible sigmoidoscopy and fecal-immunochemical test in colorectal neoplasia screening. *OncoTargets and Therapy* **2016**, 9, 6819–6828. *PubMed, ISI Web of Science* (IF 2.272).

Iovănescu D., Neamtu C., Miuțescu E., Miutescu B.P., Burlea A., Duta C., Totolici B. A comparison of the imunochemical fecal occult blood test, total colonoscopy and flexible sigmoidoscopy for detection of advanced neoplasia. *Arad Medical Journal* **2014**, XVII (3-4), 20-24. *Index Copernicus, Scipio, WorldCat*.

Iovănescu D., Neamtu C., Miuțescu E., Miutescu B.P., Burlea A., Duta C., Totolici B. Evaluation of fecal immunochemical tests for colorectal cancer detection. *Arad Medical Journal* **2014**, XVII (3-4), 35-38. *Index Copernicus, Scipio, WorldCat.*

Miuțescu B., Sporea I., Popescu A., Bota S., **Iovănescu D.**, Burlea A., Mos L., Palaghia M., Vasilescu A., Miuțescu E. Effectiveness of the immunochemical fecal test (FIT) for detection of advanced adenomas in colorectal carcinoma screening in an asymtomatic population. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* **2013**, 117 (2), 302-307. *MedLine, PubMed.*

Miuțescu B., Sporea I., Popescu A., Bota S., **Iovănescu D.**, Burlea A., Mos L., Miuțescu E. Results of faecal immunochemical test for colorectal cancer screening, in average risk population, in a cohort of 1389 subjects. *Clujul Medical* **2013**, 86 (2), 102-106. *MedLine, PubMed.*