

ROLUL EPIDEMIOLOGIEI ȘI AL STATISTICII MEDICALE ÎN STUDIUL NEOPLASMULUI COLORECTAL

Role of epidemiology and medical statistics in the study of colorectal cancers

Asist. Univ. Dr. Emine Suliman, Prof. Dr. Petru Armean, Asist. Univ. Dr. Emel Suliman,
Prof. Dr. Radu Palade

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Neoplazmele digestive sunt cele mai frecvente cancere înregistrate pe plan internațional. În cadrul cancerelor digestive, neoplasmul colorectal are cea mai mare incidență. Epidemiologia și statistica medicală sunt două discipline care aduc astăzi un aport important la identificarea și precizarea factorilor de risc incriminați în apariția acestor neoplazme.

Cuvinte cheie: neoplasm colorectal, epidemiologie, statistică medicală

ABSTRACT

Digestive neoplasms are the most common cancers worldwide registered. In the digestive cancers, colorectal neoplasm has the highest incidence. Epidemiology and medical statistics are two disciplines that make today an important contribution to identifying and defining risk factors incriminated in the occurrence of these neoplasms.

Keywords: colorectal cancers, epidemiology, medical statistics

Epidemiologia și statistica medicală sunt două discipline care aduc în prezent un aport important în studiul neoplasmelor colorectale (N.C.R.). Ele oferă numeroase argumente majore pentru susținerea unei politici sanitare active, care urmărește implementarea unor strategii de prevenție, screening și supraveghere, dar furnizează și probe privind eficiența efortului diagnostic și a schemelor terapeutice aplicate.

Neoplazmele digestive sunt în prezent cele mai frecvente cancere înregistrate pe plan internațional. Din punct de vedere oncologic și epidemiologic, ele domină celelalte malignoame prin frecvență și mortalitate ridicată. În cadrul cancerelor digestive, neoplasmul colorectal are cea mai mare incidență. Mai mult, se constată o tendință de creștere constantă a numărului de N.C.R. nou diagnosticate an de an. Creșterea demografică și îmbătrânirea populației sunt principalele motive care ar explica această rată anuală ascendentă a incidenței N.C.R. (1)

Studiile epidemiologice sunt chemate să identifice și să precizeze rolul factorilor de risc incriminați în apariția N.C.R. Acest lucru mai ales pentru că noi elemente sunt astăzi considerate a juca un rol în etiopatogenia neoplasmelor: infecția, procesul inflamator cronic, sindromul metabolic, factorii genetici, alimentația, stilul de viață, noxele profesionale, poluarea urbană și altele. (2)

Rolul inflamației cronice a fost incriminat în apariția N.C.R., pentru că datele statistice au arătat degenerarea malignă semnificativă ca frecvență, care apare în cazul bolnavilor cu rectocolită ulcero-hemoragică, boala Crohn, enteropatie glutenică. Dacă peste procesul inflamator cronic se adaugă un proces infecțios, s-a observat că rata cineticii proliferării celulare crește și condițiile de oncogeneză sunt favorizate.

Sindromul metabolic, definit prin obezitate, dislipidemie, HTA esențială, rezistență la insulină, status pro-inflamator, status pro-trombotic, e considerat

Autor corespondent:

Asist. Univ. Emine Suliman, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: emine_suliman@yahoo.com

un factor de risc important în oncogeneza cancerelor digestive. (1)

Studiile au arătat existența unor modificări genetice în toate neoplazmele. Statistica medicală a stabilit că în 3-10% din neoplazmele digestive există o implicare majoră a factorilor genetici în procesul de oncogeneză. La bolnavii cu N.C.R., în 5% din cazuri, sunt diagnosticate sindroame genetice de risc major pentru apariția cancerului.

Important de subliniat este faptul că, astăzi, pentru N.C.R. ereditar sunt disponibile teste moleculare de screening pe tumoră, ceea ce permite identificarea purtătorului de mutație genetică constitutivă și a genei care trebuie testată. Aceste teste moleculare permit și supravegherea purtătorilor asimptomatici ai mutației genetice. Un rol important a început să-l aibă și farmacogenetica. Ea permite selectarea celui mai indicat medicament și stabilirea dozei optime de acțiune, ceea ce în final conduce spre un tratament personalizat, mult mai eficient. (2)

Epidemiologia a evidențiat rolul important pe care alți factori de risc îl au în apariția N.C.R.: tutunul, alcoolul, dieta săracă în principii nutritive, sedentarismul, infecțiile, poluarea urbană, noxele profesionale etc. (3)

Datele epidemiologice și statistice au generat luarea unor măsuri practice esențiale, prin introducerea strategiilor de prevenție, screening și supraveghere. Precizarea datelor privind incidența, mortalitatea, rata de supraviețuire postterapeutică, stadiul TNM în momentul diagnosticului, identificarea tendințelor evolutive temporale pe plan național și internațional sunt elemente care au determinat o atitudine activă cu rol preventiv.

a) Astfel, strategiile de **prevenție primară** urmăresc influențarea factorilor de risc modificabili precum: stilul de viață, factorii ambientali, cei cu risc profesional, poluarea urbană, alimentația, infecțiile cronice.

b) **Prevenția secundară** constă în identificarea condițiilor și leziunilor preneoplazice și tratarea lor. În acest fel incidența N.C.R. a scăzut. Exemplul tipic și cel mai frecvent este exereza polipilor adenomatoși ai colonului și rectului.

c) **Prevenția terțiară** supraveghează bolnavul operat de N.C.R. și tratat curativ din punct de vedere oncologic, pentru a sesiza la timp o eventuală recidivă.

Neoplasmul colorectal, cea mai frecventă proliferare malignă digestivă, are cea mai bine cunoscută histogeneză. E vorba de un proces complex și îndelungat prin care un polip adenomatos suferă o displazie, care evoluează apoi spre cancer. Polipul adenomatos este deci o leziune preneoplazică apă-

rută, se consideră, cu zece ani înainte de debutul cancerului. Deci N.C.R. polipozic poate fi prevenit prin exereza endoscopică ori chirurgicală a polipilor adenomatoși.

Clasificarea N.C.R. se poate face după mai multe criterii:

a) Criteriile histologice:

- marea majoritate a N.C.R. sunt adenocarcinoame (95%);
- în canalul anal apar și carcinoame epidermoide cu celule scoamatoase (5%).

b) Criteriile topografice țin seama de localizare anatomică a tumorii. Există două maniere de clasificare:

1. în raport cu segmentul topografic: cec, ascendent, unghi hepatic, transvers, unghi splenic, descendent, sigmoid, rect.
2. în raport cu teritoriul vascular al colonului, unde e situată tumora:
 - colon drept/proximal – tributar teritoriului vaselor mezenterice superioare;
 - colon stâng/distal – tributar teritoriului vaselor mezenterice inferioare.

c) Criteriile etiopatogenice au două modalități mai sintetice de clasificare:

1. N.C.R. polipozic și N.C.R. non-polipozic sau
2. N.C.R. non-ereditar și N.C.R. ereditar.

N.C.R. polipozic se întâlnește în 90% din cazuri.

A. Ținând cont de criteriile etiopatogenice, **N.C.R. non-ereditar sau sporadic** apare în 75-80% din observații.

B. **N.C.R. ereditar** reprezintă 20-25% din totalitatea tumorilor maligne de la nivelul colonului și rectului. În această categorie sunt recunoscute următoarele sindroame, în care factorii genetici au un rol major:

1. *Polipoza adenomatoasă familială* (PAF) generată de mutații genetice importante (gena APC). Apare cu o frecvență de sub 1% din totalitatea N.C.R. (7)
2. *Sindromul Lynch* – numit și Sindromul N.C.R. ereditar non-poliplazic (HNPCC), în care mutațiile genetice constitutive apar la nivelul genelor de reparare ale ADN (genele MMR). Apare cu o frecvență de 2-3%.
3. Cazurile cu *aglomerare familială a bolii*, care aparent nu par a avea o legătură cu un sindrom ereditar, apar cu o frecvență de circa 20%. Cauza maladiei o reprezintă factorii genetici cu penetranță redusă (incomplet identificați). E vorba de descendenții de grad I ai unui bolnav cu N.C.R. aparent sporadic, dar la care studiile epidemiologice au arătat că au un risc de a dezvolta un cancer colorectal de 2-4 ori mai mare, mai

ales dacă pacientul cu neoplasm are sub 60 de ani. (1)

O problemă dificilă s-a ivit prin constatarea că N.C.R., după anul 1994, are o tendință de creștere a incidenței cu 2%/an la pacienții tineri (sub 50 de ani). Acest lucru a condus la ideea că strategia de screening a ignorat populația sub 50 de ani.

O reuniune de consens din anul 2010 a modificat strategia de screening în raport cu riscul existent. Astfel, strategiile de screening se adresează la două categorii de populație:

1. Screening adresat persoanelor asimptomatice cu vârsta mai mare sau egală cu 50 de ani, în care metodele de diagnostic urmăresc identificarea sângelui în scaun sau o explorare colonoscopică.
2. Screening în cazul N.C.R. familial, la persoanele sub 50 de ani, cu antecedente familiale oncologice, metoda primară de diagnostic fiind colonoscopia.

Datele epidemiologice au determinat ca problema N.C.R. să devină un obiectiv major al politicilor de sănătate publică, mai ales în țările dezvoltate, dar și în cele în curs de dezvoltare. Îmbătrânirea populației și stilul de viață sunt considerați factori majori în apariția N.C.R.

Dacă neoplasmul digestiv sunt cele mai frecvente cancere pe plan mondial, N.C.R. e cel mai frecvent cancer digestiv. El are o incidență de 950.000 cazuri noi/an, cu o mortalitate de 500.000 cazuri/an.

Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului de la Lyon, Franța (IARC) a arătat că există o tendință de creștere a incidenței N.C.R. pe plan mondial într-o perioadă monitorizată de 20 ani (1983-2002). Creșterea cea mai mare s-a întâlnit în Europa de Est, Asia și America de Sud. În această perioadă în Cehia și Slovacia numărul cazurilor a depășit valoarea cea mai mare înregistrată în SUA. Creșteri spectaculoase ale incidenței N.C.R. s-au înregistrat și în Japonia și China, țări care istoric raportau o frecvență redusă.

Studiile epidemiologice din Japonia au arătat că N.C.R. are o tendință evolutivă regională. Rolul etniei în apariția N.C.R. a fost semnalat în Israel și Singapore. (6)

Se consideră că modificările geografice și temporale ale incidenței N.C.R. s-ar datora adaptării în societate a stilului de viață occidental. Acest lucru ar explica diferențele de incidență ale N.C.R. în diferite zone geografice:

- Franța – incidența N.C.R./100.000 locuitori – 44,6 la sexul masculin și 33,1 la femei;
- Japonia – 40,8/100.000 locuitori la sexul masculin și 25,9 la femei;

- Europa de Est 34/100.000 locuitori
 - Europa de Sud 33 cazuri/100.000 locuitori
- Vârsta medie a bolnavilor cu N.C.R. e de 60-70 de ani. Sexul masculin pare mai frecvent interesat, dar riscul de a dezvolta boala e aproximativ egal între cele două sexe. (7)

Studiile epidemiologice, referitoare la stadiul TNM la primul diagnostic al N.C.R., au arătat că acesta influențează decisiv rezultatele terapiei, prognosticul quo ad vitam și mortalitatea. Semnificative din acest punct de vedere sunt rezultatele înregistrate în SUA, unde datele raportate arată:

- diagnosticul N.C.R. în stadiul localizat – 39%;
- diagnosticul N.C.R. în stadiul regional – 37%;
- diagnosticul N.C.R. în stadiul avansat (cu metastaze) – 19%.

Supraviețuirea globală la cinci ani în SUA, indiferent de stadiul N.C.R. în momentul diagnosticului și localizare, a fost de 65%. Dacă se ia în calcul supraviețuirea la cinci ani a bolnavilor cu N.C.R., diagnosticați în stadiul localizat, aceasta a fost de 91%.

În Uniunea Europeană supraviețuirea globală în N.C.R. e de 53,9%. Cele mai scăzute rate s-au înregistrat în China (32%) și în Europa de est (30%).

Supraviețuirea la cinci ani e în medie pe plan mondial de 50%, mai mare în țările dezvoltate și mai redusă în celelalte. Deși cea mai frecventă malignitate digestivă, N.C.R. are o rată de supraviețuire la cinci ani superioară altor neoplasme.

TABELUL 1. Incidență și mortalitate prin CCR comparativ cu alte cancere digestive pe plan internațional – ASR(W) (GLOBOCAN 2008) (4)

Tip cancer	Incidența			Mortalitate		
	Generală	B	F	Generală	B	F
Esofag	7,0	10,2	4,2	5,8	8,6	3,4
Stomac	14,1	19,8	9,1	10,3	14,2	6,9
Colon și rect	17,3	20,4	14,7	8,2	9,7	7,0
Pancreas	3,9	4,5	3,3	3,7	4,5	3,1
Ficat	10,8	16	6,0	9,9	14,6	5,7
Vezișula biliară	2,0	1,8	2,2	1,5	1,3	1,7

Rata supraviețuirii la cinci ani exprimă un rezultat combinat al eficienței diagnostice în stadii incipiente și al performanței terapiei aplicate. Eficiența diagnosticului precoce este condiționată, la rândul ei, de dotarea tehnică și de profesionalismul cadrelor medicale. Este vorba în ultimă instanță de performanța organizării sistemului de sănătate. Putem afirma că rezultatele cele mai bune în N.C.R. se pot obține prin:

- diagnostic precoce în stadiul localizat al bolii;
- rolul major al colonoscopiei în depistarea și tratarea leziunilor preneoplazice;

- eficiența tratamentului chirurgical;
- performanța terapiei oncologice complementare.

Studiile recente epidemiologice arată că în SUA incidența N.C.R. e în scădere, iar în Europa de vest și în Australia are o tendință de stabilizare. Scăderea incidenței N.C.R. se datorează dezvoltării și extinderii metodelor de prevenție, între care un rol principal îl are colonoscopia. Perfecționarea tehnicilor de diagnostic endoscopic, dintre care menționăm cromoendoscopia, videoendoscopia cu optică de mărire, endoscopia confocală cu laser au îmbunătățit substanțial metodologia diagnostică a leziunilor preneoplazice.

Mortalitatea în N.C.R. înregistrează o tendință de scădere în ultimele două decenii pe plan internațional. Astfel, între 2001-2006, în SUA mortalitatea prin N.C.R. a scăzut constant cu 3,9% pe an la bărbați și cu 3,4% pe an la femei.

Mortalitatea medie variază între 40-60%, fiind mai scăzută în țările dezvoltate și mai mare în celelele.

În România se înregistrează cifre ale incidenței și mortalității în N.C.R. mai mari, comparativ cu media internațională. (8)

TABELUL 2. Incidența CCR comparativ cu alte cancere digestive, în populația generală și pe sexe, în România, comparativ cu statisticile internaționale – ASR(W) (4,5)

Tip cancer	Incidența			Incidența		
	Internațional (4)			România (5)		
	Generală	B	F	Generală	B	F
Esofag	7,0	10,2	4,2	2,0	3,9	0,5
Stomac	14,1	19,8	9,1	10,3	15,9	5,8
Colon și rect	17,3	20,4	14,7	22,8	27,6	19,0
Pancreas	3,9	4,5	3,3	7,5	10,3	5,2
Ficat	10,8	16,0	6,0	5,3	8,1	3,0
Vezișula biliară	2,0	1,8	2,2	1,6	1,7	1,6

La noi în țară se constată în ultimii 53 de ani o creștere progresivă a incidenței și mortalității prin N.C.R., după datele oferite de IARC/OMS. Rata mortalității a crescut la ambele sexe, dar cu predominanță la bărbați. (8) Incidența cea mai mare s-a întâlnit în București și în Transilvania. Boala apare cu precădere la bărbați, raportul fiind B/F de 1,45/1.

BIBLIOGRAFIE

1. Vălean S. – Cancere digestive: epidemiologie și factori de risc, strategii de screening și supraveghere. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hașieganu”, Cluj-Napoca, 2011, pag. 95-105
2. Popescu I. – Tratat de chirurgie, vol. IX, Partea a II-a, Ed. Academiei Române, București, 2009, pag. 226-236
3. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective – World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington, D.C., 2009, pag. 216-251
4. GLOBOCAN, 2008 (IARC), Section of Cancer Information (21/3/2011)

TABELUL 3. Date privitoare la CCR în România, anul 2008 (5)

Parametri CCR evaluați	Valori ASR (W)/100.000 locuitori
Incidența generală	22,8
Mortalitate generală	12,7
Incidență/sex B	27,6
Incidență/sex F	19,0
Mortalitate/sex B	16,7
Mortalitate/sex F	9,7
Indice de fatalitate generală	0,55
Indice de fatalitate/sex B	0,60
Indice de fatalitate/sex F	0,51
Sex ratio B/F	1,45/1

Rata incidenței la 100.000 de locuitori este influențată de compoziția pe categorii de vârstă a populației. Incidența N.C.R. crește odată cu îmbătrânirea populației. Supraviețuirea medie la cinci ani e de circa 45% (40% la bărbați și 49% la femei), mai bună ca cea din alte cancere digestive și mai mare ca supraviețuirea în N.C.R. din arealul Europei de est (30%).

În concluzie, cercetările epidemiologice și de statistică matematică și-au dovedit importanța în studiul N.C.R. Ele au arătat că N.C.R. e cea mai frecventă localizare a bolii neoplazice de la nivelul tubului digestiv. Datorită incidenței mari, N.C.R. a devenit o problemă importantă a politicilor de sănătate publică.

Aceste studii au evidențiat importanța diagnosticului precoce, în stadiul localizat (incipient) al N.C.R., pentru prognosticul, supraviețuirea la distanță și scăderea mortalității.

Rezultatele acestor cercetări au constituit argumentele majore în instituirea strategiilor de prevenție, screening și supraveghere a bolnavilor cu N.C.R., dar și în evaluarea rezultatelor terapiei aplicate.

Lucrare elaborată în cadrul proiectului POSDRU – Titlul proiectului: „Dezvoltarea resurselor umane – doctoranzi și postdoctoranzi – pentru cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”. Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/141531

5. GLOBOCAN, 2008 (IARC), Section of Cancer Information (19/9/2010), County Fast Stat. Romania
6. Center M.M., Jemal A., Smith R.A., Ward E. – Worldwide variations in colorectal cancer, C.A. Cancer J. Clin. 2009; 59:366-78
7. Palade R.Ș. – Manual de chirurgie generală, vol. 2, ed. a II-a, Ed. All, București, 2008, 354-359, 387-390
8. Vălean S., Armean P., Resteman S., Nagy G., Mureșan A., Mircea P.A. – Cancer mortality in Romania, 1955-2004. J. Gastro-intestin. Liver Dis. 208; 17(1):9-14