

SCREENINGUL ÎN CANCERUL COLORECTAL

M. Bărbulescu

Clinica de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic
Institutul Clinic Fundeni, București

SCREENING FOR COLORECTAL CANCER (Abstract): The aim of this paper is a review of the main procedures for early diagnosis of colorectal cancer, especially for the asymptomatic individuals with high risk to develop this neoplasm, devise the risk groups to develop this cancer and to study the management of these. The advantages and disadvantages or limitations of screening modalities for colorectal cancer, such as faecal occult blood testing with old guaiac-based tests or the new tests for detecting faecal deoxyribonucleic acid of tumor cells, endoscopic screening by flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, or CT-colonography and double contrast barium enema examination, are evaluated. The most accurate diagnosed sensibility (95-97%) belong to total colonoscopy with biopsy, barium enema having a lower sensibility (83%); the easiest and cheaper screening method represent guaiac-based faecal occult blood tests but with a global predictive positive value of only 5-10%. In our country, as it's known, most of the colorectal cancer patients presents to the doctor in an advanced local stage or with distant metastases or in other situations like perforation, obstructive or hemorrhaged complications. In all these cases the therapeutic resources are limited and the survival is much diminished. The situation would be different if in the precocious diagnosis in the incipient stage of the colorectal neoplasm, proper treatment resources may assure to these patients a higher life hope. A proper national healthy political program that will promote some feasible screening programs could diagnose and treat patients with colorectal neoplasm in incipient stages, with the result of prolonged survival and disease-free interval and complete socio-professional reinstatement. These national screening programs may absolve the expensiveness on the patients care with the colorectal neoplasm cancer in the advanced stages that have a poor prognosis

KEY WORDS: SCREENING, COLORECTAL CANCER

Correspondență: Dr. Bărbulescu Marius; e-mail: barbulescu.mar@gmail.com*

INTRODUCERE

Se poate estima că anual la peste 50% dintre pacienții cu cancer colorectal, care altfel ar deceda datorită complicațiilor neoplaziei, li s-ar putea prelungi supraviețuirea dacă afecțiunea lor ar fi prevenită sau cel puțin diagnosticată mai precoce într-un stadiu curabil. Numai în SUA mor anual de cancer colorectal aproximativ 56.300 pacienți [1].

Riscul de a face cancer colorectal poate fi redus printr-o activitate fizică regulată și o dietă adecvată dar tratamentul este efectiv eficient numai când afecțiunea este detectată din timp. Aceste motive justifică atenția deosebită acordată în ultima vreme perfecționării strategiilor de diagnosticare precoce a cancerului colorectal, în special la persoanele asimptomatice, pentru că, apariția simptomatologiei specifice înseamnă că neoplasmul se află într-un stadiu avansat.

Diagnosticul cancerului colorectal ține seama de sensibilitatea diagnostică și adresabilitatea investigațiilor paraclinice specifice. Cea mai mare sensibilitate diagnostică (95-97%) o are colonoscopia totală cu prelevarea de biopsii; irigografia cu dublu contrast are o sensibilitate mai mică (83%) dar poate oferi în plus informații suplimentare în leziunile obstructive și fistulizante, însă este limitată în evaluarea colonului distal, motiv pentru care se poate asocia cu sigmoidoscopia flexibilă pentru explorarea ultimilor 60 de cm ai colonului, această asociere putând înlocui colonoscopia [2].

Screeningul cancerului colorectal se referă la evaluarea periodică a pacienților asimptomatici cu risc de a dezvolta această neoplazie. Cancerul colorectal are o serie de

* received date: 10.12.2006
accepted date: 20.12.2006

particularități care îl fac ideal pentru screening: este o afecțiune frecventă cu evoluție fatală în cazul când nu este diagnosticat și tratat în stadii precoce; se dezvoltă din leziuni precuroare bine definite, adenoamele colorectale, ale căror excizie previne dezvoltarea cancerului; progresează lent din stadiile precoce curabile chirurgical către stadiile avansate și metastazante; testele de screening folosite sunt cost-eficiente și larg accesibile [2].

Orice test de screening trebuie să fie sensibil diagnostic, să fie specific afecțiunii și larg accesibil, în special în ce privește costul. În privința cancerului colorectal au fost evaluate prin numeroase studii următoarele metode de screening : testul pentru hemoragiile oculute fecale, sigmoidoscopia flexibilă, colonoscopia și irigografia în dublu contrast. În ultimul timp se încearcă introducerea printre metodele de screening colorectal a unor metode moderne, neinvazive – colonoscopia virtuală și testarea genetică a scaunului pentru ADN neoplazic.

DETECTAREA HEMORAGIILOR OCULTE FECALE

Așa cum se știe, tumorile colorectale sângerează în cantități mici intralumenal, intermitent și repetitiv încă din stadiile precoce sub formă hemoragiilor oculute, cantitatea de sânge fiind proporțională cu dimensiunea polipilor și cu stadiul cancerului colorectal, dar și cu topografia tumorii. Cel mai mult sângerează tumorile canceroase de pe cecoascendent (în medie 9 ml/zi) iar cea mai mică cantitate de sânge pierdut zilnic o dau tumorile de pe colonul distal (sub 2 ml/zi); polipii colorectali determină sângerări medii de circa 1,3 ml/zi, indiferent de localizare [2,3] (Tabel I).

Sunt mai multe feluri de teste pentru detectarea hemoragiilor oculute fecale (FOBT – “*fecal occult blood testing*”) dar cel mai folosit este testul cu hârtie impregnată cu o substanță indicator numită *guaiac*, versiunea cea mai comercializată și studiată fiind testul HEMOCCULT. Acest indicator incolor este oxidat, în prezența peroxidazei și peroxidului de hidrogen (hemoglobina având activitate peroxidazică), la un pigment albastru (quinona) care este vizibil imediat.

Cantitatea de sânge pierdută zilnic prin scaun în mod normal este sub 1 ml. Pentru a fi detectat prezența sângelui în fecale și a se pozitiva testul Hemoccult sunt necesari cam 2 ml sânge. Pentru a reduce la maximum șansele de obținere a unui rezultat fals negativ prin testarea unei singure probe de fecale (care ar fi de circa 40-50%), este necesară testarea mai multor probe din mai multe scaune. Se recomandă recoltarea a două probe din zone diferite ale fiecărui scaun de pe parcursul a trei zile consecutive (în total 6 probe). Tot în sensul reducerii ratei de rezultate false (pozitive) cu 2 zile anterior și pe parcursul colectării probelor din scaun pacientului i se solicită să mențină niște restricții alimentare și medicamentoase, în sensul de a nu consuma carne roșie, cireșe, roșii, sau a lua aspirină ori alte antiinflamatorii nonsteroidiene.

Testul nu este însă specific cancerului colorectal, și alte leziuni colonice noncanceroase sau alte leziuni sângerânde de tract digestiv putând pozitiva testul. Astfel, **rezultate fals pozitive** (cca 2-6% din cazuri) apar în cazul *polipilor colorectali, diverticulilor, leziunilor anorectale* (hemoroizi, fisuri, rectite) ori altă patologie de tract digestiv superior care determină sângerare digestivă (*gingivoragii, epistaxis ingerat, hernii hiatale, gastrite, ulcere gastrodudenale, tumori gastrice, intestinale, etc.*). Deasemenea, o serie de compuși alimentari cu activitate peroxidazică, cum ar fi *carnea roșie, unele fructe sau legume (roșii, cireșe)* pot pozitiva testul. Nu în ultimul rând, unele medicamente frecvent utilizate (*aspirina sau alte antiinflamatorii nesteroidiene*) pot determina sângerări digestive și influența fals testul Hemoccult.

Cel mai mare dezavantaj al testului Hemoccult îl constituie **rezultatele fals negative**, care apar în circa 40% din cazuri. Cauzele acestor rezultate fals negative sunt : prezența vitaminei C în dietă (un antioxidant natural care interferează cu activitatea peroxidazică), nerespectarea unei diete bogate în reziduuri, folosirea unor teste expirate, degradarea

hemoglobinei de către bacteriile colonice (prin stocarea probelor de scaun), pregătirea necorespunzătoare și incompletă a eșantioanelor. O altă cauză importantă de rezultat fals negativ este ca leziunea canceroasă să nu sângereze în momentul prelevării scaunului. Cantitatea de sânge pierdută zilnic depinde și de topografia tumorii maligne, tumorile de colon distal sângerând în cantitatea mai mică decât cele localizate pe cecoascendent, ceea ce reprezintă tot un factor de influențare negativă a rezultatului testului (Tabel I).

Pentru a-i crește sensibilitatea de detecție a sângelui, testul se poate hidrata cu o picătură de apă înainte de procesarea probelor. În forma sa nehidratată, testul Hemocult are o sensibilitate de 72-78 % și o specificitate de 98%; rehidratarea probelor crește sensibilitatea testului la 88-92%, dar scade specificitatea la 90-92% [2].

Tabel I
Cantitatea medie zilnică de sânge pierdut în cancerul colorectal în funcție de localizarea tumorii și detectibilitatea prin testul Hemocult [3]

LOCALIZAREA TUMORII	CANTITATEA MEDIE DE SÂNGE PIEDUTĂ ZILNIC (ml)	RATA DE REZULTATE FALS NEGATIVE ALE TESTULUI HEMOCCULT (metoda standard)
Cec și colon ascendent	9,3	17%
Colon transvers și descendent	1,5	46%
Colon sigmoid	1,9	36%
Rect	1,8	31%
TOTAL		31%

Pozitivarea testului, după excluderea posibilității unui rezultat fals pozitiv, implică continuarea investigațiilor (sigmoidoscopie flexibilă/ colonoscopie/ irigografie) pentru diagnosticarea unui eventual cancer colorectal.

Valoarea predictivă pozitivă globală a testului este de doar 2-6%, pentru adenoamele colorectale este de circa 20% iar pentru cancerul colorectal este 5-10% (ceea ce înseamnă că la fiecare 10-20 persoane cu testul pozitiv investigația endoscopică ulterioară – de regulă colonoscopia- nu va identifica nici un cancer, supunând inutil pacientul la această manevră invazivă și crescând costurile screening-ului). Totuși dintre cei diagnosticați cu cancer colorectal prin această metodă inițială, majoritatea erau în stadii incipiente (Dukes A și B), ceea ce indică faptul că folosindu-se acest test în screening crește semnificativ șansa diagnosticării precoce a acestui cancer.

Pe un studiu care a cuprins 9709 persoane asimptomatice cu vârsta peste 40 de ani, doar 50% din cei cu testul Hemocult pozitiv au avut leziuni neoplazice: 38% polipi peste 5 mm diametru și doar 12% cancer colorectal. Ceilalți 50% au avut numai diverticuloză, polipi sub 5 mm sau nu au prezentat nici o cauză [4].

Datele despre mortalitate arată un alt beneficiu al testării pentru hemoragiile oculte fecale. Studiul Minnesota, un trial larg randomizat care a studiat efectele screening-ului pentru hemoragiile oculte fecale, a arătat că după 13 ani de urmărire, grupul de persoane testate anual a avut o reducere a mortalității datorate cancerului colorectal cu 33%, dar pentru cei testați la 2 ani această reducere a fost nesemnificativă, de doar 5%. Probele de scaun au fost hidratate ceea ce a condus la o valoarea predictivă pozitivă de 9,8%, tradusă printr-o rată a diagnosticării cancerului prin colonoscopie de 38% [5]. Prin testarea cu Hemocult și alte studii au demonstrat reducerea mortalității asociate cancerului colorectal cu 18-43%.[3].

Intervalul de screening recomandat pentru testarea sângerărilor oculte fecale este de 1 an.

În scopul reducerii ratei de rezultate fals pozitive și a creșterii sensibilității s-au utilizat și alte tipuri de teste cum ar fi: *Hemocult SENSA* (un test cu guaiac dar mai sensibil), *HemeSelect* (un test pentru detectarea hemoglobinei umane prin metode imunochimice) sau

HemoQuant (pentru detectarea cantitativă a sângerării fecale prin fluorescență). Testările comparative au arătat că HemeSelect a fost cel mai sensibil în detectarea adenoamelor și cancerului colorectal [3]

Metoda de depistare a hemoragiilor oculte fecale are desigur avantaje și dezavantaje de care trebuie să se țină cont în strategia de screening pentru cancerul colorectal.

Avantajele testului pentru hemoragiile oculte fecale:

- este ușor de folosit;
- rezultatele sunt gata imediat și ușor de citit;
- este convenabil și ieftin;
- poate depistează leziunea canceroasă (prin investigațiile ulterioare pozitivării testului) în stadii incipiente, curabile;
- complianța pacienților este bună la persoanele motivate (cu risc);

Dezavantajele testului pentru hemoragiile oculte fecale:

- o participare scăzută a populației în general (complianța generală de 50-70%);
- rata mare a rezultatelor fals negative (pentru testarea unei singure probe este de 40-50%; pentru testarea corectă circa 31-40%). Acesta depinde de stocarea prelungită a probelor (se degradează hemoglobina), de topografia tumorilor colorectale (cele de pe colonul distal sunt mai greu detectabile) și de sângerarea intermitentă a acestora.
- rata rezultatelor fals pozitive (2-6%);
- valoarea predictivă pozitivă pentru cancerul colorectal scăzută (5-10%).

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBILĂ

Recomandarea utilizării sigmoidoscopiei ca metodă de screening s-a bazat pe constatările studiilor că riscul de a dezvolta cancer colorectal scade considerabil când sunt îndepărtate leziunile precanceroase – polipii adenomatoși. Au fost folosite atât rectosigmoidoscopia rigidă (de 25 cm) cât și sigmoidoscopia flexibilă (de 60 cm), aceasta din urmă înlocuind-o treptat pe prima datorită explorării unui segment mai mare de colon, a imaginilor scopice de o claritate mai mare și, nu în ultimul rând, datorită unei toleranțe mai bune de către pacienți.

Față de testele pentru hemoragiile oculte fecale, sigmoidoscopia flexibilă are unele avantaje, permițând vizualizarea directă a colonului (ultimii 60 de cm) cu identificarea și biopsierea țintită a leziunilor detectate. Marele său avantaj îl reprezintă sensibilitatea diagnostică și specificitatea sa. Astfel, sensibilitatea este de 96,7% pentru cancer și polipii de dimensiuni mari (> 1cm) și 73,3% pentru polipii mici, < 1cm, iar specificitatea este de 94% pentru cancer și polipii de dimensiuni > 1 cm, respectiv 92% pentru polipii de dimensiuni mici, < 1 cm [6]. Pentru aceste beneficii pacienții trebuie să ia în calcul riscul de perforație intestinală de 2/10.000 explorări, mai ales când se asociază o rezecție de polipi [7].

Evident, diagnosticarea leziunilor depinde de gradul inserției transanale a endoscopului, funcție de condițiile anatomice locale și toleranța pacientului. Când tot sigmoidoscopul poate fi introdus pe distanța de 60 cm de la orificiul anal, pot fi detectate 40-60% dintre polipii și cancerurile colorectale, dacă se explorează doar 35 de cm pot fi diagnosticate doar 30-40% dintre aceste leziuni, iar în cazul explorării a doar 25 de cm, numai 20-30% dintre cancer și polipi adenomatoși pot fi detectate [6]. Totuși, per total, metoda ratează diagnosticul cancerelor de colon proximal (40% din toate cancerurile colorectale) și a cca 10-15% dintre cancerurile de sigmoid [8].

S-a propus ca intervalul de screening pentru sigmoidoscopie pentru persoanele cu polipi adenomatoși să fie de 10 ani, interval de timp care ar fi necesar transformării maligne a polipilor adenomatoși, dar pentru persoanele asimptomatice, cu vârsta peste 50 de ani, cel mai eficace interval pentru supravegherea sigmoidoscopică este de 5 ani, acesta fiind în final

recomandat [7]. Sigmoidoscopia flexibilă se combină în screening cu testarea anuală pentru hemoragiile oculte fecale (Tabel II).

Utilizând sigmoidoscopia flexibilă ca metodă de screening s-a estimat o reducere cu 45% a mortalității datorate cancerului colorectal până la vârsta de 80 de ani [2]. Complanța la screening este în medie de 31-53%, fiind mai mare în cazul persoanelor peste 50 de ani, de sex feminin, cu istoric familial de cancer colorectal [6].

În pofida avantajelor sale, sigmoidoscopia flexibilă are marele dezavantaj) al unei explorări insuficiente a cadrului colonic (doar a ultimilor 60 de cm), ceea ce face ca indiferent de rezultatul obținut (fie unul pozitiv de detectare a polipilor sau cancerului, fie unul negativ, dar la pacienți aparținând grupelor de risc crescut), să fie necesară o explorare extinsă la întreg intestinul gros. Două alte investigații vin să compenseze dezavantajul sigmoidoscopiei: irigografia cu dublu contrast și colonoscopia.

IRIGOGRAFIA CU DUBLU CONTRAST

A fost introdusă ca metodă de screening atunci când s-a constatat o reducere a moratalității prin cancer colorectal datorită depistării precoce a polipilor și leziunilor canceroase, sarcină de care se achită cu oarecare succes această investigație radiologică a întregului intestin gros.

Irigografia cu dublu contrast (bariu/aer) explorează satisfăcător colonul în 90-95 % din cazuri, putând înlocui singură, sau mai ales în asociație cu sigmoidoscopia flexibilă, colonoscopia, în special când aceasta din urmă este contraindicată.

Sensibilitatea irigografiei este de 50-80% pentru detectarea polipilor sub 1 cm, 70-90% pentru detectarea polipilor peste 1 cm, și aproximativ 85% pentru detectarea cancerului colorectal în stadii incipiente (Dukes A și B), o sensibilitate inferioară, însă, colonoscopiei [2,6]. Winawer et al. [6,7] au arătat că irigografia cu dublu contrast are o senzitivitate și specificitate mai mare decât ale testelor pentru hemoragiile oculte fecale sau ale sigmoidoscopiei flexibile, dar mult mai reduse decât ale colonoscopiei, detectând doar 32 % din polipii adenomatoși sub 0,5 cm, 53% din polipii cu dimensiunea între 0,6-1 cm și doar 48% din polipii > 1 cm diagnosticați la colonoscopie.

Intervalul recomandat pentru screeningul cancerului colorectal utilizând irigografia cu dublu contrast este de 5-10 ani, rezultat din datele de istorie naturală a cancerului colorectal și din considerațiile privind performanțele, costul și securitatea metodei [6,7] (Tabel II). Pentru o creștere a performanțelor screening-ului, irigografia cu dublu contrast (care are o sensibilitate diagnostică limitată pe segmentul rectosigmoidian) se asociază cu sigmoidoscopia flexibilă, ceea ce duce la o creștere a sensibilității la 98% pentru detectarea cancerului „și, respectiv, 99% pentru adenoamele colorectale [2].

Tabel II
Strategia de screening pentru cancerul colorectal recomandată de
„American Cancer Society” pentru persoanele asimptomatice cu vârsta peste 50 de ani

PROCEDEUL DE SCREENING	INTERVALUL DE TIMP
Testul pentru hemoragiile oculte fecale	anual
SigmoidoscoPIeflexibilă	la 5 ani
CombiNația Hemocult / sigmoidoscoPIeflexibilă	anual / la 5 ani
Irigografie cu dublu contrast / sigmoidoscoPIe	la 5-10 ani
ColonoscoPIe	la 10 ani

COLONOSCOPIA

Este metoda de maximă acuratețe diagnostică a cancerului colorectal și polipilor (“golden standard”), permițând biopsierea multiplă și țintită a leziunilor depistate în lumenul

colonic, dar și rezecția polipilor, cu atât mai mult utilă, dacă sunt situați pe colonul drept unde nu pot fi abordați altfel.

Numeroase studii au stabilit clar că frecvența diagnosticării leziunilor crește proporțional cu lungimea segmentului de colon explorat. Deși nu există date prospective, este de presupus că acest lucru se traduce în scăderea cea mai semnificativă a mortalității prin cancer colorectal dintre toate metodele de screening folosite. În studiile destinate screening-ului, colonoscopia poate vizualiza cecul (stația terminus a colonoscopiei totale) în 98,6% din cazuri [2,6]. Explorarea incompletă necesită repetarea ulterioară a investigației sau completarea ei cu irigografia cu dublu contrast.

Sensibilitatea metodei în detectarea leziunilor canceroase este de 96,7% (cea mai mare comparativ cu celelalte metode) și de 85% pentru detectarea polipilor largi, dar aceasta scade la 78,5% în cazul diagnosticării polipilor de dimensiuni mici, < 5 mm; specificitatea globală a metodei este de 98% [6,7].

Tabel III
Comparația sensibilității diagnostice, rezultatelor false, complicațiilor și costurilor pentru diferitele metode de screening ale cancerului și polipilor colorectali [3,9,10].

METODE DIAGNOSTICE ALE POLIPILOR ADENOMATOȘI ȘI CANCERULUI COLORECTAL:	PROCENTAJUL DE DIAGNOSTICARE
Rectosigmoidoscopie rigidă	30%
Sigmoidoscopie flexibilă (60 cm)	55%
Colonoscopie	95%
Irigografie cu dublu contrast (bariu-aer)	92%
Irigografie simplă (bariu)	85%
RATA DE REZULTATE FALS NEGATIVE	PROCENTAJUL
FOBT (“ <i>fecal occult blood testing</i> ”)- testarea pentru hemoragiile oculte fecale	40%
Sigmoidoscopie flexibilă	15%
Colonoscopie	5%
Irigografie cu dublu contrast	15%
Irigografie simplă	30%
RATA DE REZULTATE FALS-POZITIVE	PROCENTAJUL
FOBT	2%
Irigografie cu dublu contrast	3,5%
Irigografie simplă	3%
COMPLICAȚII	PROCENTAJUL
Frecvența sângerării după colonoscopie diagnostică	0,15%
Frecvența sângerării după polipectomie colonoscopică	2%
Frecvența perforației pentru colonoscopie diagnostică	0,2%
Frecvența perforației pentru polipectomie colonoscopică	0,38%
Frecvența perforației pentru sigmoidoscopie	0,011%
COSTURILE PROCEDURII	PREȚUL (în dolari USA – anul 2000) [10]
FOBT	3,50 \$
Sigmoidoscopie flexibilă	400,56 \$
Colonoscopie	695,95 \$
Colonoscopia cu polipectomie	1003,76 \$
Irigografie cu dublu contrast	118,86 \$
Irigografie simplă	159,77 \$

Față de sigmoidoscopia flexibilă ar avantajul sensibilității diagnostice net superioare, a imaginilor video mult mai clare, a executării manevrelor intervenționist-endoscopice cu o siguranță mai mare; dezavantajele principale ar rezulta din prețul de cost mai îndelungat, necesitatea pregătirii mecanice mai laborioase a colonului, necesitatea personalului calificat, ș.a. Intervalul de screening recomandat pentru colonoscopie este de 10 ani, timpul estimat că

ar fi necesar transformării maligne a polipilor adenomatoși, dar și datorită prețului de cost ridicat al metodei [7].

Trebuie reținut că fiecare dintre aceste metode de screening în cancerul colorectal au avantajele și dezavantajele lor comparative, oglindite în gradul sensibilității diagnostice, a rezultatelor false, complicațiilor sau a prețului de cost (Tabel III).

GHIDURILE DE SCREENING PENTRU CANCERUL COLORECTAL

Este meritul *Societății Americane pentru studiul Cancerului* (ACS – “American Cancer Society”) că a adoptat o strategie de screening pentru depistarea precoce a cancerului colorectal în funcție de gradul de risc al apariției acestei boli neoplazice. S-a stabilit că vârsta de începere a screeningului pentru persoanele asimptomatice să fie de 50 de ani [7].

Împărțirea populației asimptomatice într-o grupă de risc se va face în funcție de vârstă și de antecedentele personale sau familiale, majoritatea (70-80%) având risc scăzut de a face cancer colorectal, și numai 5-10% fiind încadrate în grupa de risc crescut (Tabel IV.).

Tabel IV
Încadrarea persoanelor asimptomatice în grupele de risc de a face cancer colorectal [7]

FACTORUL	RISC SCĂZUT (70-80% din cazuri)	RISC MODERAT (15-20%)	RISC CRESCUT (5-10%)
VÂRSTA	50 sau peste 50 de ani	orice vârstă	orice vârstă
ANTECEDENTE PERSONALE	---	-Polipi adenomatoși -Cancer colorectal -Cancer ovarian sau uterin	Boli inflamatorii cronice intestinale: -R.C.U.H, boala Crohn
ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE	---	O rudă de gradul I cu vârsta < 60 de ani, ori 2 sau mai multe rude de gradul I de orice vârstă având antecedente de : - polipi adenomatoși - cancer colorectal.	Antecedente familiale de: - polipoză adenoamtoasă familială; - cancer colorectal nonpolipozic ereditar.

1. SCREENINGUL POPULAȚIEI CU RISC SCĂZUT

În această grupă sunt încadrați persoanele asimptomatice fără antecedente personale sau familiale caracteristice grupelor de risc mediu și crescut. Orice persoană cu simptome posibil de atribuit unui cancer colorectal va urma investigațiile necesare pentru diagnosticarea acestuia, screening-ul fiind rezervat celor fără nici un simptom specific. Aceștia din urmă vor efectua investigații conform *tabelului 2.*, incluzând o testare pentru detectarea hemoragiilor oculte fecale anual, o sigmoidoscopie flexibilă la 5 ani și o colonoscopie totală la 10 ani. Se va avea în vedere și tușeul rectal efectuat atât premergător investigațiilor invazive din screening, cât și la examinarea medicală fizică periodică de către medicul de familie.

2. SCREENINGUL POPULAȚIEI CU RISC MODERAT

Grupa de risc moderat cuprinde indivizii de orice vârstă, asimptomatici dar având în antecedentele personale sau familiale, polipi adenomatoși sau cancer colorectal, inclusiv la nivel uterin sau ovarian (posibil sd. Lynch I). Screeningul pentru aceștia este mai agresiv, implicând examinarea întregului intestin gros preferabil prin colonoscopie totală, alternativa fiind irigografia cu dublu contrast asociată eventual cu sigmoidoscopia flexibilă. Intervalul de screening este de 3 ani; dacă rezultatul este negativ se repetă colonoscopia la 5 ani (Tabel V).

Tabel V

Ghidurile de supraveghere și screening recomandate de “American Cancer Society” pentru persoanele cu risc mediu și crescut de cancer colorectal [7,12]

GRADUL DE RISC	SCREENING-UL INIȚIAL	URMĂRIREA ULTERIOARĂ ȘI INTERVALUL DE TIMP
RISC MODERAT		
<i>ANTECEDENTE PERSONALE</i>		
Polip adenomatos unic, de dimensiune mică (sub 1 cm).	Colonoscopie la momentul diagnosticului polipului (+/- rezecție);	Repetă colonoscopia totală (eventual irigografie cu dublu contrast) la 3 ani de la diagnostic. Dacă rezultatul este negativ, urmează recomandările pentru grupa de risc scăzut de cancer.
Polip adenomatos mare (>1cm) sau mai mulți polipi indiferent de dimensiune.	Colonoscopie la momentul diagnosticului polipului și rezecție (risc mare de transformare malignă);	Repetă colonoscopia totală (sau irigografie cu dublu contrast) la 3 ani de la rezecția inițială a polipului. Dacă rezultatul este negativ repetă colonoscopia totală la fiecare 5 ani.
Cancer colorectal diagnosticat și/sau operat (rezecție cu intenție de radicalitate).	Colonoscopie totală (sau irigografie cu dublu contrast) în perioada perioperatorie și la un an de la rezecție	Dacă rezultatul este normal, repetă colonoscopia totală (sau irigografie cu dublu contrast) la 3 ani. Dacă și aceasta este normală, se repetă la fiecare 5 ani.
Cancer ovarian sau uterin	Colonoscopie totală (sau irigografie cu dublu contrast) la un an de la diagnostic.	Repetă colonoscopia totală (sau irigografie cu dublu contrast) la fiecare 5 ani.
<i>ANTECEDENTE FAMILIALE</i>		
O singură rudă de gradul I < 60 de ani diagnosticată cu polipi adenomatoși sau cancer colorectal sau mai multe rude de grd. I cu antecedente de acest fel	Colonoscopie totală (sau irigografie cu dublu contrast) la 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celei mai tinere rude diagnosticată cu cancer;	Colonoscopie totală (sau irigografie cu dublu contrast) la fiecare 5 ani.
RISC CRESCUT		
<i>ANTECEDENTE PERSONALE</i>		
Boli inflamatorii cronice colonice (Crohn, RCUH).	Colonoscopie cu biopsii multiple pentru detectarea displaziei, astfel: - în pancolită (Crohn sau ulcerativă) la 8 ani de la diagnosticare; - în colita stângă extinsă la 12-15 ani de la diagnosticarea bolii.	Repetă colonoscopia totală cu biopsie la fiecare 1-2 ani.
<i>ANTECEDENTE FAMILIALE</i>		
Polipoză adenomatoasă familială (PAF)	La pubertate: supraveghere endoscopică (colonoscopie), testare și consiliere genetică, trimitere la medicul specialist.	Colectomie dacă se confirmă polipoza sau testele genetice specifice sunt pozitive. Repetă endoscopia digestivă inferioară la fiecare 1-2 ani.
Cancer colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC)	La vârsta de 21 de ani: colonoscopie și consiliere cu privire la testarea genetică.	Colonoscopie la fiecare 2 ani până la 40 de ani și apoi anual pentru pacienții la care testele genetice sunt pozitive sau pacienții netestați genetic.

3. SCREENINGUL PACIENȚILOR CU RISC CRESCUT

Include metodele folosite în supravegherea indivizilor având cel mai mare risc de a dezvolta cancer de colon și rect. Aceștia sunt cei având în antecedentele personale boli inflamatorii intestinale cronice (colita Crohn și rectocolita ulcero-hemoragică - RCUH), sau în antecedentele familiale polipoză adenomatoasă familială sau cancer colorectal ereditar nonpolipozic (Tabel V).

Screeningul persoanelor cu boli inflamatorii colonice cronice. Pacienții cu colită ulcerativă cu evoluție de peste 8 ani pentru pancolită sau peste 15 ani pentru colita stângă extinsă, ori cu colită Crohn diagnosticată de 8 ani, vor fi supuși supravegherii colonoscopice cu biopsiere multiplă aleatorie pentru detectarea precoce a displaziei, știindu-se riscul crescut al acestor afecțiuni de transformare malignă. Nu sunt însă date certe de cost-eficacitate a acestui screening, dar este acceptat că ar crește șansa de detectare precoce a eventualelor focare de malignitate.

Screeningul pacienților cu antecedente heredocolaterale de polipoză adenomatoasă familială (PAF), va include testări genetice pentru detectarea genei APC prezentă în circa 50% din cazuri, datorită caracterului autosomal dominant al afecțiunii. Screeningul genetic pentru detectarea mutației genei APC are o disponibilitate limitată, eficiența metodei fiind de 80%. Rezultatul pozitiv al testării unui individ izolat dintr-o familie nou diagnosticată cu o astfel de boală genetică, crește valoarea aplicării testului la 100% în cazul celorlalți membrii de gradul I ai familiei, la care va fi prezentă cu siguranță aceeași mutație [6].

Screeningul genetic va fi început la vârsta de 10-12 ani pentru copiii din familia celor cu PAF, pentru a identifica genele de susceptibilitate. Pacienții cu FAP au practic un risc de 100% în a face cancer colorectal pe parcursul vieții, și aceștia trebuie consiliați cu privire la acest risc, la strategia de screening și opțiunile terapeutice avute. Din cauza faptului că apariția polipilor adenomatoși precede dezvoltarea cancerului, screeningul endoscopic este cel mai eficient. Se recomandă inițial sigmoidoscopia flexibilă anuală pentru depistarea fenotipului polipozic la purtătorii genei de susceptibilitate, identificați prin testări genetice. Odată acest fenotip identificat, ținând cont că supravegherea colonoscopică pentru depistarea precoce a transformării maligne a polipilor, deși necesară pentru diagnostic (frecvența mai mare a localizării polipilor pe colonul proximal) este ineficientă ca mijloc de screening (număr foarte mare de polipi), rezecția chirurgicală - sub forma proctocolectomiei totale sau rectocolectomiei restaurative - va fi recomandată ca singura opțiune posibilă. Aceasta se poate temporiza însă până la vârsta de 20 de ani, sub această vârstă transformarea malignă a polipilor fiind rară [2,6].

Persoanele adulte, rude ale pacienților tineri nou diagnosticați cu FAP necesită colonoscopie inițială de screening pentru depistarea prezenței polipilor adenomatoși, iar dacă e negativă sigmoidoscopie flexibilă anuală până la vârsta de 40 de ani, ulterior intrând în programul de screening normal al celor cu risc scăzut [6].

Strategia screeningului pacienților cu antecedente familiale de cancer ereditar nonpolipozic (HNPCC), spre deosebire de cea a pacienților cu FAP, trebuie să ofere mai mult decât un ghid pentru un sfârșit invariabil. Aceasta implică testarea genetică pentru detectarea unei mutații în genele antimitotice HNPCC-asociate, inițial pentru un pacient index din familia respectivă; pozitivarea testului la acest pacient implică automat creșterea acurateții testului genetic la 100% pentru ceilalți membri ai familiei, rude de gradul I [6]. Totuși valoarea acestor testări genetice este limitată de numărul mare de gene implicate în apariția HNPCC cât și de costul ridicat și disponibilitatea scăzută a acestora. Începând cu vârsta de 21 de ani se va efectua colonoscopia la fiecare 2 ani până la împlinirea vârstei de 40 de ani, iar după aceea anual [7]. În cazul detectării cancerului colorectal se va practica de preferință colectomia subtotală, din cauza incidenței crescute a cancerelor sincrone și metacrone, urmată postoperator de supraveghere anuală sigmoidoscopică [2].

NOI PERSPECTIVE ÎN SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL

Pentru a crește complianța pacienților la strategiile de screening dar mai ales pentru a crește sensibilitatea screeningului, au fost studiate noi metode diagnostice performante: colonoscopia virtuală și testarea genetică a scaunului.

Colonoscopia virtuală. Noua investigație minim invazivă, alternativă la colonoscopia clasică prost tolerată de pacienți, colonografia computer tomografică (“CT colonography”) sau colonoscopia virtuală este o metodă radiologică care implică reconstruirea cu ajutorul unui soft de grafică a suprafeței endoluminale 3D a colonului, pe baza secțiunilor multiple abdomino-pelvine realizate de un scanner CT spiral, după o prelabilă pregătire mecanică a intestinului gros și insuflarea acestuia cu aer, transanal. Uneori nici nu este neapărat necesară pregătirea mecanică a colonului, în sensul golirii acestuia, softul putând recunoaște și șterge digital din imaginile de reconstrucție tridimensională, artefactele sau materiile fecale din lumen. Studiile efectuate au arătat că această metodă are o sensibilitate de detecție a polipilor de peste 5 mm de 81,9-93,9%, rivalizând cu colonoscopia totală convențională [7]. Totuși, specificitatea este suboptimală pentru screeningul de masă, fiind de numai 80-93%, ceea ce nu a putut impune metoda în acest scop [11]. Costurile sunt mai mari decât ale colonoscopiei, dar complianța pacienților este mai ridicată.

Testările genetice ale scaunului au câteva avantaje față de celelalte metode de screening: nu sunt invazive, nu necesită o pregătire mecanică laborioasă a colonului, pot fi efectuate în ambulator sau direct de către pacienți, și, spre deosebire de sigmoidoscopie, rezultatele reflectă modificările patologice de la nivelul întregului colon. Sunt mult mai specifice pentru cancerul colorectal decât testările pentru hemoragiile oculte fecale, și se bazează pe detectarea mutațiilor ADN-ului celulelor exfoliate (colonocite) din scaun. Aceste celule se exfoliază continuu și ADN-ul neoplazic al acestora poate fi detectat teoretic în fiecare scaun, ceea ce ar crește specificitatea și sensibilitatea acestei metode [11]. Limita acestor testări genetice o constituie heterogenitatea genelor implicate în carcinogeneza cancerului colorectal, fiind necesară detectarea de multiple tipuri de ADN neoplazic.

ACKNOWLEDGEMENTS

Acest material face parte parțial din referatul în cadrul temei doctorale *Chirurgia laparoscopică a cancerului colorectal* (îndrumător prof. dr. E.Târcoveanu) și este susținut de grantul CNCSIS 839-2006.

BIBLIOGRAFIE

1. American Cancer Society: Special section: Colon & rectum cancer. In: *Cancer facts & figures - 1999*; Atlanta: 1999. p. 18-23.
2. Gheorghe L, Gheorghe C, Cazacu M. Cancerul colorectal. In: Grigorescu M, editor. *Tratat de Gastroenterologie*. București: Editura Medicala Națională; 2001. p. 139-173.
3. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathology, Diagnosis and Management*. Philadelphia, London, New York: Saunders. 2002.
4. Mogoș D. Diagnosticul cancerului de colon. In: Mogoș D, Vasile I, editors. *Cancerul de colon*. Craiova: Editura Aius; 2000. p. 133-263.
5. Lang CA, Ransohoff D. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA*. 1994; 271: 1011-1013.
6. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997; 112: 594-642.
7. Levin B. Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. In: Willett CG, editor: *Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract. Atlas of Clinical Oncology*. Hamilton, London: B.C. Decker Inc; 2001. p. 45-53.
8. Smith CS, Fenlon HM. Virtual colonoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16: 219-236.
9. Eddy DM, Nugent FW, Eddy JW, et al. Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model. *Gastroenterology*. 1987; 92: 682-687.
10. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 573-575.
11. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical Aspects of Sporadic Colorectal Cancer. In: Rustgi AK, Crawford JM, editors. *Gastrointestinal Cancer*. Saunders; 2003. p. 379-404.
12. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin*. 1997; 7: 154-160.