

## STUDIU EPIDEMIOLOGIC PRIVIND AGREGAREA FAMILIALĂ LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU CANCER COLORECTAL

Maria Maxim\*, Anca Trifan

\*doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași  
Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Sp. “Sf. Spiridon”  
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași

**EPIDEMIOLOGICAL STUDY REGARDING FAMILY AGGREGATION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COLORECTAL CANCER (ABSTRACT):** Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer death both in the USA and Europe. Approximately 20% of all CRC cases occur in patients with family aggregation, but they do not respect a hereditary transmission model. The *aim* of this study was to establish the incidence of the disease and the clinical evolution aspects of CRC in patients with family history of colorectal neoplasm. *Methods:* We have studied the medical records and the histopathological findings of 460 patients diagnosed with CRC at the Institute of Gastroenterology and Hepatology, Iasi, during the period November 2007-December 2009. The patients were grouped as follows: the first group – patients with family history of CRC (n=56); the 2<sup>nd</sup> group – patients with no family history (n=318); the 3<sup>rd</sup> group – patients with familial history of neoplasia, others than CRC (n=86). Data on gender, age, provenience environment, tumor location, anatomical-pathological aspects, stage and synchronous lesions have been evaluated. *Results:* CRC family aggregation was found at 12.2% of the total cases of CRC, 85.7% of these patients had first-degree relatives. CRC was more frequent in males, predominantly from the urban area, regardless to the presence or the absence of the familial history of CRC. The highest incidence of CRC in patients with familial history was in the 6<sup>th</sup> decade versus the patients with no family history, where the disease appears two decades later. The location of CRC prevails in the rectum and the sigmoid colon, especially in patients with no family history. In patients with familial history of CRC one-third of cases are located in the proximal colon, most of them being in advanced stages. *Conclusions:* Family history of CRC is corelated to an increased risk of the disease, and therefore, screening programs of the relatives of patients with CRC is a necessary.

KEY WORDS: COLORECTAL CANCER, FAMILY HISTORY OF CANCER, DIAGNOSIS.

Correspondență: Dr. Maria Maxim, doctorand Universitatea de Medicina și Farmacie “Gr. T. Popa”, Iași; Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Sp. “Sf. Spiridon”, str. Independentei nr. 1, 700111, e-mail: rusumaria1975@yahoo.com\*.

### INTRODUCERE

Cancerul colorectal (CCR) este unul dintre cele mai frecvente diagnostice de neoplazie pe plan mondial, devenind o adevărată problemă de sănătate publică. În SUA această maladie ocupă locul trei ca incidență. În Europa este a doua cauză de deces prin cancer, iar anual în lume se înregistrează circa 1.000.000 de cazuri noi și peste 500.000 decese [1,2]. În România s-a constatat în ultimele decenii o creștere marcantă a incidenței CCR (de la 8,98 ‰ în 1982 până la 26,8 ‰ în 2007), atât la bărbați cât și la femei [3].

Istoricul familial de CCR reprezintă un factor de risc bine stabilit și unanim acceptat pentru această boală malignă, numeroase studii demonstrând că prezența uneia sau mai multor rude de gradul I cu CCR dublează riscul pentru această afecțiune [4-8].

---

\* received date: 07.03.2011

accepted date: 12.06.2011

Aproximativ 20% din totalitatea cancerelor colorectale apar la pacienți cu agregări familiale, dar nu respectă un model de transmitere ereditară [9,10].

Implicațiile practice ale recunoașterii eredității în CCR sunt extrem de importante pentru implementarea unui program de screening în vederea depistării bolii într-un stadiu incipient, terapeutic vindecabil.

Scopul studiului prezent a fost stabilirea incidenței și identificarea aspectelor clinico-evolutive ale CCR la pacienții cu istoric familial de cancer colorectal.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie (IGH) Iași în perioada noiembrie 2007-decembrie 2009. Au fost analizate foile de observație, examenul endoscopic și rezultatele examenului histopatologic ale tuturor pacienților cu CCR. Lotul de studiu a fost constituit din 460 pacienți diagnosticați cu CCR. Vârsta medie a fost de  $66,1 \pm 11,68$  ani (28 - 87 ani). Pacienții au fost evaluați în baza unor chestionare pentru obținerea informațiilor despre rudele de grad I (părinți, frați, surori, copii), precum și rudele de grad II și III (bunici, unchi, mătuși, veri). Analiza detaliată a datelor obținute din documentele studiate au inclus următorii parametri: sexul, vârsta, mediul de proveniență, localizarea tumorii, aspectele anatomo-patologice, stadializarea și prezența leziunilor sincrone.

Analiza statistică a fost realizată prin intermediul soft-ului SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Datele au fost exprimate în termeni de valori medii (valoare medie  $\pm$  deviație standard) și exprimări procentuale. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la 0.05 pentru toate testele statistice.

Datele obținute fac parte dintr-un studiu mai amplu aflat în desfășurare în IGH Iași, studiu prospectiv începând cu anul 2008, ce vizează oportunitatea unui program de screening la rudele pacienților diagnosticați cu CCR.

## REZULTATE

Au fost incluși în studiu 460 pacienți diagnosticați cu CCR în IGH Iași în perioada noiembrie 2007-decembrie 2009. Din întreg lotul de studiu s-au detașat 3 subloturi: 1) 56 pacienți (12,2%) cu antecedente familiale de CCR; 2) 318 pacienți (69,1%) fără istoric familial de CCR; 3) 86 pacienți (18,7%) cu antecedente heredo-colaterale (AHC) neoplazice, altele decât cele de colon (Fig. 1). Majoritatea pacienților cu CCR (69,1%) nu prezentau antecedente familiale de aceasta boală și se încadrează în grupul de *cancer colorectal non-ereditar* (sporadic) care reprezintă 70-80% din totalitatea CCR. Numai 12,2% dintre pacienții studiați au avut un istoric familial de CCR.

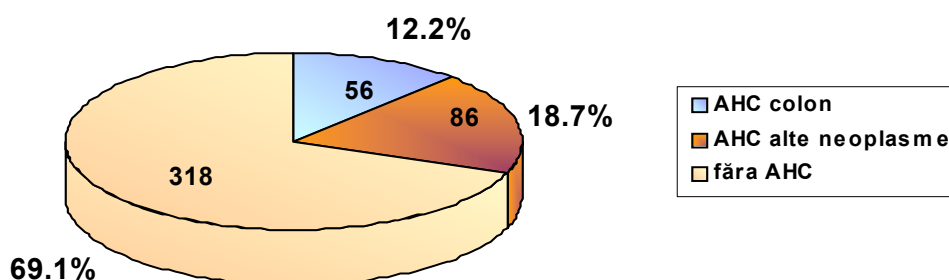


Fig. 1 Distribuția pacienților în funcție de antecedentele heredocolaterale

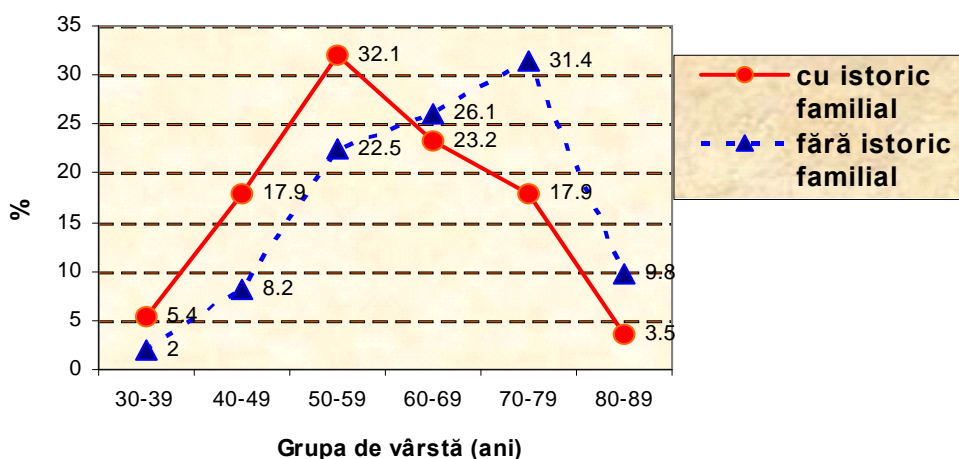
Caracteristicile demografice ale pacienților cu istoric familial de CCR vs pacienții fără istoric familial de CCR sunt prezentate în Tabel 1. La pacienții cu istoric familial de CCR, studiul evidențiază preponderența la bărbați și la grupa de vârstă 50-59 ani, majoritatea provenind din mediul urban; procentual nu se constată diferențe semnificative privind sexul și mediul de proveniență față de pacienții fără istoric familial de CCR.

**Tabel 1**  
Caracteristicile demografice ale lotului de studiu

Caracteristici	Istoric familial de CCR		Fără istoric familial de CCR	
	număr	%	număr	%
Nr. participanți (460)	<b>56</b>	<b>12,2</b>	<b>318</b>	<b>69,1</b>
Sex				
<b>Bărbați</b>	33	58,9	189	57,5
<b>Femei</b>	23	41,1	129	42,5
Mediul				
<b>Urban</b>	37	66,1	202	64,1
<b>Rural</b>	19	33,9	116	35,9
Vârsta medie (ani)	<b>58,4±12,1 (28-82ani)</b>		<b>65,2±11,5 (40-86 ani)</b>	
Nr. rude*				
<b>Grad I</b>		54		0
<b>Grad II</b>		6		0
<b>Grad III</b>		2		0

\* La același pacient s-au identificat  $\geq 1$  rude grad I, II sau III

În ceea ce privește grupa de vârstă la care a fost stabilit diagnosticul de CCR, se remarcă incidența maximă a bolii la decada 50-59 ani pentru pacienții cu istoric familial față de decada 70-79 ani la cei fără istoric familial de CCR (Fig. 2).



**Fig.2** Structura pe grupe de vârstă a pacienților cu și fără istoric familial de cancer colorectal

După localizare, majoritatea cazurilor de CCR sunt situate la nivelul sigmoidului, urmate de ascendent și rect la ambele subloturi, dar tendința localizării în porțiunea distală a colonului este în creștere pentru pacienții fără istoric familial de CCR comparativ cu pacienții cu istoric familial (Fig.3).

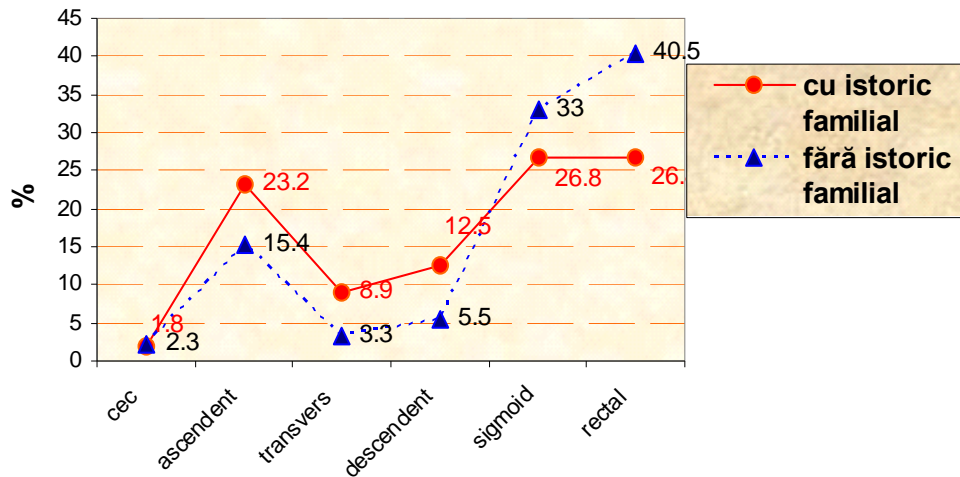


Fig. 3. Localizarea cancerului colorectal la pacienți cu și fără istoric familial de cancer colorectal

Examenul endoscopic (colonoscopia) a evidențiat predominanța cazurilor vegetant-ulcerate, atât la pacienții cu istoric familial cât și la cei fără istoric familial de CCR (Tabel 2). Analiza cancerelor colorectale în funcție de stadiul bolii, arată preponderența cazurilor avansate (T3 și T4) la ambele subloturi, cu mențiunea că diagnosticul în stadiile precoce („in situ”, T1 și T2) a fost stabilit într-o proporție mai mare la pacienții cu istoric familial (Tabel 3).

Tabel 2

Structura lotului după forma endoscopică

Forma endoscopică	Istoric familial de CCR (%)	Fără istoric familial de CCR (%)
Infiltrativă	1,8	0,3
Vegetant-ulcerată	58,9	56,2
Stenozantă	39,3	43,5

Tabel 3

Structura lotului după stadializare

Stadiu	Istoric familial de CCR (%)	Fără istoric familial de CCR (%)
„in situ”	7,1	2,2
T1	1,8	2,2
T2	14,3	8,8
T3	48,2	45,3
T4	8,9	10,1
Inoperabili	19,7	31,4

Analiza leziunilor sincrone a evidențiat asocierea acestora cu stadiile avansate la pacienții cu istoric familial de CCR (OR=1,946; 95% CI, 0,212-17,826) comparativ cu pacienții fără istoric familial (OR=0,847; 95% CI, 0,35-2,039).

## DISCUȚII

CCR reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate din lume, cu implicații atât în domeniul medical cât și în cel socio-economic. În România s-a înregistrat în ultimul deceniu o creștere semnificativă a incidenței CCR, în special în rândul persoanelor cu vârsta sub 50 ani.

Istoricul familial este un factor de risc bine stabilit pentru CCR. Riscul familial de CCR în prezența unei rude de gradul I este de 2-3 ori mai mare decât în populația generală și crește de 3-4 ori în prezența a două rude de gradul I cu CCR sau a unei rude de gradul I diagnosticată până la vârsta de 50 ani [4-8,11]. CCR familial se deosebește de sindroamele ereditare cunoscute (sindromul Lynch, sindroamele polipozei adenomatoase familiale), care au un model mendelian de transmitere și reprezintă 15-20% din toate cazurile de CCR [9,10,12].

În studiul nostru, 56 (12,2%) dintre pacienți au prezentat istoric familial de CCR, iar dintre acestea 48 (85,7%) aveau rude de gradul I cu CCR.

Incidența CCR este sensibil mai ridicată la bărbați decât la femei, indiferent de prezența sau absența antecedentelor heredo-colaterale de această boală malignă [13,14]; studiul nostru confirmă datele epidemiologice din cercetările anterioare, predominanța masculină fiind prezentă atât la pacienții cu istoric familial de CCR cât și la cei cu cancer colorectal sporadic.

Vârsta avansată este, de asemenea, un alt factor de risc unanim acceptat pentru CCR, cu o creștere exponențială după vârsta de 50 ani și cu dublarea numărului de cazuri diagnosticate pentru fiecare decadă de vârstă [14,15]. În studiul nostru repartiția pe grupe de vârstă este similară cu repartiția cazurilor de CCR din numeroase studii naționale și internaționale [16-18]. Astfel, frecvența cea mai ridicată a CCR a fost la pacienții cu vârsta cuprinsă între 70-79 ani pentru pacienții fără istoric familial, comparativ cu grupa de vârstă 50-59 ani la pacienții cu istoric familial de CCR. Fuchs și col. [4] și Hemminki și col. [8] raportează o incidență mai ridicată a bolii la persoanele tinere cu istoric familial de CCR decât la cele fără istoric familial.

În privința mediului de proveniență am constatat o predominanță netă a cazurilor provenite din mediul urban (~ 65 %), indiferent de prezența sau absența antecedentelor familiale, ceea ce confirmă datele din literatură [19,20].

Localizarea CCR a fost predominantă la nivelul rectului și colonului sigmoid (79%), în special la pacienții fără istoric familial, în timp ce la pacienții cu antecedente heredo-colaterale de CCR mai mult de o treime (33,1%) din cazuri sunt localizate pe porțiunea proximală a colonului. Constatări similare în ceea ce privește localizarea CCR pe colonul drept în proporție de 30%-40% la persoanele cu istoric pozitiv de CCR au fost raportate de Bufill și col. [21] și Newcomb și col. [22]. În țările cu incidență scăzută a CCR predomină localizarea bolii la nivelul cecului și colonului ascendent, în timp ce în țările cu incidență crescută par să predomine tumorile sigmoidiene și rectale [23,24].

Aspectul macroscopic al CCR a constituit altă particularitate, tumorile prezentând în majoritatea cazurilor forme cu caractere mixte. La pacienții din ambele subloturi predomină formele vegetant-ulcerate; date similare au fost raportate de alte studii din țară [25].

Stadiul bolii este cel mai important factor prognostic, stadiile precoce (I și II) având în general un prognostic favorabil, în contrast cu prognosticul nefavorabil pentru stadiile avansate (III și IV) [26,27]. În studiul nostru, diagnosticul de CCR în stadiile “in situ”, T1 și T2 a fost stabilit la un număr mai mare de pacienți cu istoric familial de CCR decât la cei fără antecedente heredo-colaterale de această boală malignă. În ansamblu, numărul redus al cazurilor de CCR diagnosticate precoce s-ar putea datora adresabilității tardive a pacienților, precum și programelor de screening din arealul nostru de studiu.

Pacienții cu tumori colorectale prezintă un risc crescut de a dezvolta leziuni simultane (sincrone). Aproximativ 7% dintre pacienții cu CCR au o a doua leziune malignă colonică, iar la 25% se identifică polipi adenomatoși sincroni [28]. În cazul nostru, prezența leziunilor sincrone a fost asociată stadializării tardive la pacienții cu istoric pozitiv de CCR (OR = 1,946); în mod cert, datele obținute au fost subevaluate (nu s-a putut efectua colonoscopie totală la pacienții cu tumori stenozante).

Există unele limite ale studiului nostru care necesită atenție. În primul rând este un studiu retrospectiv; în al doilea rând numărul pacienților cu istoric familial de CCR este limitat, procentajul fiind în realitate mai mare, informațiile obținute fiind de multe ori insuficiente (pacienții cu nivel scăzut al educației sanitare nu puteau preciza prezența antecedentelor).

## CONCLUZII

Istoricul familial de CCR este asociat cu un risc crescut al acestei boli maligne. Unele caracteristici ale pacienților cu istoric familial (sex, mediu de proveniență) sunt similare cu ale pacienților fără antecedente familiale de CCR. La pacienții cu istoric pozitiv, CCR apare mai frecvent la persoane tinere, 1/3 din cazuri fiind localizate la colonul proximal. Majoritatea pacienților se prezintă cu boala în stadii avansate, impunându-se necesitatea optimizării diagnosticului și inițierea unor programe de screening la rudele pacienților cu CCR pentru depistarea bolii într-un stadiu precoce, vindecabil terapeutic.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Fucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 765-781.
3. Ministerul Sănătății. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală. *Anuar de statistică sanitară 2009*. București 2009.
4. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willet WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(25): 1669-1674.
5. St John DJ, McDemott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 785-790.
6. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2992-2993.
7. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(21): 1600-1608.
8. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish family-cancer database. *Int J Cancer* 2001; 94(5): 743-748.
9. Burt RW, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1696-1716.

10. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a metaanalysis. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 216-227.
11. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-Based Family History-Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach *Gastroenterology* 2010; 138( 3): 877-885.
12. Pinol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(1): 39-45.
13. Chu KC, Tarone RE, Chow WH, Alexander GA. Colorectal trend by race and anatomic subsites, 1975-1991. *Arch Fam Med* 1995; 4(10): 849-856.
14. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1995-2005. Incidence and Mortality Web-Based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2009.
15. Trends in colorectal cancer incidence - United States, 1973-1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38(42): 728-731.
16. Cancer Statistic Review 1973-1999. Surveillance, Epidemiology and End Result. Bethesda: National Cancer Institute, 2000.
17. Cipaian CR. Carcinomul colorectal: aspecte epidemiologice și de screening. *Teză de doctorat*, UMF Cluj-Napoca, 2003.
18. Gupta AK, Melton J, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS, Diehl NN, Zinsmeister AR, Ahlquist DA. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3(2): 150-158.
19. Becker N. Epidemiology of colorectal cancer. *Radiology* 2003; 43(2): 98-104.
20. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85(8): 1670-1676.
21. Bufil JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Int Med* 1990; 113(10): 779-788.
22. Newcomb PA, Taylor JO, Trentham-Dietz A. Interaction of a familial and hormonal risk factors for large bowel cancer in women. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4): 603-608.
23. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE, Stemmermann GN. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. 2nd ed. *Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*, 1999; 909-1068.
24. Ming SC, Goldman H. Pathology of gastrointestinal tract. Second ed. *Williams & Wilkins, Baltimore*, 1998: 855-900.
25. Valcea ID, Bogdan F, Vasile I, Țenovici M, Meșina C, Mogoantă S. Cancerul colorectal – aspecte histologice. *Craiova Medicala* 2006; 8(1): 30-33.
26. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable carcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61(7): 1408-1416.
27. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PMJ. Cancer of the Colon. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. eds. *Cancers. Principles and Practice of Oncology 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers* 2001: 1216-1271.
28. Schuman BM, Simsek H, Lynos RC. The association of multiple colonic adenomatous polyps with cancer of the colon. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(7): 846-849.