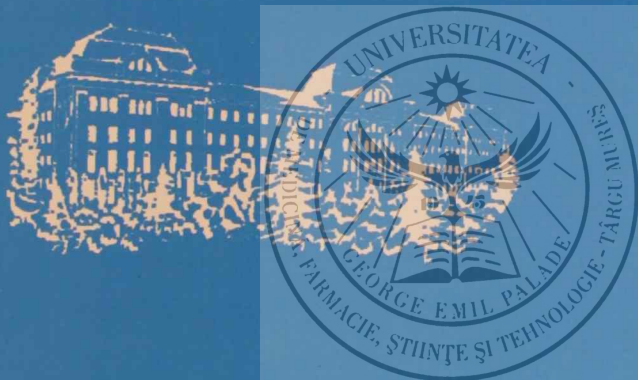


Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Vol. 52

2006

Suppliment 4



Revista de Medicină și Farmacie
Orvosi és Gyógyszerászeti Szemle

Publicație a Universității de Medicină și
Farmacie din Târgu Mureș
University Press

ISSN 1221 - 2229

Adresa

Gh. Marinescu nr. 38, 540729 Tg. Mureș
Tel. (+40) 265 215551, Fax (+40) 265 210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. Dr. Örs Nagy
Conf. Dr. Klara Brânzaniuc
Prorectori

Conf. Dr. Virgil Gliga
Prof. Dr. Sorin Popșor
Prof. Dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. Dr. Gyöngyi Dudutz
Prof. Dr. Galafeon Oltean
Prof. Dr. Deső Kovács
Secretari Științifici

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. Dr. Marius Sabău
Redactor șef

Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. Dr. Francisc Schneider - *Timișoara*
Prof. Dr. Toru Shimizu - *Sendai*
Prof. Dr. Nicole Berger - *Lyon*
Prof. Dr. Benedek György - *Szeged*

Angela Borda
Radu Deac
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Ștefan Hobai
Silvia Imre
Monica Monea Pop
Ioan Muntean
Bela Szabo
Tibor Szilágyi
Camil E. Vari

2006, Vol. 52 Suplimentul 4

Universitatea de Medicină și Farmacie
Tg. Mureș

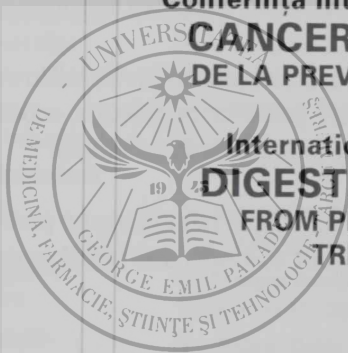
în colaborare cu

Societatea Română de Gastroenterologie
Societatea Română de Endoscopie
Societatea Română de Chirurgie
International Digestive Cancer Alliance

Conferința internațională cu tema:

CANCERUL DIGESTIV
DE LA PREVENȚIE LA TERAPIE

International Conference
DIGESTIVE CANCER
FROM PREVENTION TO
TREATMENT



Târgu Mureș
5-7 octombrie 2006

WELCOME NOTE

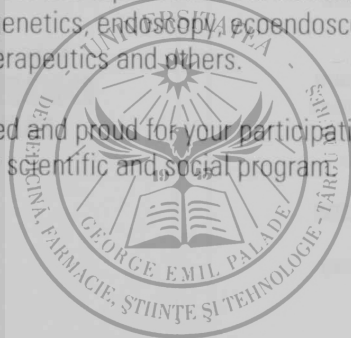
On behalf of the Organizing Committee, I would like to welcome all the participants to the the International Conference " Digestive Cancer from Prevention to Treatment". The Conference is organised by the University of Medicine and Pharmacy Tg-Mures, Romania in cooperation with The Romanian Society of Gastroenterology, The Romanian Society of Endoscopy, The Romanian Society of Surgery and with the contribution of the International Digestive Cancer Alliance.

The Conference is a result of a project DigestiCA, a CEEX competition for increasing the implications of Romania in medical research.

The main purpose of the project DigestiCA is to help the researchers from the field of digestive cancer to joint together to future FP7 projects.

There are 2 courses and topics related to main digestive cancers, including prevention, genetics, endoscopy, ecoendoscopy, therapeutic endoscopy, surgery therapeutics and others.

We are honoured and proud for your participation and we wish everybody to enjoy our scientific and social program.



Simona Bățaga

President of the Organizing Committee

ORGANIZING COMITEE

President:

Simona Bătaga

Secretary:

Georgescu Dan

Török Imola

Members:

Copotoiu Constantin

Nagy Örs

Klara Brânzaniuc

Glîga Virgil

Bud Vasile

Bătagă Tiberiu

Bancu Ligia

Bratu Ana

Csidey Ilona

Dobru Dana

Rediș Rodica

Negovan Anca

Onișor Danusia

Mărginean Oana

Gomotărcean Dana

Toma Felicia

Simona Mocanu

Sârbu Pop-Silvia

Diac Raluca

Nădășan Carmen

Suciu Ramona

Márton Gabriella

Mureșan Adrian

Strat Alexandru

Molnar Călin

Nicolescu Cosmin

Coțovan Adrian

Tudor Adrian

Săracuț Claudiu

Panțârău Adrian

SCIENTIFIC COMMITTEE

Prof. Dr. med. Malfertheiner Peter

(Otto-von-Guericke-Universität

Magdeburg Germany)

Prof. Dr. Regula Jaroslav

(University of Warsaw, Poland)

Dr. Nelis Frits Sophia Ziekenhuis

Zwolle, The Netherlands

Dr. Leja Marcis

(University of Latvia, Digestive

Diseases Centre GASTRO)

Prof. Dr. Copotoiu Constantin

(University of Tg-Mures)

Prof. Dr. Diculescu Mircea

(University of Bucharest)

Prof. Dr. Buruian Mircea

(University of Tg-Mures)

Prof. Dr. Sporea Ioan

(University of Timisoara)

Prof. Dr. Bancu Serban

(University of Tg-Mures)

Prof. Dr. Cijevski Cristina

(University of Iași)

Assoc. Prof. Dr. Bătaga Simona

(University of Tg-Mures)

Assoc. Prof. Dr. Dumitrașcu Dan

(University of Cluj-Napoca)

Assoc. Prof. Dr. Bancu Ligia

(University of Tg-Mures)

Assoc. Prof. Dr. Tanțău Marcel

(University of Cluj-Napoca)

Assoc. Prof. Dr. Goldiș Adrian

(University of Timișoara)

Dr. Berghia Florian

(University of Bucharest)

Dr. Cătălina Mihai

(University of Iași)

Dr. Georgescu Dan

(University of Tg-Mures)

Dr. Iobagiu Silviu

(University of Cluj-Napoca)

Dr. Molnar Calin

(University of Tg-Mures)

Dr. Mureșan Adrian

(University of Tg-Mures)

Dr. Pașcan Ionela

(University of Tg-Mures)

Dr. Popa Daniel

(University of Tg-Mures)

Dr. Seicean Andrada

(University of Cluj-Napoca)

Dr. Strat Alexandru

(University of Tg-Mures)

Dr. Tanțău Alina

(University of Cluj-Napoca)

Dr. Török Imola

(University of Tg-Mures)

Dr. Vălean Simona

(University of Cluj-Napoca)

CUPRINS

GASTRIC CANCER: EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS	6
<i>Marcis Leja</i>	
TRATAMENTUL ONCOLOGIC AL CANCERELOR DE TUB DIGESTIV	11
<i>Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria</i>	
CANCER MORTALITY IN ROMANIA, 1955-2004. DIGESTIVE SITES: ESOPHAGUS, STOMACH, COLON AND RECTUM, PANCREAS, LIVER, GALLBLADDER AND BILIARY TREE	14
<i>Simona Vălean, P. Armean, Georgiana Nagy, P.A. Mircea</i>	
ACTUALITATI ÎN PATOGENEZA CANCERULUI ESOFAGIAN SI A CANCERULUI CARDIAL	15
<i>Simona Bataga, Imola Torok, Dan Georgescu, Anca Negovan, Danusia Onisor</i>	
DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CANCERULUI HEPATIC	19
<i>Ioan Sporea</i>	
ROLUL INFECTIEI CU VIRUSURILE HEPATITICE B SI C ÎN PATOGENEZA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR	23
<i>D. Georgescu, Simona Bataga, Anca Georgescu, Török Imola</i>	
EFFECTUL ALCOOLULUI ASUPRA PATOLOGIEI GASTRICE	27
<i>Dan L. Dumitrascu, Manfred V. Singer</i>	
CROMOENDOSCOPIA: CORELATII ÎNTRE EXAMENUL ENDOSCOPIC SI HISTOLOGICAL AL LEZIUNILOR COLONICE	31
<i>D. Georgescu, Simona Bataga, Ligia Bancu, Török Imola, Danusia Onisor</i>	
ABORDAREA AFECTIUNILOR NEOPLAZICE DIN PUNCTUL DE VEDERE AL PACIENTULUI	35
<i>Sârbu-Pop Silvia, Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Onisor Danusia-Maria, Sârbu-Pop, Ioan-Alexandru, Pop Maria-Magdalena, Boros Sándor</i>	
COLANGIO-PANCREATOGRAMA ENDOSCOPICA RETROGRADA	40
<i>Simona Bataga, Constantin Copotiu, Mircea Buruian</i>	
ECOENDOSCOPIA ÎN FORMATIUNILE PANCREATICE	45
<i>Andrada Seicean</i>	
CANCERUL GASTRIC MECANISME GENETICE SI MOLECULARE	50
<i>I. Pascanu, S. Bataga, C. Muresan, K Csep, A. Laszlo</i>	
CANCERUL BILIOPANCREATIC EPIDEMIOLOGIE, FACTORII DE RISC, DIAGNOSTIC	54
<i>Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria</i>	
CROMOENDOSCOPIA SI ENDOSCOPIA CU MAGNIFICATIE SI APRECIEREA PIT-PATTERNULUI MUCOASEI COLONICE	59
<i>D. Georgescu, Simona Bataga, Ligia Bancu, Török Imola, Danusia Onisor</i>	

PRINCIPII ÎN DIAGNOSTICUL NEOPLASMULUI COLORECTAL.....	64
<i>Silviu Iobagiu</i>	
ASPECTUL ECOGRAFIC SI CONDUITA ÎN DIAGNOSTICUL FORMATIUNILOR HEPATICE ÎNLOCUITOARE DE SPATIU	69
<i>Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria</i>	
METODE ADJUVANTE DE DIAGNOSTIC AL LEZIUNILOR NEOPLAZICE PRECOCE DIGESTIVE CROMOENDOSCOPIA, IMAGINEA ÎN BANDA ÎNGUSTA, MICROENDOSCOPIA, SPECTROSCOPIA OPTICA	73
<i>Simona Bataga, Imola Torok, D Georgescu, Anca Negovan, Danusia Onisor</i>	
STUDIILE EUROHEPYGAST - IMPORTANTA HELICOBACTER PYLORI ÎN APARITIA LEZIUNILOR GASTRICE PREMALIGNE.....	78
<i>Adrian Goldis, Daniela Lazar, Iulia Ratiu, Dan Surducan</i>	
MANAGEMENT DE PROIECT.....	81
<i>Florescu Margareta Stela, Daniela Hincu</i>	
CUI FOLOSESC FONDURILE STRUCTURALE?.....	90
<i>Florian Berghia</i>	
POLITICA DE DESCENTRALIZARE A SERVICIILOR DE SANATATE DIN ROMANIA.....	93
<i>Marius Profiroiu, Margareta Florescu</i>	
RADIO – IMAGING OF COLORECTAL CANCER.....	100
<i>Mircea Buruiian</i>	
CRC SCREENING	104
<i>G.F. Nelis</i>	
BARRETT'S OESOPHAGUS ENDOSCOPIC ASSESSMENT.....	115
<i>Jaroslav Regula</i>	



GASTRIC CANCER: EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS

Marcis Leja

Faculty of Medicine, University of Latvia
Digestive Diseases Centre GASTRO
Riga Eastern hospital
6 Linezera iela
LV1006 Riga
Latvia
e-mail: cei@latnet.lv

Gastric cancer is remaining the second leading cause of mortality worldwide within the group of malignant diseases after the lung cancer, and is accounting for 10% of cancer related deaths or 700 000 annual deaths in absolute figures. Today it is the fourth leading cancer type in incidence (after the lung, breast and colorectal cancers), accounting for 8.6% of all the cancers. Close to a million new gastric cancer cases are diagnosed annually (934 000 cases as reported by the International Agency for the Research on Cancer (IARC) in 2002)^{1,2}.

Significant geographical differences are observed in gastric cancer incidence (See table 1 and 2): the high-incidence areas (ASR in male > 20 per 100 000) are Eastern Asia (China, Japan, Korea), Eastern Europe (Belarus, Baltic States, Ukraine, Russia) and parts of Central and South America (including Chile, Ecuador, Costa Rica). Low gastric cancer incidence areas (ASR in male < 10 per 100 000) are Southern and Eastern Asia (Bangladesh, Indonesia, Thailand), North and East Africa, North America and Oceania. The incidence in female is lower (with the male to female ratio ranging from 1.5 to 3), but proportionally following the incidence trends in male^{1,2}. Altogether 65-70% of the cancer cases are arising in less developed countries.

It is believed that the gastric cancer incidence in Africa is low (so called "African enigma"). Although the

disease is rare in Southern and Eastern Africa, but in Central (Middle) Africa the incidence is not very low, and is similar to many countries in Central Europe, i.e. ASR in male is 13.4, but in female 12.6 per 100 000 (the latter corresponding to the corresponding incidence figure of Eastern Europe). Similarly "Asian enigma" has been described, indicating that not only *H.pylori* infection, but also environmental factors to a great extent contribute to the development of gastric cancer³.

Until recently gastric cancer was the second most common cancer worldwide. In many countries the age standardised incidence and mortality rates have been declining over several last decades. There has been about 15% decrease in gastric cancer incidence (ASR) during the last 15 years period. If this trend is lasting, the age standardized incidence and mortality figures will continue to decrease, but the absolute incidence figures will grow due to the rapidly aging global population. This is going to be the situation also in high incidence countries for gastric cancer, such as Japan⁴. The estimates are showing that by the year 2010 globally there will be around 1.1 million new annual gastric cancer cases, what is 19% increase from the current (rather than 21% what would have been caused by the increased population age)².

The major part of gastric cancers is

adenocarcinomas (90%), remaining being lymphomas (7%) and leiomiomas (3%). In accordance with the traditional Lauren classification adenocarcinomas are differentiated into intestinal and diffuse type. The WHO classification distinguishes tubular, papillary, mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinoma⁵.

incidence for antral and proximal cancers (including cancers of esophago-gastric junction) in Europe⁶. Among the possible reasons for this change are the declining *H.pylori* infection prevalence in the West-European countries and an increased reflux disease.

About 80% of the gastric cancers are diagnosed between 60 and 80 years, but in high-incidence areas a significant proportion of the cancers are diagnosed at an earlier age. The disease is extremely rare below the age of 30. Diffuse type of gastric cancer is typically occurring at a younger age; additionally the proportion of affected female is higher. Based upon the analysis of female and male proportion data from 18 cancer registries worldwide over a period of time P.Sipponen and P.Correa⁷ have come up with a hypothesis that gastric cancers in female are developing with 10-15 years delay if compared to male; and possibly this delay could be caused by the estrogens protecting women against gastric cancer.

There are socioeconomic, environmental as well as host risk factors linked to the development of gastric cancer. Low socio-economic status and malnutrition are linked to the cancer. The key nutritional factors are including complex carbohydrate rich diet, salted and pickled food, dried fish, cooking oil, as well as dietary nitrites, nitrates and nitrosamines. Other factors that could be modifying gastric cancer incidence are smoking, drinking habits, and inverse association to green tea consumption.

H.pylori has been identified Class I carcinogen by the WHO, and is increasing the relative risk for the non-cardia gastric cancer at least six-fold. Different studies are indicating the relative risk increase caused by the bacteria in the range from 4 to 20, but even the latter could be a substantial underestimate because of the loss of *H.pylori* in the late stages of gastric mucosal atrophy preceding cancer.

The decrease in gastric cancer incidence is considered to be mainly connected to improvements in preservation and storage of foods (reduced salt use for preservation), increased fruit and vegetable consumption, and declining *H.pylori* infection prevalence. Significantly decreased childhood *H.pylori* prevalence is reported from countries with high incidence of gastric cancer; this could be connected to reduced transmission of the infection in early childhood, improved hygiene and reduced crowding.

Number of *H.pylori* virulence factors and host factors contribute to the development of gastric cancer. *H.pylori* *cag* pathogenicity island is the best correlated to gastric cancer bacterial factor. Strong Th1 immune response to *H.pylori* and genetic polymorphisms in cytokine genes (increased IL-1 β , TNF- α , low IL-10) are found to be the most important host factors in gastric cancer pathogenesis. Combination of a number of host factor (IL-1 β , IL-1RN, TNF- α , IL-10) single nucleotide polymorphisms may result in 27-fold gastric cancer risk increase, while the combination of these to bacterial virulence factors in up to 87-fold risk increase⁸. At the same time not all of the available data support the concept of genetic polymorphisms in inflammatory cytokine genes as an important determinant of gastric cancer susceptibility. Number of recent studies has demonstrated inconclusive evidence regarding the potential role of IL-1 β polymorphism reporting both positive

and negative associations⁹.

A model of gastric carcinogenesis, widely accepted and known as "Correa cascade" has been proposed by P. Correa close to two decades ago¹⁰. Following this model of pathogenesis number of sequential pre-cancerous lesions including gastritis, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia are observed in the progress of gastric cancer development from a normal mucosa. Later research on the carcinogenicity of *H.pylori* as well as on the precancerous conditions has allowed further differentiation of these factors, including typing of intestinal metaplasia (type I, II and III) and dysplasia (high and low grade; currently classified as intraepithelial neoplasia). fold increase in patients with severe antrum atrophy, but up to 90-fold increase, when either corpus or antrum have severe atrophy¹¹. The atrophy of the gastric mucosa is remaining as one of main indications for *H.pylori* eradication in the recent guidelines¹².

The recently published large study from Japan¹³ has demonstrated correlation between the decrease of serum pepsinogen levels (pepsinogen I and pepsinogen/II ratio) and the incidence of gastric cancer.

Complex of biomarkers (GastroPanel), including pepsinogen I (for corpus atrophy), pepsinogen I / II ratio (for corpus atrophy), gastrin-17 (for antral atrophy) and *H.pylori* IgG type antibodies, has been suggested for non-invasive detection of gastric atrophy¹¹, and studied extensively during the last years. The potential role of biomarker testing is the early detection of gastric mucosal atrophy for selecting the group of individuals for *H.pylori* eradication; but the possibility to decrease the mortality from gastric cancer with such approach yet has to be proven in prospective randomized population studies.

During the recent years the Correa

model for gastric carcinogenesis has been challenged. The evidence behind intestinal metaplasia as a pre-cancerous lesion is limited, in particular there is lack of evidence of type I and type II intestinal metaplasia role in gastric cancer development.

Based upon the available evidence and personal experience A.Meining with co-authors¹⁴ consider the presence or absence of intestinal metaplasia to be a sampling issue due to the patchy distribution of this condition; intestinal metaplasia might be occurring independently from atrophy of the gastric glands, and therefore should be considered more as para-cancerous rather than pre-cancerous condition. Corpus-predominant gastritis is considered the risk gastritis of the carcinoma phenotype by the group.

A new hypothesis of gastric cancer origin has been recently proposed based on the work of T.C Wang group. J.Houghton with colleagues⁸ have conducted investigations in mice, the results of which were suggesting that bone-marrow derived cells can populate gastric mucosa and contribute over time to development of metaplasia, dysplasia, and cancer. The investigators have been using a special strain (C57BL/6) of mice and *H.felis* infection, an established experimental model of *H.pylori* infection related gastric cancer in humans. After irradiation to destroy the natural bone-marrow-derived cells, these mice were transplanted with bone marrow from transgenic mice expressing easily detectable markers. Bone-marrow derived cells have a reparative function, and may be recruited to areas of inflammation or injury. In this experiment the researchers found the marked bone-marrow cells migrating into the stomach lining, presumably to repair the damage caused by *H.felis*. In 20 weeks the cells were found to be differentiated into cells with the characteristics of gastric

epithelial cells, and an increased number and severity of epithelial dysplasia was observed in these mice over the time. The histological features of the epithelial cells, including elongation and branching, crowding and distortion of gland structures, presence of hyperchromatic nuclei, pronounced cellular and nuclear atypia and loss of polarity suggested an inherent vulnerability of donor originated bone-marrow cell vulnerability to malignant progression.

The concept that epithelial cancer can arise from bone-marrow derived cells greatly alters the current understanding of gastric cancer development; at the same time this *H.felis* induced gastric

cancer model in mice cannot readily be transformed to *H.pylori* caused gastric cancer in humans.

Therefore the current understanding on gastric cancer pathogenesis is retaining the role of multiple factors, including of social, environmental and host origin. Non-invasive detection of the atrophy of the gastric mucosa is remaining a challenging approach for the identification of the group at increased risk, but the benefit of *H.pylori* eradication in patients with atrophy of the gastric mucosa in preventing gastric cancer yet has to be proven in large scale epidemiological studies.

Table 1. Gastric cancer regional incidence (ASR per 100 000) worldwide (source: GLOBOCAN 2002)

	INCIDENCE	
	MALE (ASR)	FEMALE (ASR)
World	22.0	10.3
Western Europe	12.8	6.6
Northern Europe	12.4	5.9
Eastern Europe	29.6	12.8
Southern Europe	18.0	8.7
North America	7.4	3.4
Central America	15.2	10.8
South America	24.2	12.2
Eastern Asia	46.1	20.6
South-Eastern Asia	8.5	4.5
Western Asia	11.6	6.4
Middle Africa	13.4	12.6
Southern Africa	8.2	3.7
Western Africa	3.4	3.6

Table 2. Gastric cancer incidence and mortality (ASR per 100 000) in the high-incidence (>20 ASR in male per 100 000) European countries if compared to the highest incidence areas worldwide (source: GLOBOCAN 2002)

	INCIDENCE		MORTALITY	
	MALE (ASR)	FEMALE (ASR)	MALE (ASR)	FEMALE (ASR)
<i>Korea</i>	69.6	26.8	37.1	15.0
<i>Japan</i>	62.1	26.1	28.7	12.7
<i>China</i>	41.4	19.2	32.7	15.1
<i>Belarus</i>	41.9	16.9	33.0	13.4
<i>Russia</i>	36.7	15.8	31.8	13.5
<i>Ukraine</i>	30.2	12.6	25.2	10.0
<i>Estonia</i>	30.5	15.1	24.1	11.4
<i>Macedonia</i>	28.5	12.2	20.3	8.7
<i>Portugal</i>	27.6	13.6	20.3	10.1
<i>Lithuania</i>	25.8	13.0	22.4	9.7
<i>Latvia</i>	24.6	11.1	22.2	10.4
<i>Croatia</i>	23.5	10.6	19.4	8.0
<i>Moldova</i>	20.9	8.9	17.8	7.1
<i>Slovakia</i>	20.7	7.8	16.6	6.4
<i>Poland</i>	20.7	7.8	16.6	6.2
<i>Hungary</i>	20.5	9.5	18.2	8.5
<i>Slovenia</i>	20.4	8.9	17.0	8.2
<i>Romania</i>	17.6	6.8	17.0	6.6

Reference List

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
3. Miwa H, Go MF, Sato N. H. pylori and gastric cancer: the Asian enigma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1196-12.
4. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J.* 2005;81:419-24.
5. Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of the Digestive System. Pathology & Genetics. Lyon: IARC Press; 2000.
6. Keighley MR. Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 3:7-30.
7. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer.* 2002;5:213-9.
8. Houghton J, Wang TC. Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:1567-78.
9. Starzynska T, Malfertheiner P. Helicobacter and digestive malignancies. *Helicobacter.* 2006;11 Suppl 1:32-5.
10. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48:3554-3560.
11. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab.* 2002;48:505-15.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection - Summary of the Maastricht-3 consensus report. *Business Briefing: European Gastroenterology Review* 2005. 2005; 1-4.
13. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut.* 2005;54. 54:764-8, 764-8.
14. Meining A, Morgner A, Miehke S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:983-98.

TRATAMENTUL ONCOLOGIC AL CANCERELOR DE TUB DIGESTIV

Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria

Clinica Medicala I, compartimentul de Gastroenterologie, UMF Tg Mures

Gastric cancer is one of the most frequent cancers and it represents 10% of the new diagnosed cancers. Colorectal cancer is the second incriminated neoplastic disease in mortality in Europe. Early diagnosis of digestive cancers still remains a desideratum.

Even if the surgical treatment represents the main therapeutic method in digestive oncology, chemotherapy is more and more frequently included in the multimodal treatments. It is well known that chemotherapy alone is not curative at patients with metastatic disease. The response rates are between 15-40%. Recently, the newer cytostatics like Camptotecin, Oxaliplatin or biological molecules have proved their efficacy especially in digestive cancers initially considered chimioresistant.

Cancerul esofagian

Cancerul operabil:

- Chimioterapie neoadjuvantă:

Chirurgia este precedată de 2 cure de 5FU (5 fluoro-uracil) continuat cu cisplatin

- Radiochimioterapie:

Asocierea la radioterapie a 2 cicluri 5FU-cisplatin și în cazul răspunsului favorabil administrarea suplimentară a 2 cicluri de 5FU-CDDP sau 4 cicluri de LV5FU2-CDDP.

Cancerul inoperabil:

Sepropuneradioterapiesauchimioterapie

- Folfox 4 (LV5FU2+oxaliplatin), cu excepția situației în care există o fistulă traheobronșică, caz în care se montează o proteză esofagiană.

Cancerul metastatic:

Chimioterapicele utilizate sunt 5FU-cisplatin sau LV5FU2-cisplatin. În caz de eșec, fie datorită progresiei tumorii, fie datorită toxicității medicamentoase, se poate utiliza ca primă linie (fără a exista o opțiune unanim acceptată), Folfox 4, mitomicină C-irinotecan, vinorelbine, vinorelbine-cisplatin, carboplatin-paclitaxel, iar ca a doua linie: LV5FU-irinotecan.(1,5)

Adenocarcinomul cardiaci

Cancere rezecabile-pacienți operabili

- Localizare predominant gastrică: radiochimioterapie postoperatorie 5 cure Fufol (5 FU+acid folinic) sau 9 cure de LV5FU2; opțional-3 cure de chimioterapie preoperatorie+ 3 cure de chimioterapie postoperatorie prin ECF (pirubicin+cisplatin+5 fluoro-uracil continuu).

- Localizare predominant esofagiană: chimioterapie neoadjuvantă cu 2 cure de 5FU continuu și cisplatin în stadiile II A și II B, în stadiu III asociat radioterapiei 2 cicluri 5FU+cisplatin iar în caz de răspuns favorabil se administrează încă 2 cicluri suplimentare de 5FU-CDDP sau 4 cicluri LV5FU2-CDDP.

Cancere locale avansate, nonrezecabile la o primă intervenție-pacienți operabili
Chimioterapie cu 5FU-CDDP, LV5FU2-CDDP, ECF (epirubicin+cisplatin+5 fluoro-uracil continuu) sau chimioterapie asociată radioterapiei, urmate în caz de răspuns favorabil de reintervenție-second look.

Adenocarcinomul gastric

Cancere rezecabile cu adenopatii sau cu atingerea seroasă

Radiochimioterapie postoperatorie: 5 curenți Fufol (5 FU+acid folinic) sau 9 curenți de LV5FU2; optional-3 curenți de chimioterapie preoperatorie+ 3 curenți de chimioterapie postoperatorie prin ECF (epirubicin+cisplatin+5 fluoro-uracil continuu).

Pacienți operabili fără metastaze nonrezecabile

Chimioterapie LV5FU2-CDDP sau ECF sau chimioterapie asociată radioterapiei, apoi reintervenție second look în caz de răspuns favorabil.

Cancere cu rezecție incompletă

Eventual radio-chimioterapie postoperatorie după curățarea rezidurilor tumorale.

Cancere metastatice:

Chimioterapie ECF (epirubicin+cisplatin+5 fluoro-uracil continuu) sau 5FU-cisplatin sau asociere 5FU+acid folinic+etoposid sau LV5FU2-cisplatin.

Cancere metastatice care progresează în prima linie de chimioterapie

• Dacă progresează sub LC5FU2-cisplatin irinotecan+LV5FU2 sau epirubicin+docetaxel sau continuu mitomicina3 ori LV5FU2-mitomicina C.

• Dacă progresează sub ECF (epirubicin+cisplatin+5 fluoro-uracil continuu): irinotecan+LV5FU2 sau 5FU continuu-mitomicina C sau LV5FU2-mitomicina

cazul limfoamelor intestinale fie folosirea citarabinei fie cura CHOP.(3,5)

Cancerul colo-rectal metastatic

Metastaze hepatice rezecabile

Chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă, protocoalele folosite fiind: LV5FU2, Folfex 4 (LV5FU2+oxaliplatin), Folfiri(Irinotecan+5FU+Acid folinic).

Metastaze extrahepatice rezecabile

Chimioterapie postoperatorie adjuvantă cu LV5FU2 timp de 6 luni sau chimioterapie intraperitoneală.

Metastaze non-rezecabile

Chimioterapie sistemică cu scopul de a întârzia apariția simptomelor, de a ameliora calitatea vieții și de a crește durata supraviețuirii.

Schemele utilizate sunt:5FU+acid folinic, raltitrexed, raltitrexed+5FU sau acid folinic, irinotecan, capecitabina, cetuximab+irinotecan, bevacizumab+5FU+acid folinic.

Cancere nerezecabile după o primă intervenție chirurgicală

Chimioterapie Folfex 4 sau 6(LV5FU2+oxaliplatin) sau Folfiri(Irinotecan+5FU+Acid folinic) sau Irifur2(LV5FU2+Irinotecan) și în caz de răspuns reintervenție second-look.

Cancere cu rezecție incompletă

Chimioterapie postoperatorie cu Folfex 4 timp de 4-6 luni asociată sau nu radioterapiei externe.(1,2,5)

Adenocarcinomul de pancreas

Tumora rezecabilă nonmetastatică, rezecție R0

Chimioterapie post intervenție chirurgicală cu 5FU și acid folinic timp de 6 luni.

Tumora rezecabilă nonmetastatică, rezecție R1 sau R2

Chimioterapie post intervenție chirurgicală cu 5FU și acid folinic timp de 6 luni sau gemcitabina.

Tumora nonrezecabilă, nonmetastatică

Carcinomatoza peritoneală

Chimioterapie intraperitoneală.(1,3,5)

Limfoame maligne primare digestive
MALT

În cazul limfoamelor MALT transformate în limfom cu celula mare sau difuz cu celula mare cu grad înalt de malignitate chimioterapie CHOP(ciclofosfamidă + adriamicină + vincristină +prednison). În

Chimioterapie cu 5FU sau cisplatin sau 5FU-cisplatin iar în caz de raspuns reevaluare second look. În caz de durere pancreatică necontrolată prin tratamente

antialgice chimioterapie cu gemcitabina.
Tumora metastatică
Chimioterapie cu gemcitabina.(4,5)

Bibliografie

1. Alberts RS, Goldberg RM: Gastrointestinal tract cancers, In: Casciato DA (ed). Manual of clinical oncology, , 5th Edition, Lippincot, Williams&Wilkins, Philadelphia 2004:185-195.
2. Badulescu FI, Adriana Badulescu, Schenker M.: Concepte actuale si perspective în chimioterapia cancerului colonului în Gastroenterologie si hepatologie-actualități 2003, Editura Medicala, Bucuresti 2003: 316-339.
3. Benson AL.: Carcinomas of the gastro-intestinal tract, In: Handbook of cancer chemotherapy, Lippincot, Williams&Wilkins, Philadelphia 2003:231-293.
4. Drebin JA: Carcinoma of the pancreas in Clinical Oncology, Elsevier Churchill Livingstone 2004: 2015-1034
5. Mircea Diculescu, Adina Croitoru, Adriana Teiusanu: Chimioterapia cancerelor digestive în Gastroenterologie- revista pentru educație medicală continuă, Vol. 4, 2005: 100-105.



CANCER MORTALITY IN ROMANIA, 1955-2004. DIGESTIVE SITES: ESOPHAGUS, STOMACH, COLON AND RECTUM, PANCREAS, LIVER, GALLBLADDER AND BILIARY TREE

Authors: Simona Vălean, *P. Armean, Georgiana Nagy, P.A. Mircea,

Medical Clinic I, University "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; *Faculty of
Medecine and Pharmacy, University Oradea

Background and aim: In most western European countries and in USA total cancer mortality was, for the first time, moderately downwards in the early 1990s. Cancer mortality was still upwards in a few southern and eastern European countries, where total cancer mortality rates in middle-aged males are now the highest ever registered in Europe. Our study presents a synthesis of data regarding the mortality rates from six digestive cancers, for a period

covering 50 years, in our country.

Methods: Mortality data/100 000 population, general and/or per sex, concerning gastric cancer (GC), colorectal cancer (CR), esophageal cancer (EC), pancreatic cancer (PC), liver cancer (LC) and gallbladder and biliary tree cancer (GBC) were identified from the statistics of the Ministry of Health (Bucharest, Romania) and of IARC/OMS (Lyon, France).

Results:

Table I. Mortality rates/100 000, general and/or per sex, from digestive cancers, 1955-2004

Year	Esophagus	Stomach	Colon and rectum	Pancreas	Liver	Gallbladder - biliary tree
1955-59	2.03/0.62	33/14/18.77	4.65/4.57			
1960-64	1.86/0.58	37.26/20.29	6.10/6.02			
1965-69	1.96/0.51	32.61/16.32	8.61/5.55			
1970-74	1.75/0.56	30.06/13.92	6.59/6.20			
1975-79	1.65/0.52	27.65/12.56	7.45/6.46			
1980-84	1.56/0.43	22.36/9.39	8.65/6.84	5.50/2.92	1.77/0.83	
1985-89	1.7/0.4	19.40/7.70	9.60/7.30	6.0/3.1	2.01/1.0	
1990-92	1.8/0.4	17.70/7.0	10.10/7.40	6.4/3.2	3.3/1.5	
1990-94	2.04/0.41	17.39	13..06	6.61/3.31	4.34/1.99	1.26
1995	3.4/0.7	17.49	14.09	10.4/5.5	12.0/5.6	1.46
2000	2.25	17.42	16.43	8.91	9.44	1.83
2004	2.57	18.42	19.72	10.71	10.68	2.45

Liver cancer, including cholangiocarcinoma of the intrahepatic bile ducts

Conclusion: The opposite trends recorded over 50 years, between GC mortality rates, that decreased, and the mortality

rates from EC, CR, PC, LC and GBC, that increased, can be considered a strong argument in favor of a real phenomenon, and not only as a consequence of an improved diagnostic technology.

ACTUALITATI ÎN PATOGENEZA CANCERULUI ESOFAGIAN SI A CANCERULUI CARDIAL

Simona Bataga, Imola Torok, Dan Georgescu, Anca Negovan, Danusia Onisor

Universitatea de Medicina si Farmacie Tg-Mures, Comp.Gastroenterologie I

Abstract

Gastric cancer remains the world's third most common malignancy. There have been marked changes in the incidence of cancer at different anatomical subsites of the stomach. Adenocarcinoma of the cardia region of the stomach and adjacent gastro-esophageal junction has increased in incidence over the past 25 years and at a rate which exceeds that of any other cancer. In contrast, adenocarcinoma of the more distal stomach (non-cardia cancer) has been progressively falling in incidence for at least the last 50 years. The pathogenesis of cardia cancer is not very well known yet. Some factors are: dietary nitrate, obesity, reflux disease and Barrett's esophagus, short segment reflux. It seems that *Helicobacter pylori* has not an important role.

Cancerul gastric cardinal recunoaste o crestere dramatica a incidentei în Europa de Vest si Statele Unite, în ultimele doua decade, aproximativ de 8 ori. Se pare ca este cancerul cu cea mai mare crestere în ultimii ani.(1)

Epiteliul regiunii cardiale gastrice si a jonctiunii gastro-esofagiene se remarca prin incidenta crescuta a metaplaziei si a adenocarcinoamelor. Identificarea exacta a patogenitatii cancerului localizat în aceasta regiune este un deziderat.

Cancerul cardiei si al jonctiunii gastro-esofagiene difera de cancerul gastric distal prin fenotipul fiziologic. Cancerele gastrice distale se dezvoltă la pacienti cu istoric de infectie HP, gastrita atrofica si hipoclorhidrie. HP are un profound impact pe mucoasa gastrica si pe

functia gastrica (gastrina, somatostatin si secretie acida).

La nivelul esofagului se descriu doua tipuri histologice de cancer : cancerul scuamos si adenocarcinomul. Cancerul scuamos reprezinta circa 90% din totalul cancereloresofagiene.Întariledezvoltate, incidenta cancerului scuamos a scazut, iar adenocarcinoamele au o crestere dramatica. În Statele unite, de exemplu, adenocarcinoamele au crescut cu peste 600% în ultimele decenii, devenind tipul histologic de cancer esofagian cu cea mai mare incidenta din 1990.(2)

La nivelul stomacului adenocarcinomul este de asemenea forma histologica cea mai frecventa. Din anii 1970 incidenta cancerului cardinal, cancerul gastric proximal a crescut mult, în timp ce cancerul gastric non-cardial a scazut.

Cancerul cardinal apare mai frecvent la pacienti cu functie secretorie gastrica normala si fara istoric de infectie cu HP. Conform clasificarii WHO/IARC pentru adenocarcinoamele jonctiunii gastro-esofagiene se folosesc urmatoarele definitii:

- adenocarcinoame ale jonctiunii gastro-esofagiene: când tumora trece peste jonctiunea gastro-esofagiana, indiferent de locul de emergenta al tumorii
- adenocarcinoame gastrice cardiale: când tumora este în întregime sub jonctiunea gastro-esofagiana, centrata la 2 cm distal de jonctiune
- adenocarcinoame ale esofagului: când tumora este în totalitate deasupra jonctiunii gastro-esofagiene.

Cardia reprezintă o regiune relativ mică a stomacului, cu o suprafață de numai 5-10% din întregul stomac. Suprafața mică a cardiei face ca incidența cancerului la acest nivel exprimată pe unitate de suprafață să fie extrem de mare. Studii recente au demonstrat faptul că mai afectată este partea dreaptă a cardiei (3).

Joncțiunea gastroesofagiană (JGE) este linia la care esofagul se termină și începe stomacul. Adenocarcinoamele JGE sunt cancerurile care trec peste această linie. Se pare că adenocarcinoamele stomacului proximal și esofagului distal au aceiași factori etiopatogenetici.

Factori de risc

1. Dieta și Nutritia

Datele epidemiologice arată că fructele și legumele sunt un factor de protecție împotriva adenocarcinoamelor cardiale și esofagiene.

Studii recente sugerează rolul nitratilor alimentari (NO_3^-), care se găsesc mai ales în legumele verzi în patogenizarea cancerogenei JGE. Nitratul ingerat este absorbit în glandele salivare și secretat în gura unde bacteriile de pe limba reduc nitratul la nitriti. (NO_2^-) Nitritul este înghițit și întâlnește acidul gastric la nivelul joncțiunii gastro-esofagiene. Din unirea acestor produse rezultă o serie de produși nitrozați și apare și oxidul nitric (NO). Concentrații mari de oxid nitric pot fi genotoxice și potențial cancerogenetice (4).

De ani de zile compusii Nitrozo au fost utilizați pentru a induce cancer esofagian și gastric la animale de laborator (5).

În afara nitratilor alimentari, la acest nivel concentrația de nitrați este crescută și din nitratii endogeni, fiind locul unde saliva și bolul alimentar întâlnește acidul gastric. La nivelul joncțiunii eso-gastrice s-au determinat concentrații mari ale compusilor nitrozo și ale oxidului nitric (6,7).

2. Alcoolul și fumatul

Există o strânsă corelație între fumat, consumul de alcool și cancerul esofagian scuamos. În patogenizarea cancerului cardial se pare că acești factori nu sunt implicați.

3. Obezitatea

Studii recente indică faptul că obezitatea (definită prin Indexul de masă corporală 30) este un factor de risc major al adenocarcinomului cardial. Riscul la pacienții obezi este de 3 până la 7 ori mai mare decât la cei cu greutate normală. Un studiu suedez indică la pacienții obezi un risc de 7,6 ori de a dezvolta adenocarcinom esofagian și de 2,3 ori pentru cancerul cardiei. Mecanismul prin care obezitatea predispune este probabil prin favorizarea bolii de reflux gastro-esofagian.

4. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

Un factor major de risc pentru adenocarcinomul esofagian este BRGE și consecința acesteia, esofagul Barrett. În esofagul Barrett epiteliul scuamos esofagian este înlocuit de epiteliul de metaplazie intestinală. (8)

Datele despre implicarea esofagului Barrett în patogenizarea adenocarcinomului esofagian sunt relevante, dar cele cu privire la implicarea în etiologia cancerului cardial sunt contradictorii (9).

Unii autori au determinat inflamația cardiei "cardita" în asocieră cu BRGE la 47% până la 96% din pacienți. Cardita cronică poate evolua spre metaplazie intestinală și cancer. Alți autori nu au găsit nici o corelație între BRGE, cardita și metaplazie intestinală.

Modificarea epiteliului cardiei cu celule metaplaziate intestinal predispune la displazie și cancer.

Studii recente au demonstrat că partea cea mai distală a esofagului este expusă la reflux acid, chiar și la pacienții la care nu se evidențiază boala de reflux gastro-esofagian. Regiunea proximală a cardiei rămâne intens acidă în perioada postprandială. Această zonă de aciditate

poate traversa jonctiunea gastro-esofagiana și se poate extinde 1-2cm în esofagul distal (8).

Acest scurt segment de reflux "short segment reflux" poate explica incidenta metaplaziei și neoplaziei la jonctiunea gastro-esofagiana.

5. *Helicobacter pylori*

Dacă rolul HP în determinarea cancerului gastric non-cardial este cert, în etiopatogeneza cancerului cardiac datele nu sunt suficiente. Virulenta bacteriei este legată de tulpinile CagA pozitive. HP poate cauza cardita, dar datele actuale sugerează o relație inversă între HP și dezvoltarea cancerului cardiac. Mecanismul sugerat este următor: HP cauzează o pangastrită severă care duce la scăderea secreției gastrice acide, protejând de BRGE. Se consideră că BRGE este un factor de risc mai important în patogeneza cancerului cardiac decât HP.(10,11)

În populația vestică, HP induce o gastrită predominant antrală, în care secreția gastrică este crescută. Gastrita antrală este fenotipul obișnuit în BRGE la pacienții care prezintă infecția concomitentă cu HP(12).

Profesorul Kenneth McColl clasifică cancerul cardiac în:

- Cancer cardiac de tip A în care este implicat HP, care are o incidență mică și o patogeneză ca și a cancerului gastric non-cardial
- Cancer de tip B în care nu este implicat HP, apare pe un stomac sanatos, cu secreție normală și care reprezintă marea majoritate a acestor neoplazii(13).

Concluzii

- Cancerul gastric se poate clasifica în cancer gastric non-cardial sau distal și cancer gastric cardiac sau proximal, entități distincte din punct de vedere al etiopatogenezei, evoluției și tratamentului
- Incidența cancerului gastric distal este în scădere, în timp ce cancerul gastric cardiac este în creștere dramatică în țările dezvoltate.
- La baza etiopatogenezei cancerului gastric non-cardial stă infecția cu *Helicobacter pylori* prin filiație: gastrită atrofică-displazie. Rolul metaplaziei intestinale este controversat.
- Etiopatogeneza cancerului gastric cardiac se pare că nu este legată de HP, nu se cunoaște exact, dar sunt implicate două teorii: efectul nitratilor și derivatilor acestora, segmentul scurt de reflux al esofagului, inflamația cardiacă.

Bibliografie

1. Sarbia M, Oesophageal cancer and cancer of the cardia: epidemiology, diversity and pathogenesis. In Update in Gastroenterology 2005, John Libbey Eurotext, 2005:27-33
2. Leja M, Gastric cancer epidemiology, diversity and pathogenesis. In Update in Gastroenterology 2005, John Libbey Eurotext, 2005:63-69
3. Derakhshan M H, Yazdanbod A, R Sadjadi A, Shokoohi B, McColl K E L, Malekzadeh R High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran Gut 2004;53:1262-1266 5.
4. Iijima K, Fyfe V, McColl KEL. Studies of nitric oxide generation from salivary nitrite in human gastric juice. Scand J Gastroenterol 2003;38:24652
5. Tatematsu M, Furihata C, Katsuyama T, et al. Independent induction of intestinal metaplasia and gastric cancer in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Res 1983;43:133541

6. McColl K E L. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction Gut 2005;54:1-3
7. Suzuki H, Iijima K, Scobie G, Fyfe V , McColl K E L. Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux Gut 2005;54:1527-1535;
8. Fléjou J-F.Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer Gut 2005;54:i16-i12
9. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl K E L. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux Gut 2004;53:168-173
10. Houghton J, Wang TC. Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. Gastroenterology 2005; 128: 1567-78.
11. McColl K E L Screening for early gastric cancer Gut 2005;54:740-742
12. Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between Helicobacter pylori, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia Gut 2005;54:113-120
13. Uemura N , Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:7849 13.



DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CANCERULUI HEPATIC

Prof. Dr. Ioan Sporea, Clinica de Gastroenterologie

Universitatea de Medicina si Farmacie Timisoara

Abstract

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with liver cirrhosis is estimated approximately 2-8% per year. Screening programs of patients with cirrhosis can assess early detection of HCC. The patients with liver cirrhosis must be screened every 6-12 months with an ultrasonographic liver examination (US) and a measurement of serum alpha-1-fetoprotein level (AFP being no longer a standard screening method). The new nodules found in the cirrhotic liver are investigated by a triphasic CT or MRI with gadolinium for the evaluation of the arterial flow and for "washout pattern" in the portal phase. For typical imagistic appearance the nodule, biopsy is not necessary. The most important thing to remark is that the team to perform the screening and evaluation must be specially trained and have experience in this field.

Una din complicatiile cele mai redutabile ale cirozei hepatice o reprezinta hepatocarcinomul (HCC). La pacientii cu ciroza hepatica de etiologie virala C, incidenta HCC-ului este de 2-8% pe an (1,2,3). La pacientii cu ciroza hepatica virusala B, incidenta HCC-ului este de aproximativ 2,5% pe an (4). Prognosticul acestor hepatocarcinoame depinde de precocitatea diagnosticului, deoarece tumorile de mici dimensiuni pot fi tratate pe cale chirurgicala sau prin diverse proceduri percutane (alcoolizare sau ablatie prin radiofrecventa).

De aici rezida toate eforturile de a descoperi aceste tumori hepatice cât mai precoce, de obicei înainte de aparitia simptomelor si mai ales a complicatiilor

(metastazare, diseminare loco-regionala, aparitia trombozei portale maligne). Hepatocarcinomul detectat dupa aparitia simptomelor clinice are un prognostic infaust (supravietuire la 5 ani între 0 si 10%)(5).

Metoda cea mai utila pentru descoperirea cancerului hepatic de mici dimensiuni o reprezinta screeningul pacientilor cu risc. Având în vedere ca cel puțin în Europa, HCC-ul apare aproape exclusiv pe fondul unei ciroze hepatice (6,7), acesti pacienti vor fi selectionati pentru screeningul cancerului hepatic.

O buna parte a acestei lucrari o vom dedica screeningului cancerului hepatic la pacientii cu ciroza hepatica. O prima întrebare care se pune pentru toate programele de screening este daca acesteaameliorezasupravietuireasicare este costul unui program de screening. Screeningul HCC-ului la pacientii cirofici desi larg raspândit peste tot în lume, nu a reusit sa-si dovedeasca evident beneficiile. Recent, un studiu controlat randomizat a demonstrat beneficiul supravegherii prin ultrasonografie si alfa-fetoproteina la un interval de 6 luni, fata de lipsa supravegherii, la pacientii infectati cu virus B (8). Acest studiu efectuat în China, pe un lot de 18816 pacienti, demonstreaza o reducere a mortalitatii prin HCC la lotul supravegheat cu 37% fata de lotul fara supraveghere.

Ghidul practic al AASLD (Asociatia Americana de Studiu a Ficatului) cu privire la managementul carcinomului hepatocelular (9), elaborat în anul 2005, defineste categoriile de pacienti cu risc si care trebuie supravegheati pentru eventuala aparitie a HCC-ului. Aceste

categorii sunt:

- ciroza hepatică B; portajul viral B (mai ales cu nivel viremic ridicat);
- hepatita cronică virală C și ciroza de aceeași etiologie;
- ciroza alcoolică;
- hemocromatoză genetică;
- v ciroza biliară primitivă.

Există o diferență privind riscul de HCC la aceste categorii de pacienți, cel mai mare risc parând a fi ciroza hepatică virală C (cu o prevalență de 2-8% pe an) (1,2,3). Se consideră că riscul de a face HCC este de 100 ori mai mare la purtătorii de virus B față de persoanele neinfectate (4) și de 20 de ori crescut la cei HCV+ față de cei HCV- (10), la fel ca și pentru hemocromatoză genetică (11).

Modalitățile de supraveghere a pacienților cu risc

Mult timp supravegherea pacienților cu risc s-a făcut prin ultrasonografie și dozarea alfa-fetoproteinei (AFP). Intervalul de supraveghere a fost de 3-4 luni în Japonia (unde se pare că există un tip de HCC cu creștere mai rapidă) și de 6 luni în Europa și America. Ultimele articole (12), cât și ghidul AASLD 2005 (9) consideră că alfa-fetoproteina este un test inadecvat de supraveghere a cirozelor. Există unele studii care consideră că AFP poate defini pacienții cu risc crescut de a face HCC (când are valori ușor peste limita normală) (13,14), dar pare a avea o utilitate limitată ca test screening (9). Combinarea AFP cu ecografia poate crește rata de detecție tumorală, dar crește și costul și rata de cazuri fals pozitive (15). Astfel, ultrasonografia singură costă aproximativ 2000 USD/tumora găsită, în timp ce combinarea celor 2 metode costă aprox. 3000 USD/tumora descoperită (15).

Dintre testele imagistice de screening, ultrasonografia este metoda cea mai utilizată (9). Ecografia are o sensibilitate între 65 și 80% și specificitate

mai mare de 90% (16), ceea ce nu este ideal, dar este superioară oricăror teste serologice (9). O problemă legată de ultrasonografie, este că metoda este operator dependentă și totodată că sunt cazuri de ciroza care pot fi dificil evaluate prin ecografie (obezitate, aerocolie, structura hepatică intens heterogenă, fereastra ecografică proastă). Este stipulat (9) că supravegherea cirozelor pentru descoperirea precoce a HCC-ului să fie făcută de echipe de ecografisti special antrenați, cu bună experiență. Unele echipe sugerează computer-tomografia ca test screening pentru descoperirea HCC-ului la cirofici (17,18), această metodă crescând însă mult costul screeningului, dar și expunerea la radiații (CT-uri la 6-12 luni).

Intervalul ideal de screening nu este clar cunoscut (conform ghidului AASLD 2005). A fost propus un interval de supraveghere de 6-12 luni, ținând seama de timpul de dublare tumorală. Un studiu retrospectiv a arătat că supraviețuirea pacienților cu ciroza nu este diferită dacă sunt supuși la screening la 6 sau 12 luni (19). Totuși, majoritatea centrelor folosesc intervalul de 6 luni pentru screening ecografic la pacienții cu ciroza (deși nu sunt date care să confirme că intervalul de 6 luni este mai bun decât cel de 12 luni) (9).

Descoperirea unui nodul nou pe un ficat cirotic ridică o mare suspiciune că el poate fi un hepatocarcinom. Ultrasonic, HCC-ul poate fi hipoecogen, hiperecogen (când conține celule adipoase) sau în "cocarda". Diagnosticul diferențial al unui nodul nou pe un ficat cirotic se face în primul rând cu nodulul cirogen de regenerare. Metodele de diagnostic pentru HCC sunt computer tomografia (RMN-ul), AFP și biopsia.

Dacă există un nodul peste 2 cm, care la computer tomografia cu contrast captează în faza precoce arterială (și

cu "washout" în faza venoasă) și există o valoare a AFP peste 200 ng/ml, atunci biopsia este inutilă. Dacă Consensul EASL Barcelona 2000 (20) prevedea că diagnosticul de HCC se poate face fără biopsie la un pacient cu ciroză, care are un nodul peste 2 cm care demonstrează arterializare la CT-ul cu contrast prin două metode imagistice, Ghidul AASLD 2005 considera că dacă leziunea hepatică este arterializată și există o spalare ("washout") în faza venoasă precoce sau tardivă, atunci o singură metodă imagistică este suficientă. Acest aspect poate fi obținut cu CT-ul trifazic sau cu RMN cu injecție de gadolinium. Totodată în acest ghid se recunoaște valoarea ecografiei cu contrast (CEUS), ca metodă neinvazivă de diagnostic a HCC-ului.

Nodulii între 1 și 2 cm aparți în timpul supravegherii pe ficat cirotic au o mare suspiciune de a fi maligni. Imagistica cu contrast poate demonstra "arterializarea" nodulilor, în caz contrar biopsia ecoghidată va fi

luată în discuție. Dacă biopsia nu releva malignitate, nodulii se vor supraveghea imagistic (9).

Nodulii sub 1 cm aparți pe ficat cirotic au o șansă mai mică de a fi maligni. Ei se vor supraveghea ecografic la intervale de 3-6 luni (9).

As încheia prin a atrage atenția asupra necesității ca supravegherea pacienților cirofici să fie făcută de echipe antrenate, cu o bună experiență imagistică. Nodulii hepatici descoperiți ecografic vor fi evaluați prin CT trifazic cu contrast, RMN cu gadolinium sau CEUS, cu aparatură performantă, în centre cu mare experiență. Aceeași necesitate se impune și în citirea biopsiilor din nodulii hepatici de evaluat. Dacă toate aceste deziderate sunt îndeplinite, atunci vom reuși descoperirea prin screening a HCC-ului pe ficat cirotic în faza precoce, ceea ce va permite rezultate terapeutice bune.

Bibliografie

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow up study in 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472
2. Niederau C, Lange S, Heintges T et al : Prognosis of chronic hepatitis C : results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695
3. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N : Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-136
4. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al : Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J : Hepatocellular carcinoma > *Lancet* 2003;362:1907-1917
6. Fattovich G, Brollo L, Giustina G et al : Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298
7. Manno M, Camma C, Schepis F et al : Natural history of chronic HBV carrier in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763
8. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY et al : Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422
9. Bruix J, Sherman M : Management of Hepatocellular Carcinoma-AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2005;5:1208-1236

10. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al : Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157:674-682
11. Caballeria L, Pares A, Castells A et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1160-1163
12. Sherman M : Alphafetoprotein : An obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-605
13. Oka H, Tamori A, Kuroki T et al : Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-66
14. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E et al : hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680
15. Zhang B, Yang B : Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110
16. Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al : Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48 :251-259
17. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y et al : The diagnosis of small hepatocellular carcinomas : efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 1990;155:49-54
18. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD et al : Malignancies in patients with cirrhosis : sensitivity and specificity in 200 consecutive patients. *Radiology* 1994;193:645-650
19. Trevisani F, De ND, Rapaccini G et al : Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744
20. Bruix J, Sherman M, Llovet JM : Clinical Management of Hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona -2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430

ROLUL INFECTIEI CU VIRUSURILE HEPATITICE B SI C ÎN PATOGENEZA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

D. Georgescu¹, Simona Bataga¹, Anca Georgescu², Török Imola¹,

1. Clinica Medicala 1, Universitatea de Medicina si Farmacie Târgu Mures

**2. Clinica Boli Infectioase 1, Universitatea de Medicina si Farmacie
Târgu Mures**

Hepatocellular carcinoma is a relative common cancer worldwide. Chronic viral hepatitis with progression to cirrhosis remains the main risk factor for hepatocellular carcinoma. Over the last years, the understanding of the cellular and molecular mechanisms of liver carcinogenesis has increased through the analysis of the biology of hepatitic viruses, the analysis of liver cells proliferation and differentiation. This article focuses on the basic genetic and molecular mechanisms of liver carcinogenesis in chronic viral hepatitis and cirrhosis.

Introducere

Carcinomul hepatocelular este pe plan mondial a cincea cauza de cancer la barbati si a opta la femei, reprezentând aproximativ 6% din toate cancerete [2]. Incidenta este de peste 500000 de cazuri anual, fiind în crestere. Carcinomul hepatocelular prezinta o mare variabilitate geografica, fiind descrise arii cu prevalenta înalta (peste 30 cazuri la 100 000 locuitori) cum sunt Asia si Africa sub-Sahariana si arii cu prevalenta joasa, cum sunt Statele Unite, Canda, Marea Britanie si Australia (sub 3 cazuri la 100 000 locuitori). Europa, America de Sud sunt zone cu prevalenta intermediara. Aceste arii de prevalenta joasa sau înalta se suprapun foarte bine cu ariile de prevalenta ale infectiei cu virusurile hepatitice B si C,

în special cu virusul hepatitei B (VHB) [3]. Imigratia populatiei din zonele cu prevalenta înalta în cele cu prevalenta joasa a carcinomului hepatocelular a dus la o constanta modificare a acestor parametri epidemiologici, în sensul cresterii incidentei bolii mai ales în zonele cu prevalenta joasa [5,10,13].

Raportul barbati femei este de 2:1, dar în unele tari este de 7:1, aspect care indica interventia factorilor hormonal si a consumului de alcool în patogeneza bolii. Cu toate acestea, cel puțin 80% din cancerete hepatice sunt cauzate de infectia cu virusuri hepatitice [2,3]. În zonele cu prevalenta ridicata a bolii responsabila este în special infectia cu virusul hepatitei B, iar în cele cu prevalenta joasa infectia cu virusul hepatitei C (VHC). În cazul infectiei cu VHC, carcinomul hepatic apare cel mai adesea în cadrul cirozei hepatice secundare hepatitei cronice virale C, dar în cazul infectiei cu VHB acest lucru se petrece doar în 60-90% din cazuri, carcinomul hepatocelular fiind înregistrat si în ficatul necrotic [5]. Acest lucru se reflecta si în vârsta medie a diagnosticului bolii, vârsta care înregistreaza un platou peste 65 de ani, dar care este cu 20 de ani mai mica în ariile de prevalenta înalta. Numeroși factori etiologici sunt incriminati în patogeneza carcinomului hepatocelular: aflatoxinele, consumul de alcool, fumatul, factori hormonal, dar factorul etiologic principal îl reprezinta infectia cu virusurile hepatitei B si C

[2,3,5]. Programele de vaccinare pentru infecția cu VHB au dus la o scădere a incidenței carcinomului hepatocelular, la fel și tratamentele antivirale, putându-se afirma că este prima neoplazie care poate fi prevenită cu ajutorul unui vaccin [13].

Modificări clonale în hepatitele cronice și ciroze

Cancerul hepatic se dezvoltă, la fel ca și multe alte cancere, prin acumularea succesivă în timp a mai multor modificări genetice. Unele din aceste mutații vor afecta pozitiv creșterea celulară, conferind un avantaj celulelor mutante față de cele sănătoase; drept urmare acestea vor proliferă mai rapid și vor forma o populație clonală de celule mutante. La nivelul acesteia, o altă mutație genetică va crește longevitatea celulelor, conferindu-le un avantaj de supraviețuire față de celulele înconjurătoare și permitând astfel selectarea unei noi clone de celule mutante. Pierderea completă prin mutații succesive, a controlului asupra creșterii și diferențierii celulare, se va traduce prin apariția unei clone de celule maligne, moment considerat ca fiind cel al apariției cancerului hepatic [12]. Acest model este important pentru că indică premegator apariției cancerului existența unor clone celulare mutante asupra cărora acționează factorii etiologici menționați. Stimulul cel mai puternic în selecționarea acestor populații clonale este hepatita cronică și mediatorii inflamației, virusurile hepatitice „per se” și activitatea regenerativă a ficatului cirotic [1].

Infecția cu virusul hepatitei B și cancerul hepatic

Un rol central în evoluția naturală a infecției cu VHB îl ocupă integrarea genomului viral în genomul hepatocitar. Această integrare se produce randomizat,

dar anumite situsuri ale integrării sau integrarea în anumite faze ale creșterii și diferențierii celulare sunt principalii factori oncogenetici [6].

Astfel, integrarea VHB în faza G2 a ciclului hepatocitar duce la instabilitate cromozomială și la LOH („loss of heterozygosity”) în multiple situsuri în decursul infecției virale cronice. Integrarea ADN-VHB în ADN-ul hepatocitar la nivelul genei ciclului A, genei receptorului acidului retinoic sau a altor gene care reglează creșterea și durata de viață celulară sugerează că VHB poate acționa ca oncogen prin simplul act insertional, act care modifică profund expresia acestor gene reglatoare și sinteza proteinelor dependente de acestea [1,6,14].

Antigenul HBx, codificat de HBV, are o importantă contribuție în oncogeneza hepatică. Astfel, Ag HBx alterează expresia a numeroase gene celulare și se leagă de o serie de proteine cu rol în diferențierea și creșterea celulară [18]. Legarea Ag HBx de subunitatea DDB1 a proteinei „UV-damaged DNA” duce la alterarea procesului de reparare și menținere a integrității ADN-ului hepatocitar și creșterea numărului și diversității mutațiilor genetice. Ag HBx se poate lega și poate inactiva gena p53 și se presupune că același antigen creează instabilități în legătura complexelor p53/ERCC3, complexe cu rol important în procesele de reparare a materialului genetic hepatocitar [4]. În decursul infecției cronice cu VHB, Ag HBx blochează o serie de factori inhibitori ai creșterii celulare, factori supresori ai creșterii tumorale sau factori proapoptotici, ducând astfel la promovarea primelor etape ale oncogenezei hepatice. În același timp Ag HBx activează și stimulorii ale creșterii celulare prin creșterea expresiei IGF2 (insulin-like growth factor 2), MAPK (mitogen activated protein kinase) și NF- κ B (nuclear factor kappa- β) [16]. Există

date care confirma stimularea de către Ag HBx a expresiei TGF β 1 (transforming growth factor β 1) care este un promotor al fibrogenezei, regenerării hepatocitare și oncogenezei. În același timp, creșterea expresiei TGF β 1 inhiba creșterea celulelor non-tumorale, ducând astfel la inhibiția răspunsului imun antitumoral [7,15].

Acumularea intracelulară de Ag HBs duce la accentuarea stressului oxidativ, la fel ca și cea a Ag HBx, radicalii liberi de oxigen fiind importanți factori oncogenetici [12].

În cele din urmă, dar nu în ultimul rând, este de menționat faptul că apariția cancerului hepatocelular la copiii cu infecție virală B și la tineri, în faze incipiente de evoluție a bolii, fără ciroză hepatică, sugerează existența unei predispoziții genetice al cărui substrat nu a fost încă identificat [1].

Infecția cu virusul hepatitei C și cancerul hepatic

Virusul hepatitei C (VHC) nu se integrează în genomul hepatocitar. Carcinomul hepatocelular apare în evoluția naturală a hepatitei C doar în condițiile restructurării cirotice a ficatului sau în stadii avansate ale fibrozei hepatice [12]. Activarea mediatorilor inflamației din cursul hepatitei cronice duce la proliferarea hepatocitelor perivenulare și periportale, factor promotor al carcinogenezei prin tulburarea mecanismelor care reglează creșterea celulară [6]. Un alt factor incriminat în oncogeneza asociată infecției cu VHC este încărcarea cu fier

a ficatului, care este unul dintre cei mai puternici promotori ai stressului oxidativ, prin creșterea concentrației radicalilor liberi de oxigen. Totuși, încărcarea cu fier este un răspuns nespecific al ficatului la diverse injurii, virale sau toxice [6]. Este de remarcat faptul că și în carcinomul hepatic asociat infecției cu VHC, se înregistrează aceleași anomalii cromozomiale ca și în cazul infecției cu VHB, sugerând că răspunsul inflamator nespecific ar fi responsabil de acestea [4]. VHC „per se” poate avea acțiune prooncogenă prin inhibarea mecanismelor proapoptotice și alterarea mecanismelor de moarte celulară fiziologică [12]. Eradicarea clonelor hepatocitare maligne este alterată în infecția cu VHC prin inhibiția activității limfocitelor T NK (natural killer) [9]. Date recente sugerează un efect inhibitor al proteinei NS5A a VHC asupra funcției genei p53 și a genei p73, cu rol în oncogeneza [12,17].

Concluzii

Virusurile hepatice B și C sunt importanți factori oncogeni, prin modificările genomice produse direct asupra hepatocitelor sau indirect, prin mediatorii inflamației, factorii de creștere celulară și stressul oxidativ din cursul hepatitei cronice și cirozei hepatice. Efectele acestor factori oncogeni sunt cumulative în timp și sinergice, acționând uneori pe fondul unei predispoziții individuale alături de alți factori, cum sunt consumul de alcool, hormonii sexuali masculini și toxice alimentare.

Bibliografie

1. Benvegnu L, Alberti A. Patterns of hepatocellular carcinoma development in hepatitis B virus and hepatitis C virus related cirrhosis. *Antiviral Res* 2001;52:199-207
2. Bosch F.X., Ribes J., The epidemiology of primary liver cancer: global epidemiology. Tabor E. *Viruses and liver cancer* 2002 New York: Elsevier Science:1-16

3. Bosch XF, Ribes J, Cléries R et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma Clinics in Liver Disease 2005;9:257-71
4. Chen X, Cheung ST, So S, et al. Gene expression patterns in human liver cancers. Mol Biol Cell 2002;13:1929-39
5. El Serag HB, Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis, 2001;5:87-107
6. Feitelson MA, Jingbo P, Lian Z Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy Surgical Clinics of North America 2004;2:1888-96
7. Giannelli G, Fransvea E, Marinosci F, et al. Transforming growth factor- α 1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness via α 1 integrin. Am J Pathol 2002;161:183-93
8. Huo TI, Wang XW, Forgues M, et al. Hepatitis B virus X mutants derived from human hepatocellular carcinoma retain the ability to abrogate p53-induced apoptosis. Oncogene 2001;20:3620-8.
9. Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, et al. Decrease of CD56(+)T cells and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;32:962-9
10. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. J Hepatol 2002;37:806-813
11. Lan KH, Sheu ML, Hwang SJ, et al. HCV NS5A interacts with p53 and inhibits p53-mediated apoptosis. Oncogene 2002;21:4801-11
12. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. Gastroenterology 2001;120:1763-73
13. McGlynn K.A., Tsao L., Hsing A.W. International trends and patterns of primary liver cancer. Int J Cancer 2001;94:290-296
14. Park US, Park SK, Lee YI, et al. Hepatitis B virus-X protein upregulates the expression of p21waf1/cip1 and prolongs G1/S transition via a p53-independent pathway in human hepatoma cells. Oncogene 2000;19:3384-94
15. Rossmanith W, Schulte-Hermann R. Biology of transforming growth factor beta in hepatocarcinogenesis. Microsc Res Tech 2001;52:430-6
16. Xu L, Hui L, Wang S, et al. Expression profiling suggested a regulatory role of liver-enriched transcription factors in human hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2001;61:3176-81
17. Zemel R, Koren C, Bachmatove L, et al. p73 overexpression and nuclear accumulation in hepatitis C virus- associated hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2002;47:716-22
18. Zhang X, Zhang H, Ye L Effects of hepatitis B virus x protein on the development of liver cancer Journal of Laboratory and Clinical Medicine 2006;147:58-66

EFECTUL ALCOOLULUI ASUPRA PATOLOGIEI GASTRICE

Dan L. Dumitrascu¹, Manfred V. Singer²

1 Clinica Medicală III, UMF Cluj, România

2 Prof. dr. Dr. H.c., II Universitätsklinik, Mannheim, Germania

Abstract

This paper reviews the data from experimental and epidemiological studies on the effect of alcohol consumption on the stomach: influences of the function, structure and pathology. Some classical knowledge of the effect of alcohol on the stomach are no more supported by recent studies, including the role in the pathogenesis of gastric cancer.

Alcoolul etilic este una dintre cele mai utilizate substanțe de către specia umană. Creșterea timpului liber și a venitului a condus la creșterea progresivă a consumului de alcool în toate zonele din lume unde nu există interdicții de natură religioasă. Marele anatomopatolog austriac Thaler spunea „Mehr Freizeit ist mehr Alkoholzeit” (mai mult timp liber înseamnă mai mult timp pentru alcool). Alcoolul are mai multe efecte asupra tubului digestiv, care este primul cu care interacționează de îndată ce a fost ingerat. Vom prezenta efectele alcoolului asupra stomacului, cu accentuarea efectelor asupra producerii cancerului digestiv.

În afara efectului său asupra papilelor gustative și asupra sistemului nervos central (euforie urmată de inhibiție), care determină de altfel consumul de alcool și apoi dependența de el, există mai multe efecte asupra stomacului. Acestea sunt figurate în tabelul 1.

Tabelul 1. Efectele alcoolului asupra stomacului

Efecte produse de alcool
Motilitatea gastrică
Secretia gastrică
Inflamație

Efectele alcoolului asupra motilității gastrice

Motilitatea este una dintre caracteristicile importante ale fiziologiei gastrice, cu rol în triturarea alimentelor, acomodarea și propulsia lor. Componenta cea mai bine cunoscută a motilității gastrice este reprezentată de evacuarea gastrică.

Alcoolul în administrare acută are un efect de inhibare a evacuării gastrice, atât în concentrație mare (1) cât și în concentrație mică (2). Acest efect inhibitor nu depinde de doza de alcool și nici de componenta aditivă sau calorică a alcoolului ingerat (3). Totodată, alcoolul consumat împreună cu alimente determină alungirea timpului de tranzit gastric al alimentelor (4, 5) și datele sunt similare indiferent de tipul de alcool ingerat. Acest efect de inhibare a evacuării gastrice poate fi considerat un factor de risc pentru creșterea timpului de expunere la componentele carcinogenetice din alimentație.

Consumul cronic de alcool prezintă însă în mod paradoxal efecte contradictorii, raportate diferit în literatură. Nu există încă argumente ale evidence-based-medicine privind efectul clinic al consumului cronic de alcool asupra motilității gastrice. Studiile au fost efectuate cu alcool și un prânz test solid.

Unele studii au demonstrat încetinirea tranzitului gastric la alcoolici pentru prânz solid (6) iar alte studii au raportat timpi de evacuare gastrica normali (7). Acest efect este explicat prin neuropatia vegetativă (gastropareza) care poate însoți sau nu alcoolismul cronic, cu sau fara ciroza (8).

Nu exista date concludente despre efectul alcoolului asupra acomodării gastrice.

Efectele alcoolului asupra secreției gastrice

Secreția gastrică este funcția foarte importantă a stomacului prin care se asigură digestia și protecția antimicrobiană a lumenului tubului digestiv. De multă vreme s-a constatat efectul stimulator al alcoolului asupra secreției gastrice (9), ceea ce confirmă observații empirice și din istoria medicinei. În perioada interbelică administrarea de alcool era chiar un test pentru provocarea secreției gastrice.

Efectul alcoolului asupra secreției gastrice este diferit. Astfel, efectul alcoolului pur depinde de concentrație: alcoolul în concentrații mici este stimulator al secreției de acid clorhidric (10), pe când alcoolul în concentrații mari are rol inhibitor asupra secreției de acid clorhidric (11). Acest efect nu depinde de secreția de gastrină (12).

Spre deosebire de alcoolul pur, alcoolul comestibil are particularități de efect. Astfel, alcoolul în concentrații mai reduse precum vinul sau berea determină creșterea secreției gastrice (13) pe când spirtuoasele nu determină creșterea secreției acide gastrice (11).

Această acțiune diferențiată asupra secreției gastrice poate implica oncogenza fie prin medierea inhibiției (alcoolurile tari) fie prin stimularea inflamației intermediată de hipersecreția acida indusă de alcoolul cu concentrație redusă.

Efectele alcoolului asupra inflamației mucoasei gastrice

Inflamația mucoasei gastrice este denumită gastrită. Alcoolul intervine atât în apariția gastritei acute cât și a celei cronice, iar aceasta este un factor de inducere a oncogenezei gastrice.

În studii experimentale, aplicarea de alcool pe mucoasa gastrică determină inflamația tranzitorie a acesteia (14) iar acest efect se întâlnește indiferent de tipul de alcool și este dependent de doză (15). Efectul inflamator nu se manifestă și în duoden ci este localizat doar la stomac.

Privitor la administrarea cronică de alcool, există date care asociază consumul de alcool cu gastrita cronică (16). Tipurile de gastrită asociate cu consumul cronic de alcool sunt gastrita cronică atrofică antrală, a fundusului gastric și pangastrita cronică atrofică. Totuși alcoolul singur nu este un factor de risc pentru gastrita cronică, ci asocierea consumului de alcool cu infecția cu *Helicobacter pylori* (17).

Nu se știe dacă alcoolul favorizează infecția cu *H. pylori*, dimpotrivă consumul moderat de alcool are efect protector asupra *H. pylori* (18). Această observație s-a confirmat în studii epidemiologice, unde consumul de alcool avea o tendință de asocieră cu scăderea prevalenței infecției cu *H. pylori* (19). În plus, consumatorii de alcool ingerat zilnic au rată de succes la eradicarea infecției cu *H. pylori* mai mare decât neconsumatorii de alcool (20).

Implicații clinice gastrice ale consumului de alcool

Aceste efecte prezentate mai sus determină implicații clinice. Implicațiile clinice corelate cu consumul de alcool figurează în tabelul 2.

Tabelul 2. Entități patologice asociate consumului de alcool

Entități patologice

Gastrita

Ulcer gastric

Cancer gastric

Asocierea consumului de alcool cu gastrita a fost prezentată la paragraful dintre inflamația mucoasei gastrice și consumul de alcool.

Ulcerul gastric a fost de multă vreme asociat consumului acut și cronic de alcool (21). Cu toate că alcoolul produce simptome dispeptice, acestea se explică prin faptul că determină reflux gastroesofagian și relaxează sfincterul esofagian inferior. De asemenea produce dispepsie de tip ulceros (denumită acum sindrom de durere epigastrică, 22). Nu există însă dovezi că ulcerul gastric se asociază cu consumul de alcool, dar efectul este valabil pentru ulcerul

duodenal (23).

Privitor la cancerul gastric, de asemenea există numeroase date empirice care leagă consumul de alcool de producerea cancerului gastric. În realitate numeroase studii epidemiologice nu au reușit să facă o legătură între alcool și cancerul de stomac, contrar a ceea ce se crede îndeobște (24, 25). Chiar la doze mari sau consumat pe termen lung, alcoolul nu produce cancer gastric.

Asta nu înseamnă că alcoolul nu este un produs oncogen, însă efectele lui sunt manifeste pe alte teritorii și organe precum gura, ficat, pancreas.

Bibliografie

1. Cooke AR. The simultaneous emptying and absorption of ethanol from the stomach. *Am J Dig Dis* 1970, 15: 449-454
2. Franke A, Teyssen S, Harder H, Singer MV. Effect of ethanol and some alcoholic beverages on gastric emptying in humans. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39: 638-644
3. Kaufman SE, Kaye MD. Effect of ethanol on gastric emptying. *Gut* 1979, 20: 688-692
4. Franke A, Nackbandi I, Schneider A, Harder H, Singer MV. Effect of ethanol and alcoholic beverages on gastric emptying of solid meals in humans. *Alcohol Alcohol* 2005, 40: 187-193
5. Barboriak JJ, Meade RC. Effect of alcohol on gastric emptying in man. *Am J Clin Nutr* 1970, 23:1151-1153
6. Wegener M, Schaffstein J, Dilger U, Coenen C, Wedmann B, Schmidt G. Gastrointestinal transit of solid-liquid meal in chronic alcoholics. *Dig Dis Sci* 1991, 36: 917-923
7. Kesharvazian A, Iber FL, Gier P, Wobbleton J. Gastric emptying of a solid meal in male chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1986, 36: 917-923
8. Dumitrascu DL, Pascu O, Draghici A, Pop S, Dumitrascu D, Iacob G. Functional dyspepsia in liver cirrhosis. *Rom J Intern Med*. 1996, 34: 91-96
9. Chittenden RH, Mendel LB, Jackson HC. A further study of the influence of alcohol and alcoholic drinks upon digestion, with special reference to secretion. *Am J Physiol* 1891, 1: 164-209
10. Lenz HJ, Ferrari-Taylor J, Isenberg JI. Wine and five percent ethanol are potent stimulants of gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1983, 85: 1082-1087
11. Singer MV, Leffmann C, Eysselein VE, Calden H, Goebell H. Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology* 1987, 93: 1245-1254
12. Singer MV. Effect of ethanol and alcoholic beverages on the gastrointestinal tract in humans. *Rom J Gastroenterol* 2002, 11: 197-204

13. Singer MV, Teyssen S, Eysselin VE. Action of beer and its ingredients on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology* 1991, 101: 935-942
14. Knoll MR, Koelbel CB, Teyssen S, Singr MV. Action of pure ethanol and some alcoholic beverages on the gastric mucosa in healthy humans: a descriptive endoscopic study. *Endoscopy* 1997, 29:1-9
15. Sarfeh IJ, Tabak XC, Eugene J, Juler GL. Clinical significance of erosive gastritis in patients with alcoholic liver disease and upper gastrointestinal hemorrhages. *Ann Surg* 1981, 194: 149-154
16. Bienia A, Sodolski W, Luchowska E. The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa. *Ann Univ Mariae Curie* 2002, 57: 570-582
17. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Hpylori infection: cross sectional study. *BMJ*, 1997, 315: 1489-1492
18. Murray IJ, Lane AJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Inverse relationship between alcohol consumption and active H pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 2750-2755
19. Baena JM, Lopez C, Hidalgo A, Rams F, Jimenez S, Garcia M, Hernandez MR. Relation between alcohol consumption and the success of H pylori eradication therapy using omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for 1 week. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14: 291-296
20. Dumitrascu DL. *Bolile civilizației și prevenirea lor*. Ed Medicala București 1990
21. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu R, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006 ;130:1466-79
22. Piper DW, Nasiry R, McIntosh J, Shy CM, Pierce J, Byth K. Smoking, alcohol, analgesics and chronic duodenal ulcer. A case control study of habits before first symptoms and before diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1984, 19: 1015-1021
23. Thomas DB. Alcohol as a cause of cancer. *Environ Health Perspect* 1995, 103 (Suppl 8): 153-160
24. Pollak ES, Nomura AMY, Heilbrunn LK, Stemmermann GN, Green GB. Prospective study of alcohol consumption and cancer. *NEJM* 1984, 310: 617-626

CROMOENDOSCOPIA: CORELATII ÎNTRE EXAMENUL ENDOSCOPIC SI HISTOLOGIC AL LEZIUNILOR COLONICE

D. Georgescu¹, Simona Bataga¹, Ligia Bancu², Török Imola¹, Danusia Onisor¹

1. Clinica Medicală 1, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

2. Clinica Medicală 2, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Surface analysis of the colon using chromo- and magnifying endoscopy allows a good distinction between non-neoplastic and neoplastic lesions, leading to further advantages: early diagnosis of flat adenomas and early depressed cancer, a better surveillance of ulcerative colitis and avoidance of non-neoplastic lesion removal, often overdiagnosed as neoplastic. The review analyses the accuracy of this technique when discriminating neoplastic from non-neoplastic lesions, particularly when they are flat or depressed in the light of the standardized classification of the pit pattern of the colonic mucosa.

Eficacitatea cromoendoscopiei cu magnificație în diferențierea leziunilor neoplazice colonice

Acuratetea examinării cromoendoscopice cu magnificație permite o adevărată "biopsie optică" a leziunilor mucoasei colonice. Se naște firesc întrebarea cât de specifică și de sensibilă este metoda și în ce măsură datele imagistice pot fi extrapolate în date morfologice.

Astfel, după un studiu publicat de Fu și colaboratorii, endoscopia convențională are o acuratețe de diagnostic a neoplaziei de 84%, cu o sensibilitate de 88,8% și o specificitate de 67,4%, cromoendoscopia fără magnificație are o acuratețe de 89,3%, cu o sensibilitate de 76,1% și o specificitate de 76,1%. Diferența nu este statistic semnificativă ($p=0,1111$). Examinarea cu magnificație ridică în același studiu acuratețea diagnosticului neoplaziei la 95,6%, cu o sensibilitate de 96,3% și o specificitate de 93,5%, diferența față de examinarea fără magnificație fiind foarte semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,0001$). Același studiu indică faptul că neoplazia este mai degrabă supradiagnosticată decât subdiagnosticată, aspect care consumă resurse medicale, bani și supune pacientul la tratamente invazive, dar nu pune decât rar endoscopistul în fața unui neoplasm nedagnosticat, situație mult mai gravă [3,5]. Un alt studiu efectuat de Konishi și colaboratorii pe 660 pacienți releva o acuratețe de

Cromoendoscopia și endoscopia cu magnificație.

Posibilitatea de a stabili pe loc un diagnostic endoscopic dublat de un diagnostic histologic sensibil și specific este obiectivul major al oricărui endoscopist. Cromoendoscopia cu magnificație oferă această posibilitate, și a dat o nouă dimensiune examenului colonoscopic și permițând o încadrare nosologică corectă a unor leziuni în trecut ignorate. Endoscopia cu magnificație de la 1,5x până la 150x permite o analiză detaliată a orificiilor glandulare ale mucoasei normale sau patologice, iar eficacitatea maximă a metodei se atinge prin combinația cu tehnicile de cromoendoscopie.

diagnostic a neoplaziei la examinarea colonoscopica fara magnificatie de 74% si la cea cu magnificatie de 95% ($p < 0,0001$). În același studiu sensibilitatea colonoscopiei fara magnificatie a fost de 55% fata de cea cu magnificatie care a fost de 83% ($p < 0,0001$), iar specificitatea metodei fara magnificatie a fost de 60%, fata de cea cu magnificatie care a fost de 73% ($p < 0,0001$) [10]. Experienta endoscopistilor europeni, care introduc cromoendoscopia cu magnificatie 5 ani mai târziu decât cei japonezi, este asemanatoare. Eisen si colaboratorii pe un lot de 299 pacienti diagnosticheaza neoplazia cu o sensibilitate si o specificitate de 82% [2]. Kiesslich si colaboratorii, într-un studiu pe 100 pacienti, înregistreaza o acuratete de diagnostic a cromoendoscopiei de 78% si de 89% a cromoendoscopiei cu magnificatie [9].

Acuratetea diagnostica a metodei depinde mult si de natura histologica a leziunii. Într-un studiu cuprinzând 4445 pacienti, Kato si colaboratorii indica o acuratete diagnostica de 75% pentru leziunile non-neoplazice, de 94% pentru adenoame si de 85% pentru cancerul invaziv [7]. Într-un studiu publicat de Ming-Yao si colaboratorii sensibilitatea diagnosticarii neoplaziei la leziunile cu pit-pattern de tip III sau V a fost de 95,1%, cu o specificitate de 86,8% si o valoare predictiva pozitiva de 91,8%, valoare predictiva negativa de 91,9%. Acelasi autor arata ca polipii mici, sub 5 mm, considerati în trecut ca hiperplazici în 80-90% din cazuri, s-au dovedit neoplazici în 40-60% [11]. Hurlstone si colaboratorii, într-un studiu efectuat în 2004 pe 1850 pacienti, indica o acuratete a diferentierii leziunilor neoplazice (pit-pattern III, IV, V) de leziunile non-neoplazice (pit-pattern I si II) de 98%, cu o specificitate de 92%, valoare predictiva pozitiva de 95%, valoare predictiva negativa de 96%. O analiza a diferentierii leziunilor neoplazice non-invazive (pit pattern III/IV) de cele

neoplazice invazive (III/IV) sensibilitatea a fost doar de 50%, specificitatea de 98%, valoarea predictiva pozitiva de 91%, valoarea predictiva negativa de 86% si acuratete diagnostica de 87%. Acuratetea diagnostica în acest ultim subgrup nu a fost influentata de marimea leziunii. Acelasi studiu arata ca utilizarea de cristal violet pentru diagnosticul neoplasmelor invazive a crescut sensibilitatea metodei la 98% si specificitatea la 92% [5]. Un interes deosebit îl reprezinta aprecierea invaziei submucoase la pacientii cu leziuni care prezinta pit-pattern V. Daca leziunile sm1 pot fi ectomizate endoscopic, cele sm2 si sm3 nu, prin lipsa de radicalitate oncologica a procedurii si nu în ultimul rând prin riscul de perforatie. Si în aceasta situatie se foloseste cromoendoscopia cu magnificatie folosind cristal violet. Hurlstone si colaboratorii publica un studiu folosind clasificarea lui Kudo modificata de Nagata a acestor leziuni; acuratetea diagnostica a invaziei submucoase a fost de 78%, cu o valoare predictiva negativa de 91% si o valoare predictiva pozitiva de doar 75%. Se observa o rata înalta a diagnosticului fals pozitiv de sm2 sau sm3, leziunile fiind supraevaluate ca extensie, ceea ce priveaza un numar de pacienti de avantajele mucosectomiei endoscopice. Din pacate, explorari complementare cum sunt ultrasonografia endoscopica nu amelioraza acest neajuns, metoda având si ea o acuratete variind între 60 si 79% [4]. Este cruciala din acest punct de vedere clasificarea corecta a leziunilor cu pit-pattern V, posibila doar prin cromoendoscopie cu magnificatie, folosind atât indigo-carmin care permite observarea depresiei centrale cât si cristal violet pentru detaliile structurale [6].

Pacientii cu rectocolita ulcerohemoragica prezinta un risc crescut de dezvoltare a cancerului colorectal dupa 8 ani de evolutie a bolii. Prevalenta cancerului

colorectal la pacienții cu rectocolita ulcerohemoragica este estimată la 3,7%. Mai detaliat, acești pacienți prezintă o incidență a cancerului colorectal de 2% la 10 ani de evoluție a bolii, de 9% la o evoluție a bolii de 20 de ani și de 19% după o evoluție de 30 de ani [1]. Din păcate, țesutul displazic are tendința de a se dezvolta multifocal iar leziunile neoplazice sunt cel mai adesea plate. Colonoscopia cu biopsii seriata din 10 în 10 cm și din leziunile identificate a fost metoda de elecție pentru identificarea leziunilor displazice și neoplazice, dar, din cauza caracterului multifocal și plat, multe leziuni sunt ignorate la endoscopia conventională. Cromoendoscopia cu magnificație își găsește utilitatea și în diagnosticul acestor leziuni. Kiesslich și colaboratorii folosesc cromoendoscopia cu albastru de metilen 0,1%, pulverizată pe fiecare 30 cm de mucoasă colonică, examinându-se în acest fel întregul colon. Albastrul de metilen este un colorant absorbant care pune în evidență foarte bine orificiile glandulare normale și patologice. Prin magnificație se poate aprecia pit-patternul și se pot efectua manevre biopsice și terapeutice țintite. Pit patternul I și II a fost identificat tipic în leziunile inflamatorii și hiperplazice, iar cel de tip III-V în cele neoplazice. Sensibilitatea diagnosticului leziunilor neoplazice a fost de 92%, a celor non-neoplazice de 98%, specificitatea diagnosticului leziunilor neoplazice a fost de 61%, iar a celor non-neoplazice de 95%. Metoda permite o apreciere mai exactă a extinderii leziunilor inflamatorii regiunile cu activitate inflamatorie joasă, neidentificate la endoscopia conventională, prezintă un aspect reticular al criptelor glandulare iar regiunile cu activitate inflamatorie ridicată se colorează puțin sau deloc cu albastru de metilen. Cromoendoscopia cu magnificație este net superioară

endoscopiei convenționale în diagnosticul displaziei și neoplaziei la pacienții cu rectocolita ulcerohemoragica, diferența între cele două examinări apreciata de aceeași autori fiind foarte semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,0007$) [12]. Metoda nu s-a dovedit eficientă în diferențierea displaziei asociată rectocolitei (DALM) de adenomalele sporadice, prima impunând cel mai adesea colectomie segmentară sau totală, iar cea de-a doua doar rezecție sau polipectomie endoscopică [8]. Un alt studiu publicat de Sada și colaboratorii arată o bună corelație la pacienții cu rectocolita ulcerohemoragica între pit-patternul de tip IIS IIL și IV și leziunile displazice și pit-patternul de tip V și leziunile canceroase, folosind cromoendoscopia cu magnificație cu indigo carmin și cristal violet, dar nu apreciază sensibilitatea și specificitatea metodei datorită numărului mic de pacienți [12]. O premisă a examenului cromoscopic în rectocolita ulcerohemoragică este efectuarea acestuia în perioada de acalmie a bolii, deoarece leziunile inflamatorii exprimate pot provoca modificări neoplazice, scăzând specificitatea examinării [8].

Concluzii

Predictia prin examen endoscopic al caracterului neoplasic sau non-neoplasic al leziunilor colonice este posibilă cu o sensibilitate și specificitate care permit conduite terapeutice nuanțate a acestora. Se poate aprecia că metoda deschide o nouă eră, în care examinarea endoscopică poate înlocui examenul histopatologic, permitând o analiză unică, „in vivo” a structurilor celulare ale mucoasei colonice normale sau patologice.

Bibliografie

1. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF et al. The true risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535
2. Eisen GM, Kim CY, Fleischnner DE et al. High resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointestinal Endosc.* 2002;55:687-694
3. Fu KI, Sano Y, Kato S et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study *Endoscopy* 2004;36:1089-1093
4. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the Kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. 2004, Blackwell Publishing Ltd *Colorectal disease*, 6:369-375
5. Hurlstone DP, High-resolution magnification chromoendoscopy: common problems encountered in pit-pattern interpretation and correct classification of flat colorectal lesions *Am J Gastroenterol* 2002;97:1069-70
6. Hurlstone DP. Evidence to support high-magnification chromoscopic colonoscopy: Kudo type V crypt pattern with reference to flat and depressed colorectal lesions and screening implications for the United Kingdom *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;33:34
7. Kato S, Fujii T, Koba I et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying. Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-310
8. Kiesslich R, Jung M, DiSano JA et al. Perspectives of Chromo and Magnifying Endoscopy: How, how much, when and whom should we stain? *J Clin Endoscopy* 2004;38:7-13
9. Kiesslich R, Ohlerth C, Graebner H et al. Early detection of colorectal adenoma and early cancer. Benefit of Chromo-, Magnification - or conventional Colonoscopy? A multicenter prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:AB90
10. Konishi K, Kazuhiro K, Toshinori Z et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57:48-53
11. Ming-Yao S, Yu-Pin H, Pang-Chi C et al. Magnifying endoscopy with indigo-carmin contrast for differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. *Digestive Diseases and Sciences*, 2004;49:1123-1127
12. Sada M, Igarashi M, Yoshizawa S et al. Dye spraying and magnifying endoscopy for dysplasia and cancer surveillance in ulcerative colitis. *Diseases of Colon&Rectum*, 2004;47:1816-1823

ABORDAREA AFECTIUNILOR NEOPLAZICE DIN PUNCTUL DE VEDERE AL PACIENTULUI

**Sârbu-Pop Silvia¹, Török Imola¹, Bataga Simona¹, Georgescu Dan¹,
Onisor Danusia-Maria¹, Sârbu-Pop Ioan-Alexandru², Pop Maria-Magdalena³,
Boros Sándor³.**

**1 Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Tg. Mures, Clinica Medicală I,
Compartiment Gastroenterologie,**

**2 Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Tg. Mures, Cl. Cardiologie II,
3 Spitalul Municipal Gh. Marinescu Târnaveni.**

Abstract

Malignancy is the second commonest cause of death after cardiovascular diseases in the majority of Western European countries and it has become a serious health problem in Central and Eastern European countries. The development of novel strategies for cancer control also depends on public information in cancer prevention.

It is well known that a combination of factors are responsible for the pathogenesis of malignant diseases. Early diagnosis is a major challenge, that's why it is very important to identify risk groups.

The purpose of this study, based on direct interviews, is to investigate the opinion of population regarding various risk factors that have been proposed to play a role in the pathogenesis of malignant disease and to detect what sort of diagnostic method they agree to be used for the surveillance of patients at risk. The final question offered the subjects the possibility to express their wish regarding the way they would like to be informed about a possible malignant disease.

Introducere

Etiologia și patogeneza afecțiunilor neoplazice digestive sunt subiecte încă mult discutate și un domeniu cu multe provocări. Este binecunoscut faptul că o serie de factori, atât endogeni cât și

exogeni, concurează la etiopatogeneza neoplaziilor. Dintre factorii exogeni cei mai des incriminați sunt: nivelul socio-economic și stilul de viață, incluzând factorii de nutriție, tabagismul cronic, etc. În perspectiva se așteaptă ca influențarea factorilor exogeni să fie determinantii declinului incidentei afecțiunilor neoplazice. Cu toate acestea este recunoscută importanța cunoașterii antecedentelor familiale heredo-colaterale, factorii endogeni fiind de o deosebită importanță în special în zonele cu o incidență mai scăzută a diferitelor neoplazii, unde influențarea factorilor exogeni nu detine cel mai important rol.

Până nu demult cancerul gastric a fost neoplazia cea mai frecvent diagnosticată în România după 1995 detinând locul doi la bărbați și locul patru la femei(6). Cancerul colorectal este neoplazia digestivă cel mai frecvent întâlnită în țările dezvoltate unde reprezintă a doua cauză de mortalitate prin afecțiuni tumorale. Se apreciază că anual sunt diagnosticate cel puțin un milion de cazuri noi de carcinom hepatocelular în timp ce în cazul adenocarcinomului pancreatic incidența este aproximativ egală cu mortalitatea, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de 1-5%(2).

Material și metoda

O sută douăzeci de participanți au fost rugați să completeze un chestionar conținând 10 întrebări. Participanții nu

au fost selectati dupa nici un criteriu si au fost alesi aleatoriu. Înaintea înmânării chestionarului participantilor li s-a explicat motivul pentru care se solicita completarea acestuia si au fost informati asupra caracterului confidential al datelor procesate. Consimtamântul a fost obtinut din partea tuturor participantilor. Înaintea completării chestionarului s-au oferit explicatii asupra notiunilor medicale incluse în întrebări, ulterior participantii având posibilitatea de a pune întrebări asupra eventualelor notiuni neînțelese. Chestionarul este prezentat în Tabelul I. Tabel I- Chestionarul care a fost înmănat participantilor.

1. Din care grupa de vârstă faceti parte?

- sub 40 de ani.
- 40-65 ani.
- Peste 65 ani.

2. Studii urmate:

- sub 12 clase
- liceu
- scoala postliceala
- facultate

3. Considerati ca este important de stiut daca aveti în familie rude care au/au avut o boala neoplazica(cancer)?

- Da
- Nu

4. Care din urmatoarele considerati ca reprezinta un factor de risc pentru dezvoltarea unei neoplazii(cancer)?

- Lipsa dintilor
- Tutunul
- Afumaturile
- Alcoolismul
- Alimentatia bogata în grasimi
- Vitaminele
- Fructele proaspete

5. Care din urmatoarele considerati ca va poate proteja de o afectiune neoplazica(cancer)?

- Ceaiul verde

- Vitamina C
- Fructele si legumele proaspete
- Mezelurile (salamul)
- Alimentele afumate
- Consumul de peste

6. Daca se considera ca faceti parte dintr-un grup cu factor de risc pentru cancer a-ti efectua anumite analize medicale de laborator?

- Da
- Nu

7. Daca se considera ca faceti parte dintr-un grup cu factor de risc pentru cancer a-ti efectua anumite investigatii radiologice ca ex. gastric baritat sau irigoscopie?

- Da
- Nu

8. Daca se considera ca faceti parte dintr-un grup cu factor de risc pentru cancer gastric a-ti efectua periodic o gastroscopie?

- Da
- Nu

9. Daca se considera ca faceti parte dintr-un grup cu factor de risc pentru cancer colo-rectal a-ti efectua periodic o colonoscopie?

- Da
- Nu

10. În cazul în care a-ti fi diagnosticat cu o afectiune neoplazica(cancer) a-ti dori sa fii informat de medicul dumneavoastra asupra starii reale de sanatate?

- Da, sa fii informat personal
- Nu, sa nu fii informat personal
- Sa fie informati apartinatorii

Rezultate

Studiul a inclus 120 participanti. Toti participantii au completat integral chestionarul. Participantii au facut parte din toate cele 3 grupe de vârstă: 42.5% fiind sub 40 de ani, 40% între



40 si 65 ani si 17.5% peste 65 ani. În ceea ce priveste distributia acestora în functie de nivelul educational constatam urmatoarele: 30% din participanti au studii universitare, 27.5% studii liceale, 25% au urmat sub 12 clase si 17.5% au studii postliceale.

Majoritatea participantilor au considerat importanta cunoasterea antecedentelor familiale neoplazice, 95% raspunzând afirmativ la aceasta întrebare si doar

5% negând importanta antecedentelor heredo-colaterale.

Majoritatea participantilor recunosc factorii de risc implicati în oncogeneza, în opinia lor cei mai frecvent incriminati fiind: tutunul, alcoolul, afumaturile, alimentatia bogata în grasimi. Vitaminele si fructele proaspete nu au fost incriminate de nici un participant ca factori de risc în dezvoltarea neoplaziilor.(Tabelul II).

Tabel II - Procentajul în care diferiti factori au fost identificati ca factori de risc în dezvoltarea neoplaziilor

Factori de risc	Procentaj
Lipsa dintilor	25%
Tutunul	97.5%
Afumaturile	70%
Alcoolismul	92.5%
Grasimile	60%
Vitaminele	0%
Fructe proaspete	0%

Fructele si legumele proaspete, efecte protectie. Mezelurile nu au fost vitamina C si consumul de peste sunt incercuite de nici un participant, însa factorii cei mai frecvent recunoscuti 7.5% dintre cei chestionati au considerat a avea un rol protectiv. Ceaiul verde a ca alimentele afumate ar avea un rol fost de asemenea recunoscut a avea benefic (Tabelul III).

Tabel III- Procentajul în care diferiti factori au fost identificati ca factori ce pot proteja de afectiuni neoplazice

	Ceaiul verde	Vit. C	Fructe, legume proaspete	Mezeluri	Afumaturi	Pestele
Procentaj	47.5%	72.5%	82.5%	0%	7.5%	52.5%

Majoritatea celor chestionati ar efectua diverse analize medicale de laborator(92.5%) în cazul în care se considera necesar, metodele agreeate fiind în ordine descrescând: investigatiile radiologice(72.5%), gastroscopia(65%) si colonoscopia(60%). Cel mai mare

procentaj de refuz îl întâlnim în cazul colonoscopiei-40% din participanti ar refuza efectuarea periodica a acestei investigatii daca s-ar considera ca fac parte dintr-un grup de risc pentru dezvoltarea unui cancer colorectal. (Tabelul IV).

Tabelul IV-Procentajul în care diverse metode de diagnostic sunt agreate, respectiv refuzate.

Metoda de diagnostic

Acceptat	Analize de lab.	Investig. Radiol.	Gastroscopie	Colonoscopie
Da	92.5%	72.5%	65%	60%
Nu	7.5%	27.5%	35%	40%

Peste 90% din cei chestionați (92.5%) ar opta pentru a fi informați personal asupra stării de sănătate și doar 2.5% nu doresc să cunoască dacă suferă de o boală neoplazică. Menționăm că persoanele care au răspuns negativ la ultima întrebare nu au optat nici pentru informarea apartenitorilor. 17.5% din participanți optează și pentru informarea apartenitorilor pe lângă informarea personală, pe când 5% optează doar pentru informarea apartenitorilor.

Discuții

Este unanim recunoscut faptul că terenul genetic are un rol primordial în etiopatogeneza afecțiunilor neoplazice digestive, în cazul cancerului colorectal antecedentele de neoplazie colorectală la rudele de gradul întâi fiind cel mai incriminat factor de risc în dezvoltarea acestei neoplazii, iar în cazul adenocarcinomului pancreatic riscul crescând de 1.5-3 ori în cazul existenței în cazul în care aceasta afecțiune există în familie(2). Majoritatea persoanelor chestionate recunosc importanța cunoașterii antecedentelor heredo-colaterale.

Tutunul este incriminat de specialiști ca având rol nociv și a contribui la carcinogeneza. Nicotina este factorul de risc cel mai clar identificat în cazul cancerului esofagian și pancreatic, riscul relativ în caz de adenocarcinom pancreatic crescând de la 1.5 la 3 ori pentru fumatori(3), dar este recunoscut ca având rol și în cancerul cavității bucale și în cancerul gastric. 97.5% din participanți recunosc în fumat un

factor de risc, cu toate acestea conform Programul European de Studiu pentru Alcool și Droguri 64% dintre cei sub 16 ani fumează.

Consumarea alcoolului în cantități mari mărește riscul apariției cancerului cavității bucale, al esofagului, cancerului hepatic, gastric. Alcoolul este pe locul doi în ceea ce privește factorii de risc recunoscuți de cei chestionați fiind urmat de consumul de afumături atât de incriminat de specialiști în dezvoltarea cancerului gastric și de consumul de alimente bogate în grăsimi ce reprezintă factori de risc pentru cancerul pancreatic și colorectal.

Lipsa dinților a fost asociată neoplaziilor tractului digestiv superior în numeroase studii, un studiu recent asociază lipsei dinților dezvoltării adenocarcinomului gastric non-cardial(1).

Participanții recunosc în majoritatea cazurilor efectele benefice ale consumului de fructe și legume proaspete, a vitaminei C și a consumului de peste. Nici un participant nu a identificat mezelurile ca având rol benefic, specialiștii incriminând nitritii și nitrații din mezeluri în carcinogeneza cancerului gastric, pancreatic și colorectal(4).

92.5% din participanți ar fi de acord să efectueze analize medicale de laborator în cazul în care se consideră necesar. Printre investigațiile care se efectuează enumerăm testul Haemocult pentru cancerul colorectal, markerul CA19-9 pentru cancerul tractului digestiv superior cu sensibilitatea cea mai mare pentru adenocarcinomul pancreatic, alfa fetoproteina pentru diagnosticul

cancerului hepatocelular. Cu toate acestea testul Haemocult este frecvent fals pozitiv, markerul CA 19-9 are un nivel scăzut în caz de boala localizată și este inefficient pentru screening, dar este folositor pentru detectarea recurenței(2), un studiu recent publicat arată ca 86.66% din pacienții cu carcinom hepatocelular de dimensiuni mici au avut valori normale ale AFP(5). Investigatiile radiologice sunt preferate celor endoscopice cu toate ca acestea nu mai reprezintă metoda principală de diagnostic fiind înlocuite de gastroscopie și colonoscopie, care oferă posibilitatea biopsierii și examinării histopatologice, considerându-se ca 80% din neoplaziile colorectale pot fi identificate prin rectosigmoidoscopie. Majoritatea celor chestionați doresc să fie personal informați în cazul în care ar suferi de o boală neoplazică, mulți medici refuzând încă din diverse motive să informeze direct pacientul asupra stării sale reale de sănătate. 17.5% optează atât pentru informarea personală cât și pentru informarea aparținătorilor. Doar 2.5% din cei chestionați nu doresc să fie informați, nici personal și nu doresc nici informarea aparținătorilor.

Concluzii

1. Majoritatea persoanelor chestionate recunosc importanța cunoașterii antecedentelor heredo-colaterale.
2. Factorii de risc cei mai frecvent incriminați în dezvoltarea neoplaziilor sunt recunoscuți de participanți, cu toate că în țara noastră consumul de tutun și alcool atinge cote alarmante, factorii asociați cu efecte benefice sunt identificați de cei mai mulți dintre cei chestionați.
3. Aproape toți participanții ar efectua analize medicale de laborator în cazul în care aceste investigații sunt considerate necesare și cu toate că ar opta pentru examinări endoscopice un număr mai mic dintre aceștia, 60% sunt de acord și cu acest tip de investigații.
4. Peste 90% din participanți optează pentru cunoașterea stării reale de sănătate în cazul în care ar suferi de o afecțiune neoplazică.

Bibliografie

1. Abnet C.C., Kamangar F., Dawsey S. M. et all. Tooth loss is associated with increased risk of non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. Scand. Journal of Gastroenterology.40: 681-687, 2005
2. Dominguez-Munoz J. Enrique. Clinical Pancreatology. Blackwell Publishing, 331-382, 2005
3. Germanos S., Gourgiotis S., Stavrothanasopoulou A. et all. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic adenocarcinoma. Journal of Gastrointestinal and liver Diseases. Vol 15, Nr. 3, 257-263, 2006
4. Norat T., Bingham S., Ferrari P. et all. Meat, fish and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. J. Natl. Cancer Inst. 97:906-916, 2005
5. Tripon S., Grigorescu M., Banti S., Badea R. Role of alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Journal of Gastrointestinal and liver Diseases. Vol 15, Supp.1, 113-114, 2006
6. Valean S., Mircea P.A., Oprea L. et all. Trends of mortality rates from gastric cancer and colorectal cancer in Romania, 1955-2003. Journal of Gastrointestinal and liver Diseases. Vol 15, Nr. 2, 111-115, 2006

COLANGIO-PANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICA RETROGRADA

Simona Bataga, Constantin Copotoiu, Mircea Buruiian

Universitatea de medicina si Farmacie Tg-Mures

Abstract

Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) is a method used in biliary and pancreatic disease. ERCP has gained wide-spread and has become an established therapeutic procedure for various pancreato-biliary disorders. The number of applications has increased markedly, and is more used in the therapeutic purpose. ERCP is a method with serious complications even in experienced endoscopists.

The abstract is following-up the results of ERCP started in 2005, when the method has been introduced in the Tg-Mures Hospital, the difficulties in establishing a new method in a town where nobody was doing it and the complications that appeared. ERCP has been performed in 137 patients, 79 (55.47%) of the patients were males, mean age 52.3 years. Starting alone, ERCP was done at the beginning in diagnostic purpose, for the biliary and pancreatic tract, with the help of sedation. After three months was done the first sfincterotomy.

There have been diagnosed: 35 choledocholithiasis (25.54%), biliary benign strictures in 2 patients(1.45%), biliary malignant stenosis in 4 patients(2.91%), 23 Oddi dyskinesia (16.78%), pancreatic litiasis 2 (1.45%), chronic pancreatitis 14 (10.21%), pancreatic pseudocyst 2(1.45%), and pancreatic cancer 9(6.56%). In 36(26.27%) patients was made endoscopic stone extractions, in 10(7.29%) patients with mechanical lithotripsy. In 2 patients were made biliary dilations, and in 5 patients stents were put.

Complications: there were high level

amylases in 24 patients, 1(0.72%) cases of severe pancreatitis in a young woman that cured in 2 weeks and one patient with Dormia basket impacted in the choledoc with a big stone that needed surgery (0.72%).

ERCP is hard to start alone and the technique is improving slowly. Getting to the therapeutic part of ERCP in time, with small steps (in one year) gives a reduce number of complications: there were 2 major complications.(1.45%): one pancreatitis and one patient who needed surgery for captured Dormia. Many thanks to Prof Dr. Peter Malfertheiner and assoc.prof..Marcel Tantau for helping in learning this method.

Colangio-pancreatografia endoscopica retrograda (CPRE) este o metoda folosita in afectiunile biliare si pancreatice. Prima colangio-pancreatografie endoscopica retrograda (CPRE) a fost efectuata in 1968 de McCune WS (1,2).

Prima CPRE terapeutica, respectiv prima sfincterotomie endoscopica a fost realizata in 1973, dupa care partea terapeutica a fost din ce in ce mai des utilizata in special in: litiaza coledociana, tratamentul paleativ al stenozelelor maligne si tratamentul afectiunilor pancreatice (3,4). CPRE este considerata „standardul de aur” in diagnosticul afectiunilor pancreatice, respectiv in pancreatitele cronice si cancerele de pancreas (5,6).

Prin CPRE se pot extrage calculi coledocieni (urmat de colecistectomie), se pot introduce proteze pe caile biliare si pancreatice, se pot extrage calculi pancreatici, etc. CPRE este considerata „standardul de aur” in diagnosticul

afectiunilor pancreatice, respectiv în pancreatitele cronice și cancerele de pancreas. CPRE pastrează rolul de explorare de elecție postoperatorie oferind și avantajul terapeutic(7,8). La pacienții selectați are o sensibilitate și specificitate de aproape 100%, dovedindu-se mai utilă decât rezonanța magnetică. Este, însă, o explorare invazivă, care nu poate fi propusă de rutină tuturor pacienților, având o morbiditate și mortalitate proprie. Are avantajul terapeutic, permițând rezolvarea litiazei coledociene în cea mai mare parte a cazurilor diagnosticate (9). Lucrarea urmărește rezultatele obținute prin CPRE pe parcursul anului 2005, când a fost introdusă metoda în Spitalul Județean de Urgență Tg-Mureș. Metoda a fost învățată cu ajutorul prof. Peter Malfertheiner și conf.dr. Marcel Tântău.

Material și metode. CPRE s-a efectuat la 137 de pacienți, 79 (55,47%) de sex masculin, vârstă medie 52,3 ani. La început CPRE s-a efectuat în scop diagnostic, pentru colangiografie și pancreatografie, în anestezie generală. După trei luni s-a efectuat prima

sfincterotomie endoscopică. S-a folosit duodenoscop Olympus.

Rezultate. S-au evidențiat 35(25,54%) de pacienți cu coledocolitiază, stricuri biliare benigne la 2 pacienți (1,45%), stricturi biliare maligne la 4 pacienți (2,91%), 23 de oddite (16,78%) , 2 pacienți cu litiaza pancreatică (1,45%), pancreatita cronică la 14 pacienți (10,21%), pseudochist pancreatic 2 cazuri (1,45%) și cancer pancreatic la 9 pacienți (6,56%). La 36 de pacienți (26,27%) s-a efectuat extragere endoscopică a calculilor coledocieni, în 10 pacienți fiind necesară litrotritia mecanică. La 2 pacienți s-au efectuat dilatații de coledoc pentru stenoze coledociene benigne, iar la 5 pacienți s-au montat sonde coledociene.

Complicațiile apărute au fost în general ușoare : hiperamilazemie la 24 de pacienți, 1 (0,72%) pacient cu pancreatită acută edematoasă care s-a rezolvat în 2 săptămâni. 1 pacient a trebuit operat având un calcul mare care s-a inclavat în papilă. În imagini se prezintă câteva cazuri din experiența clinicii.

Figura 1. Calculi multipli coledocieni



Figura 2. Coledoc după evacuarea calculilor coledocieni cu sonda Dormia



Figura 3. Stenoza coledociana benignă

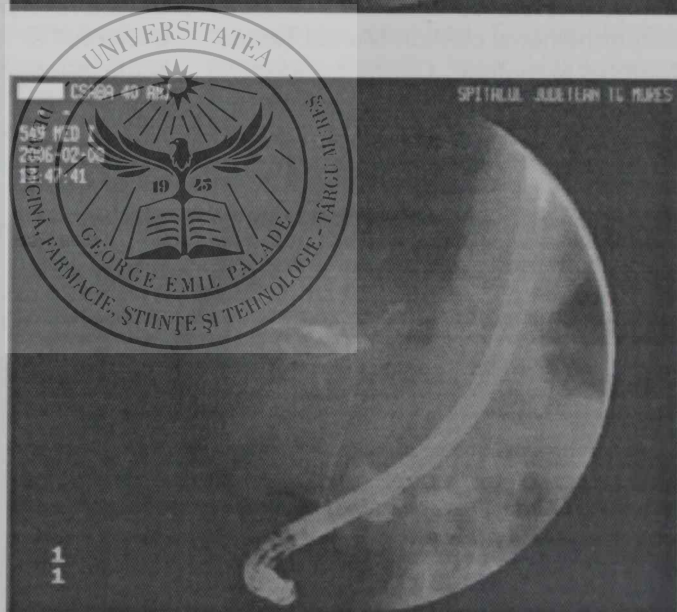
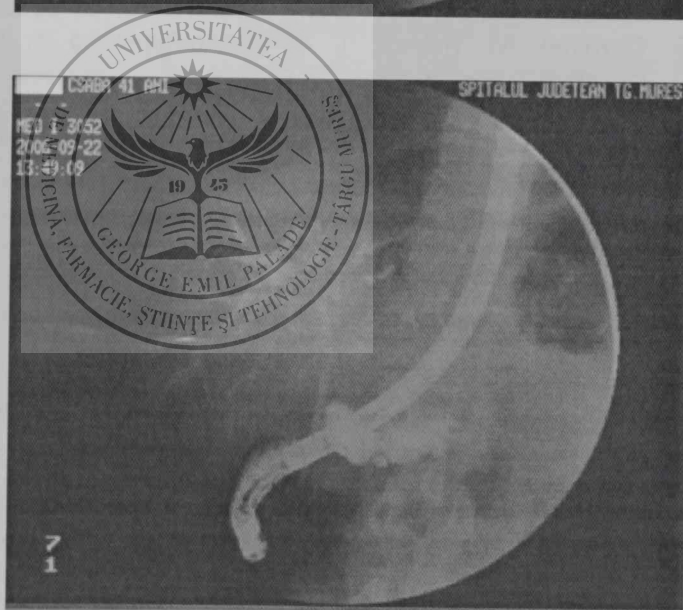


Figura 4. Stenoza coledociana benigna in timpul dilatarii cu sonda coledociana



Figura 5. Stenoza coledociana benigna dupa protezare.



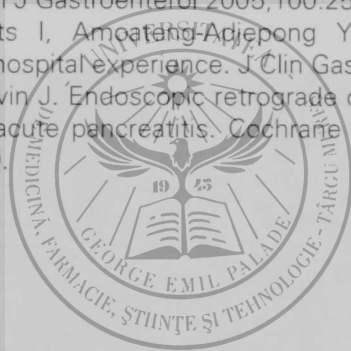
Concluzii. CPRE este o metoda terapeutica utila si necesara într-un spital de urgenta. Pacientul cu litiaza coledociana, cu pancreatita biliara este tratat în mod endoscopic, interventia chirurgicala deschisa fiind evitata. Pacientul este recuperat foarte repede, numarul de zile de spitalizare si cheltuielile aferente fiind foarte reduse.

CPRE este benefica atât pentru pacient, cât si pentru spital.

Autoarea multumeste pentru colaborare: Prof.Constantin Copotoiu si tuturor chirurgilor care au înțeles importanta metodei, Clinicii de radiologie, prof. dr.Mircea Buruiian, ca si medicilor anesteziști care au ajutat la sedarea pacientilor.

Bibliografie

1. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38393.
2. Khandekar S , Disario JA. Endoscopic therapy for stenosis of the biliary and pancreatic duct orifices. *Gastrointest Endosc* 2000;52:5005.
3. Saito M , Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, et al. Long-term outcome of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis with cholecystolithiasis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:54055.
4. Geenen JE, Toouli J, Hogan WJ, et al. Endoscopic sphincterotomy: follow-up evaluation of effects on the sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1984;87:7548.
5. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:22832.
6. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:23742.
7. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540-2550.
8. Chwistek M, Roberts I, Amoateng-Adjepong Y. Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:41-44.
9. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4: CD003630-CD003630.



ECOENDOSCOPIA ÎN FORMATIUNILE PANCREATICE

Andrada Seicean

Clinica Medicala III, UMF "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca

Abstract

For a better visualisation of the pancreas, it has been developed endoscopic ultrasonography. Its indications are: evaluation of pancreatic cancer and neuroendocrine tumors (staging, resectability, histology); palliative treatment of pain local tumor destruction; evaluation of malignant potential of cystic lesions of the pancreas (morphology, cytology and different markers of the cystic fluid).

Cancerul pancreatic reprezintă una dintre tumorile cu cel mai rezervat prognostic atât la bărbați cât și la femei. Desigur, progresele facute în terapia medicală și chirurgicală permit să îmbunătățească supraviețuirea și calitatea vieții. Supraviețuirea globală s-a ameliorat foarte puțin față de anii 1960. Cel mai important factor predictiv al supraviețuirii este stadiul în momentul diagnosticului și rezecabilitatea tumorală. La nivel mondial supraviețuirea pentru tumorile localizate este de 14-15%, pentru cele extinse locoregionale de 5-7%, iar pentru cele metastatice de 2%. (1)

Ecoendoscopia EUS s-a dezvoltat în anii 1980 în scopul stadializării cancerului pancreatic. (2) Se folosesc transductoare situate în vârful unui endoscop special care pot să scaneze în plan perpendicular pe endoscop (scanare radială), sau în lungul axului endoscopului (scanare lineară). Avantajul major este oferit de plasarea transductorului imediat adiacent pancreasului, la nivelul stomacului sau duodenului, obținându-se imagini cu frecvențe înalte de ultrasunete și fără efectul de umbră al aerului din tubul digestiv. Se obțin imagini de înaltă

rezoluție a leziunilor mici chiar de 2-3 mm.

Rolul EUS în cancerul pancreatic este de :

- stadializarea tumorală
- evaluarea rezecabilității
- obținerea de citologie sau histologie
- terapia paliativă a durerii (neuroliză plexului celiac) sau distrucția tumorilor inoperabile (cu substanțe citotoxice sau prin terapie fotodinamică).

1. Stadializarea tumorală.

Trebuie caracterizate tumora primară și extinderea ei, adenopatiile locoregionale, ascita și metastazele hepatice.

Tumora primară

În ecoendoscopia tumorile pancreatice apar ca formațiuni hipoeogene, neomogene, imprecis delimitate. Întotdeauna trebuie descrisă mărimea, forma, delimitarea, ecostructura, modificările parenchimului adiacent și a ductelor, implicarea organelor din jur (perete duodenal, CBP, splină, stomac) și a vaselor mari (vena portă și vasele mezenterice). Interesarea vaselor splenice poate fi urmărită, dar nu are valoare din punct de vedere al stadializării, tumorile cu o asemenea implicare fiind încă rezecabile chirurgical dacă vasele mari (vena portă și vasele mezenterice) nu sunt afectate.

Se pot vizualiza tumori de până la 15 mm diametru cu o acuratețe de 100%, (comparativ cu CT dublu spiral care are o acuratețe de 67% pentru aceste leziuni. (3). Pentru detectarea tumorilor de < 3 cm sensibilitatea și specificitatea EUS este de 100%, superioare celor obținute la ERCP (pentru care sensibilitatea este de 89%, iar specificitatea de 64%) (4).

În diagnosticul tumorilor pancreatice MRCP are o acuratete apropiată de EUS (91 fata de 93%), , fara ca diferenta sa fie semnificativa statistic (5).

Adenopatiile locoregionale cu caracter malign sunt formatiuni intens hipoecogene, rotunde, bine delimitate, > 1cm diametru. Întotdeauna trebuie precizat numarul si localizarea lor : peripancreatic, perigastric, în hilul ficatului sau splinei, la nivelul trunchiului celiac. Sensibilitatea de 62% si acuratetea de 74% EUS in descoperirea adenopatiilor din cancerul pancreatic sunt net superioare celor ale CT (19% si respectiv 42%) sau ale ecografiei abdominale (8% si respectiv 37%) (6).

Ascita se evidentiaza perigastric sub forma unei colectii hipoecogene, delimitata între ansele intestinale si peretele gastric. EUS permite vizualizarea ascitei chiar si când aceasta se găsește în cantitate redușă.

Metastazele hepatice apar sub forma unor formatiuni hipoecogene, rotunde, bine delimitate, adeseori multiple. Deoarece examinarea permite obținere corespunzătoare doar a lobului hepatic stâng, locul EUS în aprecierea corectă si completa a metastazelor hepatice este limitat.

Pe baza celor descrise mai sus tumora poate fi stadializată în sistemul TNM dupa cum urmează:

Tumora primara

T1- limitata la pancreas 2 cm

T2-limitata la pancreas 2 cm

T3-invadeaza duoden, CBP, tesut peripancreatic

T4-invadeaza splina, colon, vase mari (vena porta, artera si vena mezenterica)
Ganglioni regionali N1

- ganglioni celiaci, pilorici numai în cancerul de cap pancreatic

- ganglioni hili splina numai în cancerul de coada de pancreas

Metastaze M1-metastaze la distanta

Stadiul TNM

I T1-2 N0M0

II T3N0M0

III TN1M0

IVa T4NM0

IVb TNM1

Acuratetea stadializării TNM este de 85-93% pentru stadiul T (mai redușă în pancreatita cronică datorită modificărilor din parenchimul adiacent), 64-82% pentru stadiul N si 65% pentru stadiul M.(7)

Aplicabilitatea EUS este redușă la stenozele duodenale sau tumorile foarte mari.

2. Rezecabilitatea tumorală este conditionată de lipsa metastazelor si a afectării vaselor mari. Tumora este considerată încă rezecabilă dacă interfata tumora vas nu se vizualizează pe o distanță sub 2 cm lungime.

Criteriile de nerezecabilitate sunt:

1. Pierdere interfetei tumora-vas >2cm

2. Creșterea tumorală intravasculară

3. Lipsa vizualizării vasului

4. Prezența vaselor colaterale

Sensibilitatea EUS pentru detectarea invaziei venoase în cancerul pancreatic a fost de 91%, specificitatea de 97%, rezultatele fiind superioare

celor obținute la CT(36, respectiv 85%),ecografie abdominală (9 respectiv 72%) sau angiografie (45 respectiv 100%). Specificitatea EUS în detectarea invaziei venei mezenterice superioare este mai scăzută față de angiografie datorită situației mai profunde a venei.

3. Diagnosticul citologic sau histologic .

Aspiratia cu ac fin EUS-FNA:Dacă tumora este nerezecabilă, este necesară obținerea citologiei în vederea începerii tratamentului chimioterapic. Aceasta se poate realiza pe cale percutană, dar există riscul înșămânțării pe traiectul acului de punctie si al înșămânțării peritoneale. (8) Dacă punctia aspirativă se face pe cale transduodenală prin EUS se reduce riscul înșămânțării.

Specificitatea citologiei prin punctie cu ac fin pe cale ecoendoscopica este de 100%, dar pâna la 25% dintre cazuri pot fi fals negative .De aceea , un rezultat citologic negativ la o formatiune înalt sugestiva de a fi maligna, nu exclude malignitatea. Complicatiile (1,6% dintre pacienti) constau în pancreatite acute, pneumonii de aspiratie. Riscul hemoragiilor prin punctie accidentală a vaselor este practic nul, deoarece se folosesc ace fine de 22Gauge.

Tehnica trucut EUS-TNB , recent dezvoltată în ecoendoscopie, prelevează fragmente tisulare prin tehnica taierii. Se folosesc ace de 19 Gauge în vederea obținerii unui fragment tisular care va fi supus examenului histologic, acurătatea metodei fiind de peste 60%.Teoretic există câteva avantaje ale utilizării acestei tehnici: mai bună examinare a unei probe histologice decât a uneia citologice, reducerea numărului de pasaje pentru obținerea unui fragment tisular adecvat ,evitarea prezentei unui citopatolog în camera de examinare, dar superioritatea față de EUS-FNA nu a fost încă dovedită.

4.Tratamentul paleativ

Neuroliza plexului celiac se utilizează pentru controlul durerii în cazurile inoperabile. Consta în injectarea de bupivacaina 3-6 ml și 10 ml alcool 96% la nivelul trunchiului celiac (deasupra acestuia sau pe partile laterale). Se obține o ameliorare a durerii pentru o durată de 8-12 săptămâni. Complicațiile posibile sunt hipotensiunea ortostatică, (prin mecanism vagal), diareea (prin mecanism vagal),exacerbarea temporară a durerii, paraplegia prin ischemie medulară. Rezultatele sunt mai bune decât cele obținute prin denervare chirurgicală sau prin neuroliza ghidată CT, datorită unei mai bune vizualizări a zonei celiace la ecoendoscopie.

Injectarea intratumorală de limfocite activate permite o supraviețuire de aproximativ 13 luni, mai lungă decât cea

cunoscută din istoria naturală a bolii, dar metoda este încă experimentală.(9)

Pe modele animale s-a aplicat terapia fotodinamică la nivel pancreatic. Se administrează o substanță fotosensibilizantă pe cale orală, iar pe cale EUS se plasează până la nivelul pancreasului un cateter prin care se introduce o fibră optică prin care trece o lumină de laser de 630 nm. Sub influența luminii de laser substanța fotosensibilizantă eliberează radicali liberi de oxigen ,rezultând necroza tisulară localizată. După trei expuneri de lumină a câte 120 sec se poate distruge o leziune de 1 cm, cu un perete de 1 mm.(10).

Leziunile chistice ale pancreasului
Diferențierea între pseudochiste, chistadenome seroase, chistadenome mucinoase, chistadenocarcinoame și tumori mucinoase intrapapilare este dificilă, cu atât mai mult cu cât ,în funcție de leziune, rezecția chirurgicală va fi extensivă sau limitată. Datorită rezoluției înalte, a posibilității de aspirare a fluidului intrachistic și de plasare a unei chistogastrostome sau chistoduodenostome, EUS crește acurătatea diagnosticului în leziunile chistice pancreatice.

Chistadenomul seros are o morfologie microchistică, stroma este intens vascularizată, iar în centru există o arie de fibroză sau calcificare. În 25% din cazuri morfologia poate fi de tip macrochistic. Fluidul pe care îl conține este vâscos, acelular și nu conține fibrină .

Chistadenomele mucinoase sunt de obicei macrochistice, fără îngrosarea peretilor.

Chistadenocarcinoamele se recunosc prin prezența unei mase tumorale hipocogene în imediata vecinătate.

Tumorile mucinoase intrapapilare provin din epiteliul ductal, sunt leziuni macrochistice. Pot fi benigne (ectazia ductală mucinoasă) care se caracterizează prin prezența unui Wirsung dilatat cu

peretii îngroșati. Dacă formatiunea intraductala este o masă complexă cu peretii îngroșati, septele și noduli intraductali, mai probabil are caracter malign. Fluidul din leziunile chistice mucinoase este clar, vâscos și conține celule epiteliale.

Ecoendoscopia trebuie să caracterizeze peretele (gros sau subtire), componenta solidă a formațiunii, septele (groase sau subțiri), numărul și mărimea chistelor și limfadenopatiile. Leziunile neoplazice au pereti și septele îngroșate, țesut solid în interior și aspect microchistic. Formațiunile non neoplazice prezintă septele subțiri sau sunt uniloculare simple.

Numai pe baza caracteristicilor ecoendoscopice ale leziunilor chistice pancreatice nu se poate realiza un diagnostic diferențial clar, acuratețea

globală pentru diferențierea neoplazic-nonneoplazic variind între 40 și 93%. (11)

Asocierea EUS-FNA permite analiza fluidului intrachistic din punct de vedere citologic și a markerilor tumorali. Nivelul ACE > 192 U/ml este sugestiv pentru malignitate, iar amilazele intrachistice peste 5000 UI/l sugerează benignitatea (12)

Tumori neuroendocrine

Datorită bunei vizualizări a duodenului și peretelui gastric zona cunoscută ca „triunghiul gastrinoamelor”, câștigând datorită posibilității de detectare a leziunilor mici de 2-3 cm, ecoendoscopia este metoda de elecție pentru diagnosticul tumorilor neuroendocrine (sensibilitate de 82% și specificitate de 95%). (13).

Bibliografie:

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998;48(1):6-29.
2. DiMagno EP, Buxton JL, Began PT, et al. Ultrasonic endoscope. Lancet 1980;22:629-31.
3. Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al. Pancreatic tumors : comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Am J Roentgenol; 1998; 170(5):1315-1322.
4. Rosch T, Lorenz T, Braig C et al. Endosonographic diagnosis of pancreatic tumors. Dtsch Med Wochenschr 1990; 115(36):1339-1347
5. Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA et al. Endoscopy 2003; 35 (12):1029-1032
6. Palazzo L. Staging of ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Endoscopy 1998; Suppl1:A103-107
7. Dewitt J, Ciaccia D, LeBlanc J et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasound (EUS) and dual-phase helical computed tomography (DPHCT) for the preoperative evaluation of known or suspected pancreatic malignancy: final results. Gastrointest Endosc 2003; 57:AB99.
8. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. Am J Surg 1991;161(1):26-9; discussion 29-30.
9. Chang K, J., Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC. Phase I clinical trial of local immunotherapy (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound guided fine needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma [abstract]. Gastrointest Endosc 1998;47:AB144.

10. Chan HH, Nishioka NS, Mino M et al. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(1): 49-53.
11. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointestinal Endosc* 2003; 58: 59-64.
12. Kalha I, Kaw M, Singh S et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 2003; 124:A188.
13. Prinz RA. Localization of gastrinomas. *Int J Pancreatol* 1996;19(2):79-91.



CANCERUL GASTRIC MECANISME GENETICE SI MOLECULARE

I. Pascanu¹, S. Bataga², C. Muresan¹, K Csep¹, A. Laszlo³

1 Disciplina de Genetica, UMF Tg. Mures

2 Clinica Medicala I, Disciplina de Interne, UMF Tg. Mures

3 Disciplina de Fiziopatologie, UMF Tg. Mures

Abstract.

Cancerul reprezinta o alterare a proceselor de crestere si proliferare, cu etiologie multifactoriala în marea majoritate a cazurilor. Transformarea neoplazica presupune o acumularea de mutatii somatice si germinale. În acest articol se discuta mecanismele moleculare generatoare de cancer gastric. Acestea implica anomalii ale oncogenelor, genelor supresoare a cresterii tumorale, moleculelor de adeziune celulara, reglatorilor ciclului celular. Instabilitatea genetica si alterarea factorilor de crestere si/sau citokinelor contribuie la mecanismul complex al cancerogenezei gastrice. O mai buna înțelegere a acestor anomalii va contribui fara îndoiala, în mod semnificativ, la o mai buna abordare terapeutica a acestui tip de cancer.

Cancer is an alteration of growth and proliferation, with multifactorial aetiology, in most cases. The pathway of carcinoma development involves accumulation of somatic and germinal mutation. In this paper we discuss the molecular mechanisms underlying the development of gastric carcinoma. This includes abnormalities of oncogenes, tumor suppressor genes, cell adhesion molecules and cell cycle regulators. Additionally genetic instability and alterations in growth factors and cytokines contribute to the complex pathways involved in gastric carcinogenesis.

Better understanding of these events will no doubt contribute significantly to our fight against this killer cancer.

1. Notiuni introductive

Cancerul reprezinta o alterare a proceselor de crestere si proliferare ce presupune o acumulare de modificari genetice si epigenetice celulare. Originea acestor modificari este unanim acceptat astazi ca fiind monoclonala. Celulele tumorale, supuse selectiei, dobândesc urmatoarele trasaturi fenotipice:

- Autosuficienta factorilor de crestere,
- Insensibilitate la semnale care blocheaza cresterea,
- Proliferare necontrolata,
- Sustragere de la apoptoza,
- Capacitate de invazie,
- Metastazare si angiogeneza.

Majoritatea cancerelor sunt multifactoriale, cu alte cuvinte apar ca urmare a unei combinatii de factori genetici si de mediu a caror cuantificare este uneori deosebit de dificila. Indiferent de cauza, transformarea neoplazica presupune o acumularea de mutatii:

- Somatice acumulate în timpul vietii, netransmisibile,
- Germinale cu transmitere de la o generatie la alta

Caracteristicile bolii canceroase sunt urmatoarele:

1. Cancerul este o boala genetica care apare ca urmare a producerii în cascada de mutatii multiple în diferite gene ce controleaza: proliferarea celulara,

repararea ADN-ului, ciclul mitotic, moartea celulară.

2. Evoluția procesului malign se produce multistadial.

2. Mecanisme moleculare în tumorigeneza gastrică

Mecanismele moleculare generatoare de cancer gastric implică anomalii ale: oncogenelor, genelor supresoare a creșterii tumorale, moleculelor de adeziune celulară, reglatoriilor ciclului celular. Instabilitatea genetică și alterarea factorilor de creștere și/sau citokinelor contribuie la mecanismul complex al cancerogenezei gastrice. Există diferențe în ceea ce privește modificările genetice și epigenetice care apar în forma difuză și respectiv intestinală a cancerului gastric.

2.1. Oncogenele

Oncogenele iau naștere ca urmare a unor mutații de tip "câștig de funcție" a protooncogenelor prin intervenția unor factori activatori în celulele somatice. Ele au efect dominant la nivel celular. Produsii specificați de oncogene sunt oncoproteinele.

Numeroase proto-oncogene sunt activate în cancerul gastric, existând diferențe între subtipurile histologice. Gena c-met, ce codifică un receptor pentru factorul de creștere hepatocitar este amplificată în 19% din carcinoamele gastrice de tip intestinal și în 39% din cele difuze. Majoritatea carcinoamelor gastrice exprimă două transcripțe ale oncogenei de 7kb și respectiv 6kb, expresia acesteia din urmă se corelează cu factori de prognostic printre care se numără adâncimea invaziei tumorale sau diseminarea la nivel limfatic.

O altă oncogenă frecvent activată este K-sam cu cel puțin patru variante transcripționale.

În 20% din cancerele gastrice de tip intestinal se descrie amplificarea

preferențială a proto-oncogenei c-erbB2, cu prognostic în general nefavorabil.

2.2. Genele supresoare a creșterii tumorale

Aceste gene blochează dezvoltarea neoplaziilor prin reglarea creșterii și proliferării celulare, fiind amplu conservate.

Tumorile se dezvoltă în celulele în care ambele alele sunt pierdute, sunt astfel gene recesive. Mutațiile cu "pierderea funcției" acestor gene determină creștere celulară necontrolată și apoptoză ineficientă.

Una din cele mai cunoscute gene supresoare a creșterii tumorale, "gardianul genomului uman", gena p53 suferă mutații în peste 60% din cancerele gastrice indiferent de tipul histologic. Gena, situată pe cromozomul 17p13, are 11 exoni și codifică o proteină (p53) cu multiple funcții, în esență fiind un factor de transcriere. Genele tinta ale p53 sunt implicate în blocarea ciclului celular și promovarea apoptozei. Pierderea heterozigotității și implicata inactivare a acestei gene care apare în cancerul gastric se produce prin mutații cu sens greșit și deleții ce generează decalarea cadrului de lectură.

Mutații în gena supresoare a creșterii tumorale APC, implicată în polipoza adenomatoasă familială, a fost de asemenea observată în tipul intestinal de cancer gastric dar nu în cel difuz. Gena codifică o proteină cu numeroase domenii funcționale, având roluri în proliferarea celulară, adeziunea intercelulară, stabilitatea citoscheletului, segregarea cromozomială în mitoza, reglarea ciclului celular și apoptoză.

Există și alte gene supresoare în care sunt descrise mutații de tip inactivator în diferite forme de cancer gastric printre acestea se numără: p73, gena înrudită cu p53, pS2, RARα (receptorul nuclear al acidului retinoic), RUNX3, DCC.

2.3. Moleculele de adeziune celulară

Moleculele de adeziune celulara pot actiona ca supresoare tumorale. Una din cele mai recente achizitii în cercetarea genetica cancerului gastric este descrierea mutatiilor în linia germinala a genei E-cadherina în cancerul gastric ereditar.

Cadherina este o glicoproteina membranară din superfamilia mediatorilor de calciu, cu o greutate moleculară de 120 ku, ce formează una din cele patru clase de molecule de adeziune. E-Cadherina este prototipul acestei clase, cu expresie la nivelul tuturor tipurilor de celule epiteliale. Aceasta molecule homofilică de adeziune are rolul de a interveni în polaritatea celulară, menținerea morfologiei tisulare și a diferențierii celulare în celulele normale. E-Cadherina se leagă de citoscheletul actinic prin intermediul mai multor proteine cateinice și, ca urmare, aceste modificări ale expresiei sale vor avea un efect direct asupra adeziunii celulare, cu implicații directe în cancerogeneza.

Pierderea adeziunii celulare mediată de E-cadherina este considerată a fi evenimentul esențial pentru invazia tumorală și formarea de metastaze. Studii recente releva însă rolul acestei molecule în modularea semnalizării intracelulare și prin aceasta în promovarea creșterii tumorale.

Scăderea expresiei E-Cadherinei s-a evidențiat preponderent în cancerul gastric difuz, existând o corelație directă între această scădere și gradul diferențierii tumorale.

Gena E-Cadherinei poate fi inactivată genetic printr-o serie de mecanisme, printre care se numără și metilare în exces a promotorului acestei gene. Unul din subiectele controversate la ora actuală este rolul infecției cu H. Pylori, probabil prin intermediul producerii de IL -1 β , în apariția acestei metilării generatoare de inactivare genică.

Această moleculă prezintă importanța și din perspectiva dozării formei sale

solubile un fragment aminoterminal de 80 ku rezultă în urma digestiei tripsinice în prezenta calciului - cu implicații prognostice și de identificare precoce a recidivelor.

2.4. Reglatori ai ciclului celular și alte gene implicate în metastazare

Unul dintre reglatorii ciclului celular ciclina E este amplificată în 15-20% din carcinoamele gastrice. Amplificarea sau supraexpresia genică se asociază cu un comportament agresiv al cancerului și diseminare limfatică.

Transcripte CD44 anormale sunt frecvent asociate carcinoamelor gastrice și apariției metastazari, cu multiple variante asociate subtipului intestinal și respectiv difuz. Osteopontina, o proteină ligandă CD44 este supraexprimată în 73% din carcinoamele gastrice, coexprimarea acesteia cu CD44v9 corelându-se cu invazia limfatică și/sau metastazarea.

2.5. Micosatelitii și instabilitatea cromozomială

Instabilitatea micosatelitiilor (MSI) la nivel tumoral reprezintă o caracteristică a funcționării defectuoase a genelor MMR (sistemul reparării împerecherilor gresite), reprezentând una dintre verigile carcinogenezei gastrice.

La om MMR este alcătuit din genele: MLH1, MSH 2, MSH 3, MSH 6, PMS 1, PMS 2, toate fiind considerate gene supresoare a creșterii tumorale.

Mecanismul de reparare a erorilor de împerechere se desfășoară în mai multe etape:

1. Identificarea împerecherilor gresite, pierderilor sau inserțiilor,
2. Sectionarea și degradarea exonucleazică a ADN (1-2 kb),
3. Refacerea secvenței normale.

MSI cauzată de inactivarea epigenetică a genei MLH1 este descrisă în 15-39% din cazurile de cancer gastric sporadic de tip intestinal, majoritatea aparând ca

urmare a hipermetilării promotorului.

2.6. Factorii de creștere și citokinele

Celulele tumorale gastrice exprima un spectru larg de factori de creștere și citokine care acționează prin mecanisme de tip autocrin, paracrin sau juxtacrin, a căror expresie variază cu subtipul histologic de cancer gastric.

Familia factorilor de creștere EGF sunt în mod curent supraexprimați în carcinomul de tip intestinal, în timp ce TGF β , IGF II și bFGF sunt frecvent exprimați în exces

în subtipul intestinal.

Interleukina-1 α este produsă atât de celulele inflamatorii cât și de cele tumorale. Ele acționează ca un factor de creștere autocrin pentru celulele carcinomatoase gastrice și de asemenea sunt importante pentru expresia receptorilor factorului de creștere EGF.

Factorii angiogenetici, VEGF, bFGF și IL-8 sunt produși de celulele tumorale determinând neovascularizare în interiorul țesutului gastric tumoral.

Bibliografie:

1. Akagi M, Kawaguchi M, Liu W, McCarty MF, Takeda A, Fan F, Stoeltzing O, Parikh AA. Induction of neuropilin-1 and vascular endothelial growth factor by epidermal growth factor in man gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88: 796-802
2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867
3. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-1687.
4. Hattori Y, Odagiri H, Nakatani H, Miyagawa K, Naito K. K-sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin-binding growth factor receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5983-5987
5. Isogaki J, Shinmura K, Yin W, Arai T, Koda K, Kimura. Microsatellite instability and K-ras mutations in gastric adenomas, with reference to associated gastric cancers. *Cancer Detect rev* 1999; 23: 204-214
6. Ito Y. Oncogenic potential of the RUNX gene family: 'overview'. *Oncogene* 2004; 23: 4198-4208
7. Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E. Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1993; 55: 72-75
8. Lu W, Pan K, Zhang L, Lin D, Miao X, You W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2005; 26: 631-636
9. Sano T, Tsujino T, Yoshida K, Nakayama H, Haruma K, Ito H. Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 1q, 5q, and 17p in human gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 2926-2931.
10. Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, Kerr LD. Activation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. *J Immunol* 1998; 160: 2401-2407
11. Suzuki T, Yasui W, Yokozaki H, Naka K, Ishikawa T, Tahara E. Expression of the E2F family in human gastrointestinal carcinomas. *Int J Cancer* 1999
12. Tamura G, Kihana T, Nomura K, Terada M, Sugimura T, Hirohashi S. Detection of frequent

CANCERUL BILIOPANCREATIC EPIDEMIOLOGIE, FACTORII DE RISC, DIAGNOSTIC.

Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria

Clinica Medicala I, compartimentul de Gastroenterologie, UMF Tg Mures

Biliopancreatic carcinoma has a poor prognosis since the diagnosis of the tumor occurs late when advanced disease is present. The identification of potential causes and earlier diagnosis are needed to prevent the disease or identify it early enough to improve survival. The main risk factors for pancreatic cancer include advanced age, cigarette smoking, high-fat diet, diabetes mellitus, chronic pancreatitis (especially hereditary pancreatitis) and a positive family history of pancreatic cancer. Patients with anatomic abnormalities and chronic inflammatory conditions (primary sclerosing cholangitis, infections with parasites) have an increased incidence of bile duct cancers. Several new and promising imaging techniques, the identification of new genes and a better definition of genetic alterations that characterize preinvasive lesions will hopefully allow to develop sensitive and specific technologies to screen and to detect early biliopancreatic cancer for even premalignant lesions to improve the mostly fatal prognosis of this tumor.

În literatura de specialitate, prin afecțiune biliopancreatică se înțelege: cancerul de pancreas, cancerul sistemului biliar extrahepatic și patologia biliopancreatică benignă. Cancerul biliopancreatic înseamnă deci: cancerul de pancreas și cancerul sistemului biliar extrahepatic.

Cancerul cailor biliare extrahepatice

Cancerul cailor biliare extrahepatice este relativ rară, dar mai frecventă decât cel

al vezicii biliare. 15% din tumorile biliare sunt localizate la nivelul cailor biliare extrahepatice. În colangita sclerozantă primară incidența cancerului cailor biliare este de 30%. Privind localizarea tumorii, în 46% a cazurilor este localizată în 1/3 superioară, în regiunea unirii ducturilor hepatice (tumora Klastkin), iar în 70% localizată la nivelul 2/3 superioare ale cailor biliare extrahepatice. Privind histologia, în 71% este vorba de adenocarcinom. (4,6,7,12)

Etiologia cancerului cailor biliare extrahepatice este necunoscută.

Au fost incriminați o serie de factori de risc în favorizarea apariției cancerului cailor biliare extrahepatice:

• **Vârsta:** în jurul vârstei de 60 ani (50-70 ani).

• **Sexul:** usoară predominanță la bărbați (raportul bărbați/femei este de 2/1);

• **Litiază biliară** are rol mult mai scăzut în apariția cancerului cailor biliare (20-40%) decât în cazul vezicii biliare. După unii autori, litiază biliară nu poate fi considerat factor predispozant la cancerul cailor biliare extrahepatice. Polipul cailor biliare predispune la cancer;

• **Anomalii congenitale ale cailor biliare:** chist coledocian, boala Caroli, duct biliopancreatic comun mai lung de 2,1 cm;

• **Colangita sclerozantă primară**, colită ulcerativă (asociată frecvent cu colangita sclerozantă primară). În Statele Unite s-a găsit frecvent asocierea între colită ulcerativă, colangita sclerozantă și cancerul cailor biliare;

• **Parazitoze:** *Clonorchis sinensis* (mai ales în Asia), infestarea cronică cu

fasciola hepatica, *Ascaris lumbricoides*. De asemenea s-a observat asociere mai frecventa la purtatorii cronici de *Salmonella Typhi*;

- Expunere îndelungată (profesională) la carcinogeni industriali: benzidina, nitrozamine, pesticide din industria chimică, cauciucului, aviației, industria de mașini, industria lemnului. Pare să existe asociație posibilă între: expunere la bifenil policlorurat, azbestoza, contraceptive orale, metildopa, isoniazida și apariția cancerului cailor biliare extrahepatice. (4,6,7,8,12,13).

Diagnosticul cancerului cailor biliare extrahepatice :

Trebuie suspionat când este vorba despre icter obstructiv, care apare progresiv, fără durere.

- Analize de laborator: bilirubina crescută și mai ales componenta directă, FA și GGT cu valori crescute. (4,12)

- Ecografia transabdominală (frecvent ca prima investigație imagistică) și ecografia transhepatică evidențiază canale biliare dilatate în amonte de tumoră, prezenta metastazelor. Tumoră se vizualizează mai rar prin aceste metode, dar se pot vizualiza metastazele, adenopatia. Ecoendoscopia câteodată permite vizualizarea mai bună a cailor biliare extrahepatice. Alte investigații care pot fi efectuate în diagnosticul cancerului cailor biliare extrahepatice sunt radiografia eso-gastro-duodenală cu substanță de contrast și gastro-duodenoscopia, mai ales pentru diagnostic diferențial. (1)

- Cholangiografia transhepatică percutană și cholangiografia endoscopică retrogradă sunt metodele cele mai importante atât în investigația cât și în terapia cancerului cailor biliare extrahepatice. În general dacă sunt dilatate numai canale biliare intrahepatice se efectuează cholangiografia percutană, dacă sunt dilatate și canale biliare extrahepatice se efectuează cholangiografia retrogradă.

Frecvent cele două metode sunt combinate. Ambele metode permit și tratamentul paliativ a cancerului cailor biliare prin montarea unor proteze (cele mai noi sunt endoprotezele terapeutice din metal), permițând astfel scurgerea bilei și îmbunătățind condițiile de viață al pacientului. (4,6,12)

- Examenul citologic al bilei obținute prin aspirație sau periaj în cursul efectuării cholangiografiei retrograde sau percutană este posibil în aproximativ 50% a cazurilor. (4,12)

- Arteriografia este necesară mai ales în cazurile când urmează intervenția chirurgicală și se suspicionează infiltrare al arterei hepatice sau a venei porte. (4,12)

Cancerul de pancreas

A 4-a cauză de deces în tumori maligne și a 2-a cauză de mortalitate privind tumorile digestive. În ultimii 50 de ani frecvența cancerului de pancreas a crescut progresiv, la ambele sexe dar mai ales la femei. Incidenta cancerului de pancreas este de 11-12/100000 locuitori. 90% a cancerelor pancreasului sunt adenocarcinoame, în rest: chistadenocarcinom, carcinom acinar, pancreatoblastom, tumori endocrine (sunt rare). În România frecvența cancerului pancreatic, la bolnavii internați este între 0,01-0,39%, cu creșterea frecvenței în ultimii ani, datorându-se posibil și metodelor noi de investigații care au fost introduse. Incidenta cancerului de pancreas diferă în lume, în funcție de rasă, etnie, religie, obiceiuri alimentare: este mai frecvent la populația maorii din Noua Zelandă, Hawaii; în Statele Unite este mai frecvent la evrei, mai rar la mormoni; mai frecvent la populația afroamericană; mai rar în Africa, India, Orientul Mijlociu (5,9,10,11).

Factori de risc, implicați în etiologia cancerului pancreatic:

· Vârsta: incidența crește cu vârsta, 80% ale cancerelor de pancreas apare între 60-80 ani.(2,5,9,10,11,13)

· Sexul: predomină la bărbați, dar în ultimii 50 ani a crescut mult frecvența cancerului de pancreas la femei. Raportul bărbați/femei este de 1,5.(2,5,9,10,11,13)

· Pancreatita cronică: prezintă risc crescut de a dezvolta cancer de pancreas, mai ales pancreatita cronică calcifiantă, ereditară, tropicală, prin hiperplazia ductală papilară și hiperplazia mucinoasă atipică.(2,5,10,11,13)

· Diabetul zaharat: este prezentă la 60-80% din pacienții cu cancer de pancreas, mai ales forma insulinoindependentă. Se pare că diabetul zaharat din cancerul de pancreas este consecința acestuia din urmă și nu diabetul este un factor de risc. S-a considerat că un grup de risc de cancer pancreatic sunt pacienții care au diabet zaharat instalat de cel puțin 2 ani, au vârsta peste 50 ani, fără antecedente familiale de diabet. Toleranța scăzută la glucoză și hiperinsulinaemia, obezitatea sunt și ele incriminate în favorizarea apariției cancerului pancreatic.(2,5,10,11,13)

· Alimentatia: aportul caloric crescut, consumul exagerat de proteine, bogată în grăsimi cresc riscul apariției cancerului pancreatic.(2,5,10,11,13)

· Fumatul: este factorul de risc despre care s-a dovedit sigur că favorizează apariția cancerului pancreatic.(2,5,9,10,11,13)

· Carcinogenii de mediu: expunere îndelungată (profesională) la carcinogeni industriali: metilcolantren, paradimetilaminobenzen, benzidina, metilnitrozouretan, derivați de gudron, din industria chimică, petrochimică, a cauciucului.(5,10,11)

· Factori genetici: în carcinogeneza pancreatică s-au descoperit - până în prezent - ca fiind implicați: inactivarea genelor supresoare p53, p16, DPC4; mutații la nivelul oncogenei k-ras. Cancerul de pancreas familial este legat

de factorii genetici.(3,5)

Explorări diagnostice în cancerul pancreatic:

· Explorări biochimice: nu sunt sugestive pentru diagnostic, pot fi elevate glicemia, bilirubina, fosfataza alcalină, 5-nucleotidază, LDH, GOT, poate fi prezentă un sindrom inflamator, anemie.(2,5,9,10,11,13)

· Explorări imagistice

• Radiologice: examenul radiologic abdominal simplu evidențiază dispariția calcificărilor intrapancreatice preexistente.(5,10,11)

• Ultrasonografia și ecografia doppler: este metoda de primă intenție în diagnosticul cancerului de pancreas. Evidențiază relativ ușor tumori peste 2cm (peste 1-1,5cm), hipoechogene, existența metastazelor și dilatarea căilor biliare sau ducturilor pancreatice. Ecografia doppler furnizează date despre existența invaziei vasculare din vecinătate.(1)

• Ecoendoscopia: este o metodă performantă în diagnosticul cancerului pancreatic, evidențiază formațiuni sub 2cm, adenopatii, invazie vasculară. De asemenea în cursul ecoendoscopiei poate fi efectuată punctia aspirativă cu ac fin, ghidată ecografic.(5,10,11)

• Tomografia computerizată: este mai performantă decât ecografia, zona suspectată se examinează la secțiuni de 3-5mm, se administrează substanță de contrast per os și intravenos. Pentru tumori peste 15mm, sensibilitatea metodei este aproape 100%.(5,10,11)

• Rezonanța magnetică nucleară: nu este superioară computertomografiei, decât în cazurile înaintea deciziei intervenției chirurgicale, la cazurile cu suspiciune de cancer de pancreas.(5,10,11)

• Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă: acuratețea este de aproximativ 90-100%, evidențiază formațiunea, stenozele, dilatațiile; se poate efectua biopsia pancreatică ductală, recoltarea de

suc pancreatic pentru examen citologic si este o metoda de tratament în cazul stenozei biliare.(5,10,11)

- Angiografia: este importanta dar daca se poate efectua CT spiral si ecoendoscopia, nu mai are valoare.(5,10,11)

- Tomografia de emisie pozitronica: are valoare în diagnosticul diferential cu pancreatita cronica.(5,10,11)

- Radioimunolocalizarea tumorii: are rol în depistarea recidivelor.(5,10,11)

- Gastroduodenoscopia: se poate efectua în timpul colangiopancreatografiei endoscopice retrograde, pentru aprecierea invaziei tumorale, a stenozei existente.(5,10,11)

- Markerii tumorali: lantul glicozilat al carbohidratelor asociate mucinelor: CA19-9 este mult utilizat, poate da rezultate fals negative (tumora mica) sau fals pozitive (pancreatita cronica si colestaza); CA242

are o specificitate mai mare. Antigenul carcinoembrionic are specificitate si sensibilitate scazuta în cazul cancerului pancreatic. Alti markeri tumorali sunt: polipeptidul amiloid insular si inhibitia aderentei leucocitare (valoare predictiva 80%). Markerii tumorali au mare valoare în urmarirea evolutiei dupa interventii chirurgicale. (5,11)

- Examenul morfologic: se efectueaza examenul citologic obtinut prin aspiratie cu ac fin ghidat ecografic sau prin CT sau biopsia ductului pancreatic.(5,10,11)

- Markerii genetici: detectarea mutatiilor genelor p16, p53, DPC4, sau k-ras.(5,10,11)

- Laparoscopia în scop diagnostic si laparotomia exploratorie se efectueaza mai rar în ultimul timp, din motivul aparitiei unor noi metode de diagnostic al cancerului de pancreas.(5,10,11)

Bibliografie

1. Badea R, Ducea S, Mircea P et al. Tratat de ultrasonopografie clinica. Editura Medicala 2000; 176-232.
2. Bodoky Gy. Pancreasrák. In: Varró V. Gastroenterologia. Medicina Könyvkiadó 1998; 636-640.
3. Caldas C. Biliopancreatic malignancy: screening the at risk patients with molecular markers. Anu Oncol 1999; 10 suppl 4: 153-6.
4. Copacil. Tumori ale cailor biliare. In: Buligescu L. Tratat de hepatogastroenterologie. Editura Medicala Amaltea 1999; 844-850.
5. Grigorescu M, Dragomirescu C. Tumorile pancreasului exocrin. In: Grigorescu M. Tratat de Gastroenterologie Volum 2. Editura Medicala Nationala 2001; 349-373.
6. Jakab F. A közös epevezeték rosszindulatú daganatai. In: Fehér J, Lengyel G. Hepatológia, Medicina Könyvkiadó 2001; 859-863
7. Döbrönte Z. Az epeutak daganatai. In: Varró V. Gastroenterologia. Medicina Könyvkiadó 1998; 570-572.
8. Jung YS, Lee KI, Kim H et al. Risk factor for extrahepatic bile duct cancer in patients with anomalous pancreatobiliary ductal union. Hepatogastroenterology 2004; 51(58): 946-9.
9. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. Minerva Chir 2004; 59(2):99-111.



10. Olteanu D. Cancerul pancreatic. In: Gherasim L. Medicina interna. Volumul 3. Editura Medicala 1999; 1073-1087.
11. Pospai D. Tumorile pancreasului exocrin. In: Buligescu L. Tratat de hepatogastroenterologie. Editura Medicala Amaltea 1999; 959-970.
12. Stoica V. Cancerul cailor biliare extrahepatice. In: Gherasim L. Medicina interna. Volumul 3. Editura Medicala 1999; 1152-1154.
13. Truninger K. Risk groups for pancreatic and bile duct cancers. Schweiz Rundsch Med Prax 2000; 89(33): 1299-304.



CROMOENDOSCOPIA SI ENDOSCOPIA CU MAGNIFICATIE SI APRECIEREA PIT-PATTERNULUI MUCOASEI COLONICE

D. Georgescu¹, Simona Bataga¹, Ligia Bancu², Török Imola¹, Danusia Onisor¹

1. Clinica Medicala 1, Universitatea de Medicina si Farmacie Târgu Mures

2. Clinica Medicala 2, Universitatea de Medicina si Farmacie Târgu Mures

A good differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic lesions and the early diagnosis of premalignant and malignant changes of the mucosa is the goal of every endoscopy. This review summarizes the new methods of chromo and magnifying endoscopy focusing on technique, dyes, specific staining patterns, and pit-pattern classification. The review also deals with the utility, limits, difficulties and future development of the method.

Utilitatea metodei

Identificarea leziunilor neoplazice de mici dimensiuni este una din principalele cerinte ale unei examinari colonoscopice. Daca leziunile polipoide sunt relativ usor de identificat, fiind proeminente fata de planul mucoasei, leziunile plate sau deprimite sunt mai greu de identificat iar decizia terapeutica cu privire la acestea este dificila datorita dimensiunilor mici: biopsiere, mucosectomie endoscopica, referire la chirurgie în cazul leziunilor apreciate ca maligne [9,12,16].

Bazele anatomice ale metodei

Prin pit-pattern se înțelege aspectul macroscopic al deschiderii la suprafața mucoasei a criptelor glandulare ale mucoasei colonice (criptele lui Lieberkühn). Arhitectura normala a acestor cripte este un criteriu de baza în aprecierea microscopica a mucoasei colonice, cu referire atât la procesele inflamatorii cât si la cele hiperplazice sau neoplazice. Orice anomalie a structurii mucoasei se va traduce într-o modificare a dispozitiei, dimensiunii, formei sau numarului orificiilor criptelor glandulare, pâna chiar la disparitia acestora [8]. Extrapolarea datelor imagistice endoscopice în date morfologice si stabilirea unei corelatii între pit-pattern si substratul histopatologic al leziunii este deosebit de atragatoare pentru endoscopist, prin consecintele practice care decurg din aceasta.

Orice modificare de culoare a mucoasei, o întrerupere a desenului vascular, un pliu îngrosat, tendinta de convergenta sau asimetria la insuflare a unui pliu, orice supradenivelare sau subdenivelare a mucoasei poate avea semnificatia unei leziuni inflamatorii, hiperplazice sau neoplazice [16,17]. Identificarea acestor leziuni este cruciala pot fi evidentiata la 5-20% din colonoscopii; 36% din leziunile plate colonice sunt neoplazice, necesitând o conduita terapeutica particulara [17]. Premiza aprecierii pit patternului pleaca tocmai de la identificarea la endoscopia obisnuita a acestor leziuni, aspect care necesita un examinator avizat si experimentat. Odata identificate aceste leziuni, detalii suplimentare sunt necesare pentru stabilirea conduitei terapeutice abandonare, biopsiere, mucosectomie endoscopica sau trimitere la chirurg. Endoscopia conventionala furnizeaza aceste informatii cu o acuratete de 68%, insuficienta pentru stabilirea conduitei

terapeutice [1,3].

Aprecierea în timpul endoscopiei a caracterului neoplazic sau non-neoplazic al unei leziuni este foarte importantă din punctul de vedere al conduitei terapeutice. Astfel, biopsierea unei leziuni non-neoplazice duce la costuri suplimentare, fără a mai lua în calcul limitele metodei numărul limitat de biopsii care se pot lua dintr-o leziune mică și erorile specifice de esantionaj. Îndepărtarea endoscopică a unei leziuni non-neoplazice duce iarăși la costuri suplimentare, consum de timp și nu este o manevră lipsită de riscuri, referindu-ne aici la perforație și sângerare. Rata complicațiilor polipectomiei nu este neglijabilă, fiind de 0,4-0,7% [19]. Îndepărtarea endoscopică a unei leziuni neoplazice este grevată de riscul nedeletării totale a tumorii, iar în cazul leziunilor infiltrative, de o creștere importantă a frecvenței complicațiilor, în special perforația. Din aceste motive, distingerea leziunilor neoplazice de cele non-neoplazice și în cadrul celor neoplazice, distingerea leziunilor incipiente de cele infiltrative, care invadează submucoasa, este deosebit de importantă [2,8,10,13]. Aici intervine rolul cromoendoscopiei și cel al endoscopiei cu magnificație, metode care au îmbunătățit spectaculos șansa endoscopistului de a distinge corect leziunile colonice menționate și de a aplica o conduită diagnostică și terapeutică diferențiată [8,10].

Tehnica

Cromoendoscopia nu este o practică nouă; fiind folosită de aproximativ 40 de ani pentru a identifica leziuni față de mucoasa din jur și pentru obținerea de date semiologice suplimentare. Apariția videoendoscoapelor și a posibilității de endoscopie cu magnificație, cu mărirea până la 100x a imaginii, a dus la posibilitatea identificării pit-patternului mucos și la o adevărată revoluție în

cromoendoscopie, care tinde să devină o examinare standard în diagnosticul leziunilor neoplazice colonice. Paleta coloranților folosiți a fost largă, în practică rămânând două categorii: substanțe colorante de contrast și coloranții de absorbție. Din prima categorie face parte indigo-carminul; acesta accentuează desenul mucos făcând pit-patternul bine vizibil. Indigo-carminul se folosește în concentrații variind între 0,1 și 0,5%. Cealaltă categorie este reprezentată de coloranți de absorbție, care colorează „gâtul” criptelor glandulare. Cele mai folosite sunt violetul crezil 0,05% și albastrul de metilen 0,1%, ultimul folosit mai ales pentru identificarea leziunilor displazice la pacienții cu boli inflamatorii intestinale [8,12,13].

Metoda cromoendoscopiei este următoarea: identificarea leziunii (sau suspiciunea de leziune) la endoscopia convențională, spălarea mucusului cu apă caldă sau soluție de N-acetilcisteină (2-4 ml), aplicarea substanței de contrast indigo-carmin pe leziune cu ajutorul unui „spray cateter”, aprecierea leziunii cu ajutorul endoscopiei cu magnificație (100x), spălare cu apă, aplicare de substanță de colorare (crezil-violet) tot cu ajutorul unui „spray cateter” și examinare cu magnificație a pit-patternului după un scurt interval de 1-2 minute necesar pentru fixarea colorantului. Se poate face astfel o clasificare a pit-patternului, o încadrare corectă a leziunii și se poate aplica o conduită terapeutică adecvată. Pentru succesul metodei este necesară o foarte bună pregătire a colonului și aspiratia oricărui resturi lichidiene care ar putea masca leziuni [4,6,8,13,18]. Tehnica nu prelungește foarte mult endoscopia. Într-un studiu realizat de Fusi colaboratorii, timpul mediu de progresie a colonoscopului în cec a fost de 8,9 minute (1-30 minute), durata medie a examinării a fost de 23,2 minute (5-60 minute), acest interval incluzând și timpii terapeutici (mucosectomie) sau biopsia.

Aceeași autori nu notează complicații ale metodei [2]. O altă variantă de diferențiere a leziunilor neoplazice de cele nonneoplazice este cromoendoscopia cu indigo-carmin aplicat cu presiune înaltă; sângerarea leziunii este înalt sugestivă pentru neoplazie. Într-un studiu pe 1468 pacienți, Kanamori și colaboratorii identifică neoplazia prin această metodă conjugată cu examenul cromoendoscopic cu magnificare cu o sensibilitate de 98% și o specificitate de 97% [7].

Interpretarea rezultatelor

Analiza leziunilor colorectale prin cromoendoscopie cu magnificare a dus la identificarea a numeroase "patternuri" ale desenului orificiilor criptelor, făcând tentanta extrapolarea datelor endoscopice în date morfologice. Prima încercare a fost a lui Kudo, care descrie patternul regulat care corespunde mucoasei normale sau hiperplazice, în contrast cu patternul neregulat al orificiilor criptelor care corespunde leziunilor neoplazice, maligne sau nu. Analiza mai detaliată a acestui pattern denumit "pit-pattern" a dus la o clasificare care este un foarte bun indicator al substratului histologic al leziunii. Astfel, în 1996 este publicată clasificarea Kudo a pit-patternului leziunilor colonice, fiind cea mai utilizată și în prezent [13]. Aspectul deschiderii orificiilor criptelor permite descrierea a cinci tipuri principale: Tipul I, cu orificii ale criptelor rotunde, mici, dispuse regulat, "round pit" - corespunde unei mucoase colonice normale. Tipul II, cu orificii ale criptelor de dimensiuni mai mari, cu forma stelată, hexagonală, pentagonală, cu dispoziție tot regulată, "asteroid pit" sau "stelar or papilar pit" - corespunde leziunilor hiperplazice colonice. Aceste prime două tipuri corespund deci leziunilor colonice

non-neoplazice, care nu necesită biopsiere sau excizie endoscopică.

Tipul III se subîmparte în două subtipuri. Tipul III S (de la "small") în care orificiile criptelor sunt așezate neregulat, sunt rotunde sau tubulare, cu dimensiuni mai mici decât cele ale tipului I - "small tubular pit"; leziunea are semnificația unei displazii potențial severe. Tipul III L (de la "large") corespunde unor cripte glandulare cu orificii foarte mari, chiar tubulare, dispuse neregulat, într-o rețea trabeculară grosieră ("large tubular pit"); aspectul corespunde unei leziuni cu displazie joasă.

Tipul IV prezintă orificii ale criptelor alungite și ramificate, cu aspect de circumvoluțiuni cerebrale, denumite "gyrus-like pit, sau branch-like pit sau dendritic-like pit); aspectul corespunde tot unei leziuni cu displazie ușoară.

Tipul V corespunde unor orificii glandulare foarte rare, mici, dispuse neregulat, sau absente criptelor glandulare. Tipul V are semnificația unui cancer intramucos sau invaziv. Prima clasificare al lui Kudo a tipului V cuprindea tipul V ir (de la "irregular", cu dispoziție extrem de neregulată și rară a tipului IIIS, IIIL sau IV, corespunzând unui carcinom intramucos și tipul Vn (de la "non") care semnifică raritate marcată sau absența criptelor glandulare și care corespunde unui carcinom invaziv.

Cu referire la tipul Vn a lui Kudo, Nagata face o subclasificare utilă pentru conduita terapeutică [20]: tipul VA, cu orificii ale criptelor dispuse dezordonat dar bine definite la examinarea cu magnificare; leziunea corespunde unei leziuni invazive m sau sm1 (profundime sub 200 micrometri); tipul VB cu orificii ale criptelor dispuse dezordonat și foarte slab definite la examinarea cu magnificare; leziunea corespunde unei leziuni invazive sm2 sau sm3 (profundime sub 400 micrometri, respectiv sub 600 micrometri), iar tipul VC cu cripte nedefinite sau cu exulceratie, corespunzând tot unui carcinom sm2

și mai probabil sm3. Aceasta clasificare este deosebit de importantă pentru că indică tratamentul chirurgical pentru VB și VC corespunzând sm2 și sm3, și nu mucosectomia endoscopică care poate fi tentată în VA, adică sm1 [5,11].

Clasificarea de mai sus este operantă doar în condițiile examinării colonoscopice cu magnificație, care permite o mărire a imaginii de la 1,5x la 150x. De fapt endoscopia cu magnificație a dat o nouă dimensiune cromoscopiei, care este folosită de mult, dar nu permitea o bună extrapolare a datelor morfologice în date endoscopice, comparativ cu endoscopia clasică [13].

Limitele și dificultățile metodei

Modificările inflamatorii pot duce la modificări importante ale aspectului și dispozitivului criptelor, existând un important risc de a supradiagnostica neoplazia. Acest risc poate fi scăzut prin examinarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale în perioade de acalmie, completarea metodei cu examen histopatologic sau ecoendoscopie [9].

Variabilitatea interpretării pit-patternului între diferiți observatori și chiar la același observator este importantă; este necesară o bună instruire a endoscopistilor, documentarea imagistică și analizarea retrospectivă a imaginilor pentru perfecționarea metodei. Nu există studii ample care să indice gradul de variabilitate a interpretării pit-patternului la diferiți observatori [8,9,17].

Clasificările în uz ale pit-patternului și ale leziunilor neoplazice plate sunt greoaie și complexe, necesitând multă experiență din partea examinatorului. Corelația clasificărilor cu substratul morfologic este bună și rămâne de văzut în ce măsură clasificări noi vor ameliora această corelație simplificând în același timp examinarea [9].

O altă dificultate a cromoscopiei cu magnificație o constituie însăși gradul mare de magnificație necesar, care îngreunează mult focalizarea leziunii prin dimensiunile mici ale acestora, mișcările peristaltice, respirații și cele ale endoscopistului [6,9,18].

Bibliografie

1. Eisen GM, Kim CY, Fleischner DE et al. High resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointestinal Endosc.* 2002;55:687-694
2. Fu KI, Sano Y, Kato S et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study *Endoscopy* 2004;36:1089-1093
3. Fujii T, Rembacken BJ, Dixon MF et al. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? *Endoscopy* 1998;30:437-443
4. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the UK. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2543-9
5. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the Kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. 2004, Blackwell Publishing Ltd *Colorectal disease*, 6:369-375

6. Hurlstone DP, Fujii T, Lobo AJ et al. Early detection of colorectal cancer using high-magnification chromoscopic colonoscopy. *Br J Surg* 2002; 89:272-82
7. Kanamori T, Itoh M, Yoshimi N. Pressure dye spray: a simple and reliable method for differentiating adenomas from hyperplastic polyps in the colon. *Gastrointestinal Endosc.* 2002;55:695-700
8. Kato S, Fujii T, Koba I et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-310
9. Kiesslich R, Jung M, DiSario JA et al. Perspectives of Chromo and Magnifying Endoscopy: How, how much, when and whom should we stain? *J Clin Endoscopy* 2004;38:7-13
10. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M et al. Chromoendoscopy with indigo carmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001;33:1001-1006
11. Konishi K, Kazuhiro K, Toshinori Z et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57:48-53
12. Kudo S, Kashida H, Tamura T et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg.* 2000;24:1081-1090
13. Kudo S, Tamura S, Nakajima T et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;44:8-14
14. Ming-Yao S, Yu-Pin H, Pang-Chi C et al. Magnifying endoscopy with indigo-carmin contrast for differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. *Digestive Diseases and Sciences* 2004;49:1123-1127
15. Nagata S, Tanaka S, Haruma K et al. Pit pattern diagnosis of early colorectal carcinoma by magnifying colonoscopy: clinical and histological implications. *Int J Oncol* 2000;16:927-34
16. Rembacken BJ, Fuji T, Cairns A et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in UK. *Lancet* 2000;355:1211-14
17. Trifan Anca, Manual de Endoscopie, Vol 2, Colonoscopia, Editura Junimea, Iasi 2003:101-108
18. Tung SZ, Wu CS, Su MZ et al. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2628-32

PRINCIPII ÎN DIAGNOSTICUL NEOPLASMULUI COLORECTAL

Silviu Iobagiu

Clinica Medicală III
Universitatea „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, România**Abstract**

The diagnostic frequency of the colorectal cancer increases when the available and appropriate methods of investigation are reasonably used. In symptomatic patients or in high-risk ones, the recommended best method is the total colonoscopy. Besides the high fidelity in the diagnosis, it offers the real possibility of prevention in colorectal cancer, through the polypectomy of the preneoplastic protrusive lesions.

Introducere

Neoplasmul colorectal este mai frecvent diagnosticat în prezent, datorită unei creșteri reale a frecvenței sale în rândul populației, dar și aplicării constante a mijloacelor actuale de investigație (1). Între aceste metode, colonoscopia are un rol esențial, deoarece oferă posibilitatea diagnosticului macroscopic și, prin prelevare de biopsii, histopatologic. De asemenea, oferă posibilități de prevenire reală a neoplasmului colorectal prin excizie endoscopică a polipilor adenomatoși, care în evoluția lor naturală se transformă în cancer. În unele cazuri, se poate aplica terapie endoscopică în scop curativ (mucosectomie endoscopică, laser-terapie, plasma argon).

Screeningul neoplasmului colorectal
Neoplasmul colorectal este de obicei asimptomatic o lungă perioadă de timp. Cheia detectării precoce, într-o fază terapeutic utilă, este identificarea pacienților cu risc înalt și aplicarea

metodelor performante de diagnostic înainte de apariția simptomelor.

Pacienții cu risc crescut pentru apariția neoplasmului colorectal (2) au:

- a). Polipoza adenomatoasă familială
- b). Adenoame unice sau multiple
- c). Boli inflamatorii intestinale: colita ulcerativă, boala Crohn, colita de iradiere, ureterosigmoidostomie
- d). Acromegalie
- e). Antecedente de neoplasm de colon sau adenoame, neoplasm genital sau de sân
- f). Antecedente familiale de sindrom Lynch sau alte neoplasme de colon.

Un risc crescut suplimentar este adus de dietă bogată în grăsimi, fumat, sedentarism.

Există și factori protectori în fața apariției neoplasmului colorectal: acidul acetilsalicilic 325 mg/zi, de 4-5 ori pe săptămână (prin inhibiția ciclo-oxigenazei 2, a cărei expresie este crescută în adenoame și neoplasme colorectale) (3), consum de estrogeni (postmenopauză) la femei, consum adecvat de calciu, supliment alimentar de seleniu și acid folic.

După efectuarea colonoscopiei cu excizia tuturor polipilor vizualizați, recurența adenoamelor nu scade prin supliment de fibre vegetale, vitamina C, E sau beta-caroten. (4)

Există câteva linii strategice în diagnosticul neoplasmului colorectal, ale căror principii le prezentăm în continuare.

Colonoscopia în diagnosticul neoplasmului colorectal
Manifestările clinice care atrag

atenția asupra posibilității prezentei neoplasmului colorectal, mai ales la pacienți peste 40 ani, sunt tulburările de tranzit intestinal (diaree sau constipație), durerile abdominale localizate, sindromul obstructiv intestinal, prezența sângelui în scaun, sindromul anemic.

Colonoscopia se efectuează de la început în fața acestor manifestări clinice. Dacă manifestările sunt sterse, sindromul anemic este ușor sau moderat, dar testul hemocult este pozitiv, de asemenea colonoscopia se face de la început.

Irigoscopia combinată cu sigmoidoscopia are o sensibilitate diagnostică modestă comparativ cu colonoscopia care este oricum necesară pentru histologia leziunilor proximale și identificarea unor leziuni sincrone.

În cazul pacienților asimptomatici, cu factori de risc prezenți (factori de mediu, genetici, afecțiuni intestinale, vârstă), în prima etapă se efectuează testul hemocult, atât în comunitate, cât și la nivel individual. Dacă acest test este pozitiv, se impune efectuarea colonoscopiei (5).

La pacienții cu risc familial (6), colonoscopia se efectuează diferentiat: la cei cu polipoza adenomatoasă familială, sindrom Gardner, sigmoidoscopia sau colonoscopia se face anual, de la vârsta de 12 ani. La prima generație de descendenți în cazul sindromului Lynch I sau II colonoscopia se face de la vârsta de 25 ani, anual. La persoanele cu antecedente familiale de neoplasm de colon, colonoscopia se face la 3-5 ani. (7)

La pacienții cu diagnostic de neoplasm de colon, descoperirea prin sigmoidoscopie sau irigoscopie a bolii impune colonoscopia, pentru detectarea unor posibile leziuni sincrone. După ablatia tumorii, la 6 luni, apoi 1 an, apoi la fiecare 3 ani, se face colonoscopie pentru leziuni metacrone. Concomitent, se determină și markerii tumorali (ACE). În colita ulcerativă, riscul dezvoltării

neoplasmului este recunoscut după 8-10 ani de evoluție. Se face colonoscopie și se biopsiază zonele cu modificări importante. Dacă este prezentă displazia severă, se impune repetarea colonoscopiei și a biopsiilor multiple, pentru identificarea dezvoltării neoplasmului. Dacă prezenta acestuia se confirmă, se intervine chirurgical. Absența leziunilor maligne impune urmărirea colonoscopică. În lipsa displaziei, se face colonoscopie la intervale de 2 ani. (8)

Rolul sigmoidoscopiei în diagnosticul neoplasmului colonic a scăzut, chiar dacă este mai simplu de efectuat, mai ieftin și mai ușor acceptată de către pacienți. Se consideră inițial ca subiecții supuși unui screening prin rectosigmoidoscopie au un risc de numai 30% pentru neoplasme ale rectului și colonului distal față de cei care nu fac rectosigmoidoscopie.

Acest risc scăzut persista pentru 10 ani. Dar neoplasmul colonului transvers și ascendent apare cu același risc la ambele categorii, risc care, alături de simptomele sterse ale bolii în aceste localizări, duce la necesitatea efectuării colonoscopiei totale (9). Este adevărat că screeningul prin rectosigmoidoscopie oferă o "protecție" mai lungă în fața neoplasmului cu 1-2 ani decât testul hemocult, deoarece detectează și leziuni incipiente și permite excizarea leziunilor premaligne, cu întreruperea precoce a progresiunii istoriei naturale a neoplasmului. Dar aceleași avantaje, de data aceasta aplicate la nivelul întregului colon, le are și colonoscopia totală. Mai puțin de 10% dintre neoplasmele colorectale sunt accesibile tuseului rectal. Doar 50% dintre neoplasme sunt accesibile rectosigmoidoscopiei. În ultimii 40 ani, a crescut numărul neoplasmelor localizate pe colonul drept: 40% dintre neoplasme sunt situate proximal de flexura stângă (cu un procent mai mare la populația afro-americană) (10).

Un studiu efectuat pe 3000 subiecți de sex masculin, cu o vârstă medie de 63

ani, arata ca 37,5% dintre subiecti aveau leziuni neoplazice, 1% aveau neoplasm invaziv asimptomatic, iar 2,7% dintre pacientii fara polipi pe colonul distal aveau neoplasme ale colonului proximal. Mai mult de jumatate dintre cei cu neoplasm proximal nu aveau leziuni care sa fie observabile la rectosigmoidoscopie. Interpretarea datelor arata ca 24% dintre pacienti ar fi "scapat" diagnosticului daca s-ar fi facut numai test hemocult si rectosigmoidoscopie. (5)

Riscurile si costurile investigarii colonului proximal pe cale endoscopica au dus la folosirea tehnicilor neinvazive. Colonoscopia virtuala permite o examinare completa a colonului în 87% din cazuri, iar colonoscopia ofera aceleasi date în 89% din cazuri. Colonoscopia virtuala "scapa" 9% din leziunile de 10 mm si peste 10 mm, 18% din leziunile între 6 si 9 mm si 45% din leziunile mici de 6 mm. De asemenea, da 19% rezultate fals pozitive pentru polipi, ceea ce necesita o a doua tehnica diagnostica. Ca atare, colonoscopia virtuala nu poate înca înlocui colonoscopia endoscopica în diagnosticul neoplasmului colorectal (11, 12).

Colonoscopia este cea mai buna metoda pentru diagnosticul neoplasmului colorectal. Este improbabil ca irigoscopia, rectosigmoidoscopia, colonoscopia virtuala sau ultrasonografia sa îi atinga performantele în viitorul apropiat. Irigoscopia, de exemplu, are o sensibilitate de numai 85% în depistarea tumorilor colorectale, sensibilitatea fiind aceeași pentru tehnica în dublu-contrast (13).

Colonoscopia endoscopica ofera date pentru traiectul întregului colon în 90-95% din cazuri. Are avantaje majore: permite biopsierea mucoasei si polipectomia endoscopica. Riscul de complicatii severe, care necesita interventie chirurgicala (hemoragie, perforatie) este relativ mic (0,1-0,3%). La vârste extreme, riscurile colonoscopiei

sunt mai mari si intra în discutie metodele alternative de diagnostic. (14). Daca se excizeaza toti polipii descoperiti în cursul colonoscopiei, pe o perioada de 6 ani, incidenta neoplasmului colorectal scade cu 76-90% comparativ cu populatia generala (15).

Daca polipul este pediculat, îndepartarea completa a tesutului neoplazic poate fi confirmata prin biopsie. Definitia histologica a îndepartarii complete este prezenta tesutului sanatos la cel puțin 1 mm fata de marginea tesutului excizat. Daca polipul este sesil, precizarea caracterului de excizie completa nu se mai poate face. Tumorile puțin diferentiate sunt de obicei mai avansate decât par la prima vedere. Daca sunt prezente semne microscopice de invazie limfatica sau venoasa, se propune interventie chirurgicala. (16)

Colonoscopia are anumite limite (17). Rata de "scapare" a polipilor adenomatosi este de 6% pentru polipi mai mari de 10 mm, 13% pentru cei între 6-9 mm si 27% pentru cei mai mici de 6 mm (18). "Scaparea" leziunilor, în mai mult de jumatate din cazuri, se datoreaza neatingerii segmentului proximal al colonului. Se considera ca expertii în colonoscopie ating cecul în mai mult de 95% dintre cazuri, iar toti endoscopistii care efectueaza curent colonoscopie ar trebui sa ajunga la cec în cel puțin 90% din cazuri.

Pentru optimizarea localizarii leziunilor neoplazice, se propune marcarea prin injectare cu tus. Se poate renunta la marcarea doar când valva ileocecala este prezenta în câmpul vizual respectiv sau când leziunile sunt localizate în rect sau sigma (19). O alta posibilitate de marcarea este efectuarea unei radiografii a abdomenului, cu vârful endoscopului pozitionat în apropierea leziunii.

Daca leziunea neoplazica este stenozanta, se considera necesara efectuarea unei irigoscopii sau a unei colonoscopii virtuale pentru ca 2% dintre pacientii cu

neoplasm colorectal au leziuni sincrone. La 2-3 luni după intervenție, se impune efectuarea unei colonoscopii totale.

Recurenta neoplasmului colorectal este de 2% pe colon și de 10-35% la nivelul rectului, dependent de tehnica chirurgicală. De obicei, leziunea recurentă nu mai este rezecabilă. Colonoscopia de control trebuie efectuată la 6 luni. Examinarea ultrasonografică nu aduce date suplimentare, chiar efectuată la fiecare 3-6 luni după intervenție. 80% dintre recurențe apar în primii 2 ani după intervenția chirurgicală (20, 21).

Concluzii

În fața suspiciunii de neoplasm colorectal, efectuarea colonoscopiei totale este obligatorie. Cunoașterea unor linii de optimizare a diagnosticului precoce și de aplicare adecvată a metodelor endoscopice crește rata de succes și de satisfacție, inclusiv în cazuri dificile.

Bibliografie

1. Lieberman D. Screening for colorectal cancer in average-risk populations. *Am J Med.* 2006; 119: 728-735.
2. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-3003.
3. Sandler RS, Galanko JC, Murray SC. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1998; 114: 441-447.
4. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer. *Cancer Causes Control.* 1991; 2: 325-357.
5. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-168.
6. Bradshaw N, Holloway S, Penman J et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003; 52: 1748-1751.
7. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398.
8. Obrador A, Ginard D, Barranco L. Colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis - what should we be doing? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 Suppl 3: 56-63.
9. Selby JV, Friedman GD. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-659.
10. Nelson RL, Dollear T, Freels et al. The relation of age, race and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 193-197.
11. Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2268-2274.
12. Bertini L, Campagnano S, Lanciotti S et al. CT and MR virtual colonoscopy: indications, limits and comparison with conventional colonoscopy. *Clin Ter* 2006; 157: 129-134.
13. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17-23.

14. Cooper GS. Screening colonoscopy in the extreme elderly is not a wise choice. *Am J Gastroenterol.* 2006 ; 101: 1715-1717.
15. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-1981.
16. Souques M, Lassalle M, Guldner L et al. Colorectal polyps and cancers diagnosed by pathologists in Ile de France Region. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30: 587-593.
17. Denis B, Weiss AM, Peter A et al. Quality assurance and gastrointestinal endoscopy: an audit of 500 colonoscopic procedures. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1245-1255.
18. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.
19. Aboosy N, Mulder CJ, Berends FJ et al. Endoscopic tattoo of the colon might be standardized to locate tumors intraoperatively. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 245-248.
20. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* 2006; 93: 1115-1122.
21. Lieberman D. Colorectal cancer screening and surveillance. In: Ginsberg GG, Kochman ML



ASPECTUL ECOGRAFIC SI CONDUITA ÎN DIAGNOSTICUL FORMATIUNILOR HEPATICE ÎNLOCUITOARE DE SPATIU

Török Imola, Bataga Simona, Georgescu Dan, Sârbu-Pop Silvia, Onisor Danusia-Maria

Clinica Medicala I, compartimentul de Gastroenterologie, UMF Tg Mures

The incidence of focal hepatic lesions increased in last fifty years. The aim of our study was to follow the etiologically diagnosis of liver tumors with ultrasound, CT, biopsy and surgical intervention. Material and methods: The study comprised 171 patients, examined with abdominal ultrasound between 2003-2005, diagnosed with liver tumor. It followed the ultrasound aspect of hepatic lesions and the etiologically diagnosis. Results: From 171 examination, 62 had inhomogen ultrasound aspect, 47 was hyperechogen, 35 was hypoechogen, 21 was cystic, 6 was calcified. Followed the etiology it was 37,43% hemangioma, 34,5% malignant tumor, 12,28% cyst, 6,43% focal sparing, 4,68% regeneration nodes, 2,93% benign tumors, 1,17% abscesus, 0,58% haematoma. Conclusion: In the diagnosis of focal liver lesions, the abdominal ultrasound is primordial, followed by Doppler ultrasound, CT, biopsy and surgical intervention. Sometime the etiology remained unknown because of patients bad collaboration.

În ultimul timp formatiunile hepatice înlocuitoare de spatiu apar cu o frecventa crescuta în practica medicala. Acest fapt se datoreaza pe de o parte introducerii metodelor moderne de imagistica în investigarea ficatului, iar pe de alta parte datorita folosirii anticonceptionalelor, cresterii cantitatii substantelor cancerigene în mediul înconjurator, infectiilor cu virusurile hepatice B si C, etc., toate acestea

având un rol în cresterea frecventei leziunilor focale hepatice. Ecografia, eco-Doppler, scintigrafia, angiografia, computertomografia, rezonanta magnetica, examinarea histopatologica a tesutului obtinut prin punctie-biopsie tintita, interventia chirurgicala sau laparoscopica au facilitat diagnosticul diferential al formatiunilor hepatice înlocuitoare de spatiu.

Scopul lucrarii noastre este studiul formatiunilor hepatice înlocuitoare de spatiu din punct de vedere al aspectului ecografic si urmarirea rolului computertomografiei, a punctiei-biopsie si a interventiei chirurgicale în stabilirea diagnosticului etiologic.

Material si metoda

Am studiat un numar de 171 pacienti examinati ecografic în cabinetul de ecografie abdominala a clinicii Medicale I, U.M. F. Tg. Mures, pe o perioada de 3 ani (2003-2005), care au prezentat formatiuni înlocuitoare de spatiu. Bolnavii au fost grupati pe baza aspectului ecografic al formatiunilor. Folosind anamneza, examenul obiectiv si analizele de laborator, asociate aspectului ecografic, am stabilit diagnosticul etiologic al formatiunilor hepatice înlocuitoare de spatiu. Rezultatele au fost discutate în comparatie cu datele publicate în literatura de specialitate.

Rezultate

Pe baza ecostructurii, formatiunile hepatice înlocuitoare de spatiu pot fi: hiperecogene, hipoeecogene, mixte

(inotogen), chistice si calcificari. În Tabelul I este prezentata diferentierea leziunilor pe baza aspectului ecografic, în cazuistica noastra.

Tabelul I

Inotogen	Hiperecogen	Hipoecogen	Chistic	Calcificat
62	47	35	21	6

Cunoscând anamneza, examenul obiectiv si rezultatele analizelor de laborator asociate aspectului ecografic si uneori eco-Doppler, am stabilit diagnosticul etiologic prezumptiv care este reprezentat în Tabelul II.

Tabelul II

Diagnostic	Nr.	%
HEMANGIOM	64	37,43
TUMORI MALIGNE	59	34,50
a. Primare	25	
b. Metastaze	34	
CHISTE	21	12,28
a. Hidatice	13	
b. Boala polichistica	5	
c. Dilatare vasculara	3	
STEATOZA FOCALA	17	6,43
NODULI DE REGENERARE	8	4,68
TUMORI BENIGNE	5	2,93
ABCES	2	1,17
HEMATOM	1	0,58
TOTAL	171	

Conform rezultatelor prezentate în tabelul II în cazuistica noastra cel mai frecvent întâlnim hemangioamele-37,43%, urmate de: tumorile maligne(primare si metastatice)-34,50%, chiste(hidatice, boala polichistica, dilatatie vasculare)-12,28%, steatoza focala-6,43%, noduli de regenerare-4,68%, tumorile benigne-2,93%, abcesele-1,17% si pe ultimul loc hematomul-0,58%.

Dupa examinarea ecografica, pacientii cu formatiuni hepatice înlocuitoare de spatiu au fost îndrumati catre serviciul de radiologie si imagistica pentru efectuarea computertomografiei. Computertomografia s-a efectuat la

aproximativ 75 % din pacienti(motivele neefectuării au fost: interventie chirurgicala, deces, etc.). Concordanta între diagnosticul ecografic si computertomografic în cazuistica noastra este de aproximativ 85% si de aproape 100% în cazul formatiunilor chistice.

Punctia- biopsie tintita a fost indicata la majoritatea pacientilor cu formatiuni tumorale solide, aceasta confirmând diagnosticul etiologic, însa s-a efectuat la doar 40-50% din cazuri(motivele neefectuării: interventie chirurgicala, refuzul pacientului, deces, etc.).

Interventia chirurgicala si examenul

histo-patologic precizează diagnosticul etiologic. În cazuistica noastră s-a efectuat intervenție chirurgicală în cazul hematoamelor și abceselor unde s-a confirmat diagnosticul prezumptiv, în cazul majorității tumorilor hepatice maligne primare și a chistelor hidatice, respectiv în cazul hemangioamelor mari. S-a dovedit că diagnosticul etiologic prezumptiv diferă de diagnosticul chirurgical și histopatologic mai ales în cazul diferentierii tumorilor maligne și benigne, abcese, hemangioame.

Pe figurile alaturate sunt prezentate câteva aspecte ecografice ale formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu la care ulterior s-a confirmat diagnosticul etiologic prin examen histopatologic.

Discutii

Conduita diagnosticului formațiunilor intervenție chirurgicală. Uneori după hepatice înlocuitoare de spațiu depinde ecografia abdominală se efectuează de o serie de factori. Uneori formațiunile direct intervenția chirurgicală. Alteori se diagnostichează incidental, altele formațiunea detectată rămâne sub examinare un bolnav cunoscut cu urmări și monitorizare ecografică. afectiune malignă în antecedente. Când în alte cazuri diagnosticul etiologic vorbim de algoritmul diagnosticului rămâne neelucidat, cel mai frecvent din leziunilor hepatice focale, trebuie să cauze lipsei de complianță din partea cunoaștem posibilitățile generale dar în pacientului.(4,5)

primul rând posibilitățile noastre locale de investigare.

Pentru diagnosticul formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu examinarea imagistică primordială, cea mai simplă și ieftină, este ecografia abdominală prin care putem preciza numărul, localizarea, dimensiunea și structura leziunilor. Prin ecografia Doppler poate fi studiată vascularizarea formațiunilor.(1,2,4)

A doua treaptă este computertomografia, mai ales angiografia-CT care furnizează date despre dimensiunea, limita, densitatea, structura formațiunilor și concentrarea substanței de contrast, diagnosticul formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu (mai ales a celor cu diametrul peste 1 cm.) fiind de 77-94%.(3,4)

Cu ajutorul ecografiei și a computertomografiei putem efectua punctia-biopsie ghidată a leziunilor hepatice circumscrise.

Rezonanța magnetică este o investigație greu accesibilă și costisitoare, superioară ecografiei și computertomografiei, dar mai imprecisă în ceea ce privește depistarea modificărilor patologice extrahepatice.(3,4)

Diagnosticul radioizotopic pe lângă datele anatomo-morfologice furnizează date de tip funcțional.(4)

Cu ajutorul arteriografiei aflăm date despre vascularizarea formațiunilor hepatice.

Examenul histologic precizează diagnosticul etiologic, având la bază analiza microscopică a țesutului obținut din formațiunea hepatică prin punctie-

biopsie transcutană, laparoscopie sau ecografia abdominală se efectuează direct intervenția chirurgicală. Alteori formațiunea detectată rămâne sub examinare și monitorizare ecografică. În alte cazuri diagnosticul etiologic rămâne neelucidat, cel mai frecvent din cauza lipsei de complianță din partea pacientului.(4,5)

Concluzii

1. După aspectul ecografic al formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu, în cazuistica noastră am întâlnit cel mai frecvent aspectul mixt urmat de cel hiperecogen, hipoecogen, chistic și calcificare.

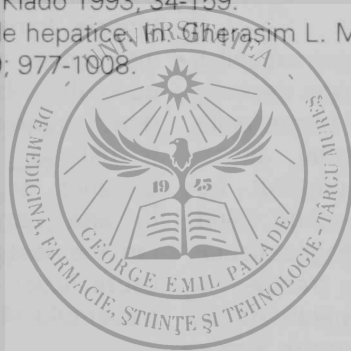
2. Pe baza aspectului ecografic abdominal și eco-Doppler, cunoscând anamneza, examenul obiectiv și analizele de laborator am stabilit diagnosticul etiologic prezumptiv al leziunilor. Cel mai frecvent am întâlnit hemangioame, urmate de tumori maligne (primare și metastaze), chiste(hidatice, boala polichistică, dilatare vasculară), steatoză focală, noduli de regenerare, tumori benigne, abces, hematom.

3. Conduita diagnosticului formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu în cazuistica noastră a fost: ecografia abdominală ca examinare primordială urmată de eco-Doppler, computertomografie, punctie-biopsie și

intervenție chirurgicală. Din cauza lipsei de complianță din partea pacientului în unele cazuri etiologia rămâne neelucidată.

Bibliografie

1. Badea R, Ducea S, Mircea P et al. Tratat de ultrasonopografie clinică. Editura Medicală 2000; 138-167.
2. Badea GH, Badea R, Valeanu A et al. Bazele ecografiei clinice. Editura Medicală 1994; 160-170.
3. Harkányi Z, Jakab Zs. A máj és az eperendszer CT - és MR vizsgálata. In: Fehér J, Lengyel G. Hepatológia, Medicina Könyvkiadó 2001; 287-308.
4. Ihász M, Fazekas T, Todua FI. A máj gócos betegségeinek diagnosztikus problémái. Akadémiai Kiadó 1993; 34-159.
5. Voiculescu M. Tumorile hepatice. In: Gherasim L. Medicina internă. Volumul 3. Editura Medicală 1999; 977-1008.



METODE ADJUVANTE DE DIAGNOSTIC AL LEZIUNILOR NEOPLAZICE PRECOCE DIGESTIVE CROMOENDOSCOPIA, IMAGINEA ÎN BANDA ÎNGUSTA, MICROENDOSCOPIA, SPECTROSCOPIA OPTICA

Simona Bataga, Imola Torok, D Georgescu, Anca Negovan, Danusia Onisor

Universitatea de Medicina si Farmacie Tg-Mures, Comp.Gastroenterologie I

Abstract

Digestive cancer have still a high incidence in the world-wide. One of the most important field is the early detection of malignant lesions. In the past few years, optical magnification endoscopy and chromoendoscopy, narrow-band endoscopic imaging, microendoscopy and optical spectroscopy have gained renewed interest. It is certain that "old fashioned" chromendoscopy combined with advanced endoscopic technology carry a great diagnostic potential and should be further put to the test for use in daily clinical practice. This paper is about all the new techniques that appeared in the last years.

Cancerul digestiv continua sa ocupe o pondere importanta la nivel mondial ca si cauza de mortalitate. O directie importanta a gastroenterologiei mondiale este depistarea cancerului digestiv în faza precoce. În aceasta directie se dezvoltă noi metode si echipamente din ce în ce mai performante pentru a evidentia leziunile preneoplazice. Pentru a înțelege dezvoltarea gastroenterologiei trebuie sa definim notiuni ca si: rezolutia si magnificatia.

Rezolutia

Rezolutia se defineste ca si cea mai mica distanta dintre doua puncte care se identifica separat. Rezolutia în videoendoscopia digitala se masoara în pixeli. Prima generatie de videoendoscoape aveau un CCD (charged

couple device) senzor de imagine care este legat de videoprocesor- de 100000-300000 pixeli. Videoendoscoapele moderne posedă CCD de înalta rezolutie, peste 850000 pixeli-1 M pixel, ceea ce duce la așa numita „high resolution endoscopy”: crește posibilitatea de a distinge detaliile mucoasei.(1,2).

Magnificatia

Magnificatia optica consta în posibilitatea de a mari imaginea de 1,5 până la 150 de ori. Se folosesc lentile mobile incorporate în videoendoscoapele moderne care permit mărirea imaginii rezultând endoscopia cu magnificatie. Această mărire se adresează zonelor identificate ca fiind potențial patologice

Cromoendoscopia

Definitie: este o tehnica care consta în colorarea mucoasei în timpul endoscopiei având ca si scop amplificarea desenului superficial si cresterea vizibilitatii leziunilor. Cromoendoscopia este o metoda care a fost introdusa de peste 40 de ani

Asocierea cu endoscopia cu magnificatie a determinat posibilitatea de vizualizarea a detaliilor mucoasei si explica dezvoltarea metodei în ultimii ani(3,4).

Obiectivele cromoendoscopiei sunt:

- Detectarea leziunilor: cancere precoce, displazii, adenoame
- Caracterizarea leziunilor: neoplazice sau non-neoplazice
- Delimitarea marginilor exacte

Indicatiile cromoendoscopiei

La nivelul esofagului se folosește în esofagul Barrett, în diagnosticul

cancerului esofagian incipient. La nivelul stomacului ajuta la diagnosticul cancerului gastric incipient, a metaplaziei intestinale. La nivel duodenal se poate evidenta metaplazia gastrica, celiachia. La nivelul colonului se evidentiaza cancerul incipient, adenomul plan, displaziile din bolile inflamatorii.

Colorarea leziunilor suspecte ofera posibilitatea de a defini tipul macroscopic si delimitarea marginilor. Structura mucoasei poate fi analizata prin endoscopia cu magnificatie. Prin combinarea cromoendoscopiei cu endoscopia cu magnificatie Kudo a clasificat initial patrnul mucoasei în 5 tipuri si câteva subtipuri. Tipul 1 si 2 prevede leziuni non-neoplazice, iar tipurile 3-5 leziuni neoplazice.

Dezavantaje cromoendoscopiei

Este o procedura ce necesita o munca si un timp suplimentar, necesita invatarea patrnului mucoasei normal si patologic iar colorantul are o distributie inegala ceea ce poate duce la confuzii de diagnostic.

Imaginea în banda îngustă

Imaginea în banda îngustă (Narrow band imaging, NBI) consta în folosirea unor filtre de interferenta filtre speciale pentru a lumina mucoasa în culori monocromatice.

Scopul NBI este de a obtine informatii despre: tipurile distincte de epiteliu, despre patternul vascular din inflamatii, neoplazii incipiente.

NBI are la baza un sistem electronic endoscopic secvential (rosu, verde, albastru) cu o sursa de lumina de xenon standard. Spectrul luminii albe este îngustat de catre filtre, lumina albastra fiind mai puternica si nu patrunde în profunzime.

NBI creste acuratetea imaginilor de suprafata si al desenului vascular. Informatiile obtinute sunt similare cromoendoscopiei, dar se folosesc metode optice. Se combina de obicei cu endoscopia cu magnificatie(5,6,7).

Indicatii NBI

- Esofagul Barrett: Barrett scurt, pentru detectarea ariilor de displazie
- Stomac: în diagnosticul cancerului gastric precoce
- Duoden în evidentiarea bolii celiace
- Colon în diagnostul cancerului precoce
- Boli inflamatorii pentru evidentiarea displaziilor

Avantaje NBI

Mucoasa nu trebuie stropita cu substante, deci nu apar artefacte induse de aplicarea neregulata a colorantilor. Permite schimbarea rapida din endoscopia obisnuita în NBI si înapoi, fata de cromoendoscopie unde dupa aplicarea colorantului imaginea nu se mai schimba la cea naturala. Permite o vizualizare mai buna a vascularizatiei

fata de cromoendoscopie care este mai relevanta în caracterizarea pitt-patternului.

Studiul M. Kara et colaboratorii publicat în Endoscopy în 2005 compara rezultatele obtinute prin cromoendoscopie cu NBI, dar este primul studiu din literatura care foloseste endoscopia cu rezolutie înalta fiind un studiu randomizat încrucisat (7). Studiul releva rezultate net superioare in endoscopia cu magnificatie.

Microendoscopia

Microendoscopia foloseste un microscop miniaturizat. Acesta poate fi un microscop sub forma de cateter introdus în canalul terapeutic (Endo-Cytoscopy System) sau implantat direct în vârful unui endoscop. Astfel, microendoscopia consta în introducerea unui microscop confocal minaturizat cu diametrul de 5mm în vârful unui endoscop. Aceasta tehnologie permite endoscopia alb-negru simultan cu microscopia confocala. Canalul terapeutic ramâne liber ceea ce prezinta marele avantaj al posibilitatilor terapeutice simultane. Microscopul este destinat pentru obtinerea de imagini în profunzimea tesutului viu în timpul endoscopiei. Are la baza lumina laser,

În timpul endoscopiei o singura unda de laser eliberează o unda de excitație de 488nm. Grosimile secțiunilor efectuate sunt de 7 ȧm, suprafața secțiunilor 500x500 ȧm, profunzimea 250 ȧm.

Tehnica

Un agent de contrast fluorescent se administrează sistemic sau local prin cateter. Se folosește fluoresceina, acriflavina, tetracyclina sau violet cresil. Manevrarea endoscopului este cea obișnuită. După administrarea contrastului vârful distal al endoscopului se apropie de mucoasa până când intra în contact și regiunea interesată este scanată până în profunzime (8).

Indicațiile microendoscopiei

Microendoscopia este indicată în: diagnosticul neoplaziei intraepiteliale din colita ulceroasă, adenomul plan, esofagul Barrett, detectia in vivo a *Helicobacter* pylori. Indicații de perspectivă (metoda fiind abia la început) sunt: determinarea displaziilor în esofagita de reflux, identificarea markerilor moleculari.

Pentru determinarea HP se recomandă injectare de fluoresceina și aplicare locală de acriflavina hidroclonidă 0.5%. Acriflavina evidențiază prezența HP individual și în grupuri ca și puncte deschise la culoare, se pot observa inclusiv flagelii și corpul bacteriei (9).

Kiesslich et al, Gastroenterology 2005

Spectroscopia optică

Spectroscopia tisulară se bazează pe evaluarea paternului caracteristic al luminii emise și reflectate de un țesut. În funcție de lumina folosită și de caracteristicile țesuturilor se pot obține spectre diferite. Intensitatea și culoarea luminii fluorescente se examinează spectroscopic separând lumina în componente monocromatice, fiecare moleculă având un standard cunoscut. Scăderea fluorescenței se asociază cu creșterea riscului de cancer (10,11).

Spectroscopia se poate clasifica în :

- Spectroscopia reflectată - cu lumina albă

- Spectroscopia difuză (dispersată) cu lumina albă

- Spectroscopia Raman cu raze infraroșii

- Spectroscopia cu fluorescență

- o Autofluorescență

- o Fluorescență exogenă

Spectroscopia reflectată

În spectroscopia reflectată lumina albă este absorbită de moleculele din țesuturi, mai ales de hemoglobina capilară care are putere mare de absorbție în special a luminii albastre. Există o diferență mare între spectrul de absorbție al hemoglobinei oxigenate și neoxigenate. Metoda permite evaluarea de către endoscopist a perfuziei tisulare, respectiv starea mucoasei gastrointestinale.

Spectroscopia dispersată

Are la bază analiza intensității și a lungimii de undă a luminii reflectate de la suprafața unui țesut. Se estimează aglomerarea nucleilor celulelor epiteliale.

Există studii care indică o sensibilitate și specificitate variind între 75 și 84% în diferențierea leziunilor.

Dhar A. Gastroenterology 2004

Spectroscopia Raman

În spectroscopia Raman lumina cu radiație infraroșii determină moleculele din țesuturi să vibreze și să se roteze. Moleculele încărcate emit energie care poate fi măsurată spectral. Rezultă spectrul de rezonanță care formează profilul molecular. Primul studiu in vivo a apărut în 2000. În 2003 se demonștră că o specificitate de 89% diferențierea a 10 adenome de polipi hiperplastici Molckovski et al. Gastrointestinal endoscopy

Spectroscopia cu fluorescență

Se bazează pe una din modalitățile de interacțiune țesut-lumina. Atunci când lumina atinge substanțele fluorescente din țesut, lungimea de undă a luminii emise este mai mare decât cea a luminii care a intrat în țesut. Țesuturile dispazice au un spectru fluorescent diferit datorită alterărilor prezente.

Studiile initiale au folosit un cateter optic "point spectroscopy". Lumina folosita este fie lumina de xenon, fie lumina laser monocromatica.

Autofluorescenta

Endoscopia cu autofluorescenta foloseste lumina ultravioleta sau albastra. Moleculele fluorescente emit lumina cu lungimea de unda mare, în spectrul verde spre rosu. Colagenul, amino acizii aromatici, porfirinele, FADH (flavin adenin dinucleotid hidrogen)- fiecare au lungimea de unda caracteristica pentru excitatie si emisie. Autofluorescenta este afectata de morfologia tisulara: grosime, neregularitati, deoarece modifica colagenul submucos. Tesuturile normale si cele displazice au un spectru de fluorescenta diferit, datorita compozitiei diferite.

Aparate cu autofluorescenta

LIFS: „light induced fluorescence spectroscopy” a dat rezultate bune în esofagul Barrett, dar foloseste cateter probe.

LIFE : „light induced fluorescence endoscopy”, foloseste endoscop cu fibre optice -spectral endoscope si un procesor de imagine pentru fluorescenta, a dat rezultate controversate.

Bergmann în Gastroenterology 2003 publica rezultate nesemnificative comparative cu endoscopia standard , ca si Kara in 2005 Gastrointest.endosc. Aparatele noi au 2 CCD separate. Astfel se obtine o imaginea video endoscopica standard si o imaginea autofluorescenta compusa din caracterele fluorescent si reflectante ale tesuturilor.

Prototipul de sistem videoendoscopic cu autofluorescenta include: sursa de lumina cu filtru pentru lumina cu lungime de unda înalte, peste 450nm, un filtru pentru lumina emisa, fiind captate razele cu lungime de unda mare, 600-700nm, si o camera cu rezolutie înalta.

Aparatura noua aparuta pe piata este "TRIMODAL IMAGING" care include: high resolution endoscopy (HRE), video-autofluorescence (AFI) si narrow band imaging (NBI).

Fluorescenta exogena

Consta în administrarea de substanta fluorescente, de tipul porfirinelor, care se acumuleaza cu precadere în tesuturile displazice. Cel mai folosit este 5-ALA precursor în biosinteza hemului duce la acumularea de protoporfirine IX. Administrarea orala de 5-ALA cu 3 ore înainte de endoscopie deceleaza displazia de grad înalt cu o sensibilitate de 77% si specificitate de 71% . Studiul este relevant mai ales pentru leziunile non-polipoide (12).

Hexaminolevulinat HAL a fost folosit într-un studiu pilot efectuat pe pacienti cu cancer rectal si adenoame. S-a evidentiat fluorescenta selectiva a adenoamelor cu displazie intraepitaliala. Dezavantaje: cancerul rectal nu s-a evidentiat suficient (13).

Concluzii

Cromoendoscopia cu magnificatie este avantajoasa în determinarea pit-pattern mucoasei, fiind avantajoasa în detectia precoce a leziunilor displazice.

Imaginea în banda îngusta evidentiaza reseaua vasculara este o metoda optica similara cromoendoscopiei.

Microendoscopia determina natura leziunii si permite terapia imediata.

Spectroscopia optica ghideaza exact spre tesuturile neoplazice.

De perspectiva sunt: optical coherence tomography, metoda care gradeaza adâncimea invaziei si foloseste ultrasunete.

Markeri moleculari care indica exact locul celulelor displazice; în special prin combinarea simultana a noilor tehnici

Bibliografie

1. Bruno M J Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis Gut 2003;52:7-11
2. Kudo S , Tamura S , Nakajima T , et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endos 1996;44:814.
3. Kiesslich R,Fritsch J, Holtmann M, et al.Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;124:8808.
4. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, et al. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. Gastrointest Endosc 2001;53:4752.
5. Gono K , Obi T , Yamaguchi M , et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt 2004;9:56877.
6. Nakayoshi T , Tajiri H , Matsuda K , et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). Endoscopy 2004;36:10804.
7. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. Endoscopy 2005;37:92936.
8. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. Gastroenterology 2004;127:70613.
9. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, et al. Diagnosing Helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy. Gastroenterology 2005;128:211923.
10. Kendall C, Stone N, Shepherd N, et al. Raman spectroscopy, a potential tool for the objective identification and classification of neoplasia in Barrett's oesophagus. J Pathol 2003;200:6029.
11. Wallace MB, Perelman LT, Backman V, et al. Endoscopic detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus using light-scattering spectroscopy. Gastroenterology 2000;119:67782.
12. Kara M, DaCosta RS, Wilson BC, et al. Autofluorescence-based detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. Dig Dis 2004;22:13441.
13. Endlicher E, Knuechel R, Hauser T, et al. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. Gut 2001;48:31419

STUDIILE EUROHEPGAST - IMPORTANTA *HELICOBACTER PYLORI* ÎN APARIȚIA LEZIUNILOR GASTRICE PREMALIGNE

Adrian Goldis, Daniela Lazar, Iulia Ratiu, Dan Surducan

Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Timisoara
Universitatea de Medicina si Farmacie Victor Babes Timisoara

The pathogeny of gastric adenocarcinoma is represented by the progression from chronic gastritis to chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia. In the development of atrophic gastritis are involved the infection with *Helicobacter Pylori* along with environment factors like age over 60 years, coffee consumption, sedative consumption and anxiety. For causing chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma *H. Pylori* strains should have some special characteristics. There are the presence of CagA and VacA toxins, genotype like VacA gene with s1m1 alleles, the presence of Lewis blood group antigen (Le-x and Le-z) and some lectin reaction patterns, like MHC4 involved in appearance of chronic atrophic gastritis and MHC16 associated with gastric adenocarcinoma. Also for atrophic gastritis the report of pepsinogen A / pepsinogen C could be used as a biomarker, a value below 5 being characteristic for corpus and multifocal atrophy.

Este cunoscuta patogeniza tipului intestinal de adenocarcinom gastric respectiv progresia de la gastrita cronică, la gastrita cronică atrofică, apoi la metaplazia intestinală și în final la apariția displaziei (1). Cancerul gastric este o problemă de sănătate fiind a patra neoplazie ca frecvență în lume și a doua care duce la deces, articolul de față aduce informații despre *Helicobacter Pylori* și alți factori care intervin în apariția gastritei cronice atrofice, bazându-se pe

studii din cadrul grupului Eurohepgast (2).

În dezvoltarea gastritei cronice atrofice intervin pe lângă infecția cu *Helicobacter Pylori* și factori de mediu (3). A fost realizat un studiu în 19 centre din 14 țări europene, pe 267 de subiecți din cei 451 incluși în studiul Eurohepgast. Subiecții incluși în studiu erau reprezentați de pacienți dispeptici infectați cu *H. Pylori*, care la histologie aveau fie gastrită cronică non-atrofică, fie gastrită cronică atrofică. Vârsta medie a pacienților a fost 44,4 ani, 63% fiind reprezentați de femei. În urma analizării datelor din lotul celor cu gastrită cronică atrofică la examenul histologic s-a constatat că principalii factori de risc în dezvoltarea atrofiei gastrice sunt pe lângă infecția cu *H. Pylori*, tulpina ce secreta atât toxina CagA cât și toxina VacA, vârsta peste 60 de ani, consumul de cafea, consumul de sedative și anxietate. În schimb nu s-au evidențiat ca factori de risc consumul de tutun sau istoricul familial (4).

Este cunoscut faptul că *H. Pylori* este un factor determinant în apariția gastritei cronice, bolii ulceroase, adenocarcinomului gastric și limfomului asociat mucoasei gastrice (MALT). Totuși o parte din cei infectați cu *H. Pylori* rămân asimptomatici, sugerându-se că o posibilă explicație ar fi proprietățile tulpinilor de *H. Pylori* care ar interveni în dezvoltarea diferitelor tipuri de patologii.

S-a folosit sistemul de fenotipare

a tulpinilor de H Pylori bazat pe proprietatea lectinei de a avea specificitate pentru zaharurile care se afla în cadrul lipopolizaharidului (LPS) din cadrul bacteriei (5). Lectinele utilizate, în număr de 4, se leaga predominant de carbohidraților din regiunea O a lantului din cadrul LPS. Avându-se în vedere cele prezentate mai sus s-a efectuat un studiu pe 309 de pacienti la care H Pylori a fost izolat în biopsia de la nivelul portiunii antrale a stomacului, subiectii fiind din 18 tari. Utilizându-se cele 4 tipuri de lectina, s-au observat 16 tipuri distincte de reactii cu LPS. Concluziile au fost ca reactia lectinei tip MH4 se asociaza cu gastrita cronica atrofica, adenocarcinomul gastric fiind asociat cu reactia lectinei de tip MH16, iar cu boala ulceroasa a fost asociat tipurile MH1 si MH10 de reactii (6).

Cum am mai afirmat tipul tulpinilor H Pylori intervine în determinarea tipului de patologie. S-a observat că structura lantului specific O, din cadrul LPS seamana cu antigenul de grup sanguin Lewis, respectiv Ag Le tipul x si Le tipul y. De asemenea este posibil ca expresia antigenului Lewis de grup sanguin sa reprezinte un mecanism prin care H Pylori scapa de raspunsul imun sau faciliteaza aderenta bacteriei la mucoasa gastrica (7). În determinarea virulentei bacteriei H Pylori intervine si genotipul bacteriei, respectiv prezenta genelor CagA si VacA. Este important de mentionat ca gena VacA contine 2 regiuni variabile, regiunea s (signal peptide) cu cele 2 alele s1 sau s2, respective regiunea m (middle) de asemenea cu 2 alele m1 sau m2 (8).

Un studiu efectuat pe 251 de subiecti a relevat faptul ca gena CagA nu este prezenta la toti subiectii (64%), în schimb gena VacA face parte din genomul bacteriei la toti pacientii. Rezultatul a fost ca 54% din probele izolate de la subiectii cu gastrita cronica

atrofica aveau urmatoarele caracteristici ale tulpinilor de H Pylori gena Vac cu alele tip s1m1, gena CagA prezenta si expresia antigenelor Lewis tip Le-x si Le-y (s1m1/ CagA +/Le-x +/Le-y +), în timp ce 9,5% din subiecti prezentau tulpini H Pylori cu urmatoarele caractere gena VacA cu alele tip s2m2, gena CagA absenta si antigene Lewis absente sau prezent doar tipul Le-y (s2m2/ CagA -/Le-x -/Le-y - sau s2m2/CagA -/Le-x -/Le-y +) (9). În urma acestui studiu se poate sublinia importanta genotipului alaturi de expresia Ag Le-x si Ag Le-y. De asemenea s-a constatat ca doar expresia Ag Le-x sau Ag Le-y fara prezenta altor factori patogenetici (legati de genotip) nu confera virulenta bacteriei.

Dupa discutarea aspectelor care conduc la gastrita cronica atrofica respectiv caracteristicile tulpinilor de H Pylori si factorii de mediu, este importanta precizarea existentei unor markeri serici utili în diagnosticul atrofiei gastrice. S-au luat în considerare ca markeri ai gastritei cronice atrofice pepsinogenul A, pepsinogenul C, raportul pepsinogen A / pepsinogen C si gastrina. Pepsinogenul A este secretat la nivelul celulelor de la nivelul corpului gastric, nivelul lui scazând în atrofia de la nivel corporeal (prin pierderea glandelor oxintice), pepsinogenul C fiind secretat de glandele antrale, celulele de la nivel corporeal si bulbul duodenal. Ca urmare a efectuării unui studiu pe 281 de subiecti din cei 451 inclusi în studiul Eurohepygast, s-a concluzionat în urma analizelor datelor ca raportul pepsinogen A / pepsinogen C este principalul marker care poate fi utilizat în screeningul gastritei cronice atrofice. Este mentionat raportul pepsinogen A / pepsinogen C peste 7 ca fiind caracteristic pentru mucoasa normala sau inflamata, sub 5 pentru atrofia corporeala sau multifocala, iar valorile intermediare pentru atrofia antrala (10).

Bibliografie

1. Adrian Goldis, Daniela Lazar. Cancerul gastric aspecte epidemiologice, clinice si terapeutice. Editura Eurostampa, Timisoara, 2006. ISBN 973-687-380-3
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Ghlobal cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108
3. Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter Pylori infection in outpatient reffered for gastroscopy. Gut 2000;46:460-3
4. The Eurohepygast Study Group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurojepygast study. Gut 2002;50:779-785.
5. Mills, L. A. Kurjanczyk and J. L. Penner. 1992. Antigenicity of Helicobacter Pylori lipopolysaccharides. J Clin Microbiol 30;3175-3180.
6. S O Heynes, N. Broutet, T. Wadstrom, Eurohepygast Study Group, at al. Phenotypic Variatioan of Helicobacter Pylori Isolated from Geographically Distinct Regions Detected by Lectin Typing. Journal of Clinical Microbiology, Jan 2002, 227-232.
7. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, et al. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter Pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. Infect Immun 1996;64:2031-2040.
8. Perez-Perez GI, Peek RM, et al. Detection of anti-VacA antibody responses in serum and gastric juice samples using type s1/m1 and s2/m2 Helicobacte Pylori VacA antigen. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:489-493.
9. N. Broutet, A. Moran, S. Hynes, F. Megraud, for the Eurohepygast Study Group. Lewis Antigen Expression and Other Pathogenic Factors in the Presence of Atrophic Chronic Gastritis in a European Population. The Journal of Infectious Diseases 2002;185:500-512.
10. N. Broutet, M. Plebani, C. Sakarovitch, P. Sipponen, F. Megraud for the Eurohepygast Study Group. Pepsinogen A, Pepsinogen C, and gastrin as markers of atophic chronic gastritis in European dyspeptic. British Journal of Cancer. 2003;88:1239-1247.

MANAGEMENT DE PROIECT

Lector univ.dr Florescu Margareta Stela
Conf.univ dr Daniela Hincu

Academia de Studii Economice, Bucuresti

Project management appeared as an instrument of planning, co-ordinating, achieving and controlling of complex activities related to industrial, commercial, social, cultural and political modern projects. Any modern activity is regarded as a modern project, with a complex character, which demands a new vision beginning with the analysis of the project necessities and ending with efficient continuity of the project results. Pressures of the globalized economical and political competitive system of the industrialized world, competition between producers, a bigger consideration for the wealth and for the welfare of those who represent the working force of project and, naturally, for the cost of this working force, led to the development of a new managerial technique of the projects.

The first who gives what the customer wants is a winner and he will survive in the competitive environment system. The key to success is to accomplish performer projects with a performer project management.

The main characteristic, which defines a project, is its novelty. A project is a step into the unknown, surrounded by risks and uncertainties. There is no such thing as two identical projects and not aspects of a project are identical even one or more commercial, administrative, social, political or geographical.

1.Delimitarea si descrierea conceptelor, metodelor si tehnicilor de management de proiect modern, adecvate activitatii de cercetare-dezvoltare

În tarile avansate din punct de vedere economic, management de proiect este prezent în orice activitate productiva nerepetitiva, indiferent de gradul de complexitate. Este si situatia activitatii de cercetare-dezvoltare, unde identificarea cât mai precisa si satisfacerea cerintelor beneficiarului asa cum au fost ele consemnate, cu încadrarea în bugetul si termenele stabilite, constituie obiectivul oricarui proiect, fie el simplu (de scurta durata, mono-disciplinar, la care lucreaza un singur cercetator) sau complex (national, sau international, multi-disciplinar, cu echipe extinse etc.)

Cercetarea, dezvoltarea si inovarea constituie pentru orice tara, motorul dezvoltarii economice si sociale. De aceea toate tarile au alocate în bugetul de stat fonduri speciale pentru cercetare. Aceste fonduri sunt mai mari sau mai mici, ele reflectând gradul de dezvoltare al respectivei tari. Toate tarile dezvoltate au fondurile de cercetare alocate pe programe care sunt în concordanta cu necesitatile de dezvoltare economico sociala, cu cele de dezvoltare educationala, cu cele de sanatate, militare, etc. Fondurile bugetare alocate de la bugetul de stat sunt completate în mare masura de fondurile alocate pentru cercetare de marile firme. Sunt firme care aloca procente impresionante din profitul realizat pentru activitatea de cercetare.

Într-o serie de acceptiuni si într-o serie de tari, inclusiv în România, se fac deosebiri între conceptele "cercetare" si "proiectare" si, în consecinta, între "tema" (sau "lucrare") de cercetare si

"proiect". Lucrarea de fata nu ignora aceste delimitari, dar analiza acestora nu face parte din sfera si scopurile ei.

Fara a ignora specificitatea activitatii de cercetare, conceptul de "proiect" este utilizat, în prezenta lucrare, într-un sens larg, de activitate productiva inovatoare nerepetitiva, sens în care teoria, practica, instrumentele, tehnicile denumite ca fiind de "Management de proiect" îi sunt întru totul si în mod benefic aplicabile.

Se impun, de la început, cel puțin patru precizari:

1. Managementul de proiect este necesar, dar nu si suficient în managementul activitatii de cercetare-dezvoltare si, cu atât mai pregnant, în managementul unei teme (lucrari) de cercetare-dezvoltare. Asa cum se va arata si pe parcursul documentatiei de fata, în cercetare si, în particular, în tema de cercetare, un rol esential revine managementului stiintific, tehnic de specialitate, iar gradul de delimitare (si, în cazul unei delimitari - gradul si modul de cooperare) între "project manager" si conducatorul stiintific, între decizia manageriala si cea tehnico-stiintifica, poate prezenta variante. Lucrarea de fata se refera la management de proiect, nu si la conducerea sub aspect stiintific a unor cercetari.

2. Managementul de proiect opreaza cu concepte specifice, dar si cu o serie de concepte comune si altor sfere ale managementului; în management de proiect se regasesc problematici, care constituie întregi discipline pentru managementul general: managementul resurselor umane, al costurilor, al riscului etc. Ele sunt tratate, aici, ca elemente ale management de proiectului, sub aspectele cu care ele intervin în managementul de proiect, fara a le ignora generalitatea.

3. Cât timp este unanim acceptat neologismul "management", în

cadrul prezentei lucrari se foloseste si neologismul "management de proiect", desi ar fi fost cu totul acceptabil si termenul "managementul proiectelor". S-a optat, deocamdata, pentru varianta "management de proiect": a) pentru a sublinia ca este vorba despre un transfer de know how; b) pentru a evita limitarea la aria a ceea ce în mod curent se înțelege în România prin "proiect", c) pentru a evita controversa fata de termenul, utilizat de unii autori, "management prin proiecte".

4. Exista, si în management de proiect, ca si în management (ca si în alte domenii), scoli, curente. Chiar si în cadrul aceleiasi scoli, chiar si în cadrul aceleiasi institutii, se întâlnesc termeni, definitii, sistematizari, puncte de vedere nu întru totul identice. Lucrarea de fata nu si-a propus "sa faca ordine", sub acest aspect, pe plan mondial, sa unifice diferitele scoli, conceptii si abordari de management de proiect, ci, în cadrul unei abordari coerente (chiar daca nu singura posibila; bazata, în principal, pe scoala reflectata în lucrarile institutiei Management de proiect Institute - SUA), sa trateze problematica managementului de proiect în activitatea de cercetare-dezvoltare din România.

Termenul de management de proiect este, de multe ori, omis din tratatele de management din România (sau prezentat foarte succint, adesea - sub denumirea "conducerea prin proiecte", "conducerea pe baza de proiecte", "gestiunea proiectelor / conducerea proiectelor" - termeni care se suprapun numai partial cu cel de management de proiect); exista o selectie prea redusa de oportunitati de training în management de proiect modern; se constata limite de înțelegere a importanței organizarii si desfasurarii activitatii productive cotidiene pe criterii de eficienta economica.

Lucrarea de fata își propune:

- o clarificare a conceptului de management de proiect modern si a pasilor esentiali în implementarea sa;
- o analiza (neexhaustiva) a situatiei prezente în domeniul management de proiect în activitatea de cercetare-dezvoltare din România;
- identificarea unor prime actiuni (actiuni pilot) pentru a pregati implementarea metodelor, tehnicilor si practicilor de management de proiect modern în activitatea de cercetare-dezvoltare din România, sau pentru a le consolida, acolo unde (si în masura în care) ele deja exista.

2. Proiect: definitie, obiective, ciclu de viata

Conform ordonantei Guvernului nr. 8/1997 proiectul este un scop bine definit, care este prevazut a fi realizat într-o perioada determinata si în limitele resurselor alocate si caruia îi este atasat un set de reguli, obiective si activitati.

Proiectul poate fi definit ca o idee de a îmbunatati o stare de lucru.

Un proiect reprezinta o operatie în care resursele umane, financiare si materiale sunt organizate într-un mod original, pentru a realiza un produs/serviciu, în functie de specificatiile definite, tinând cont de constrangerile legate de costuri si termene, pentru a realiza o schimbare benefica prin obiectivele cantitative si calitative stabilite.

Proiectul reprezinta un ansamblu de activitati cu caracter temporar, întreprinse în scopul de a crea un produs sau serviciu unic. Desfasurarea activitatilor economice în cadrul proiectelor este opusa activitatilor curente, cu caracter continuu si repetitiv. Actualmente exista tendinta desfasurarii unei tot mai largi categorii de activitati economice, chiar dintre cele traditional efectuate ca activitati curente, sub forma de proiecte, considerându-se ca acest mod de organizare furnizeaza

rezultate cu mai mare rapiditate si eficienta si faciliteaza un control mai bun al resurselor utilizate.

Trebuie precizata legatura între conceptele program si de proiect. Relatia este cea dintre întreg si parte, programul fiind întregul, iar proiectul partea.

Programul poate fi definit ca un grup de proiecte gestionate dupa o anumita regula, astfel încât sa se obtina avantaje mai mari decât daca s-ar realiza prin tratarea lor separata. Proiectele sunt subcomponente ale programelor, deci si managementul proiectelor se situeaza sub directa subordonare a managementului programelor.

Programul poate reprezenta o strategie regionala, nationala sau internationala si se transpune în realitate prin proiecte.

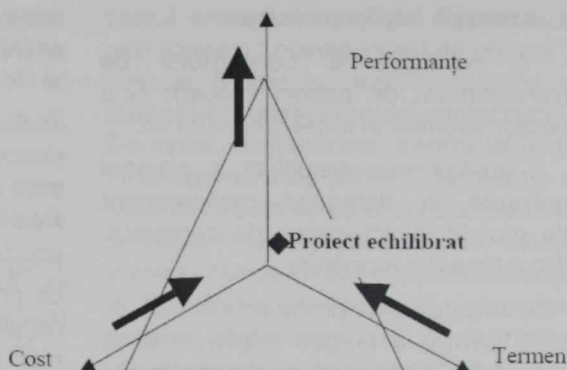
Ca urmare, proiectele trebuie sa se încadreze în liniile strategice ale programului care le finanteaza.

Proiectele sunt subseturi ale programelor. Aceste definitii generale le corespund, desi nu întotdeauna recunoscute ca atare, inclusiv în activitatea de cercetare-dezvoltare din România, atât "lucrările de cercetare" traditionale, cât si cazuri sau stadii specifice ale acestora (de exemplu, studii de fezabilitate sau de fezabilitate necontractate / finantate din interior), precum si orice initiativa de schimbare (restructurare, reorganizare, privatizare, asociere, scindare, schimbare de sediu etc.)

Indiferent de sursa, cel mai modern instrument de finantare este cel de proiecte. Acest sistem permite atât o selectie obiectiva a echipelor de realizare a proiectului cât si un mod judicios de utilizare a fondurilor.

Asigurarea succesului proiectului înseamna realizarea unui produs/cercetare fundamentala/serviciu/performant, în conditii de eficienta (costuri reduse), care sa fie oferit clientului în cat mai scurt timp.

Figura 1 Elemente de baza ale activității de management a proiectului



Într-o altă abordare, se poate remarca faptul că, în activitatea de cercetare-dezvoltare, conceptele de "proiect" și management de proiect pot fi utilizate în cel puțin două categorii de accepțiuni / situații:

- proiect propriu-zis, tema (lucrare) de cercetare;
- acțiune de schimbare, de înnoire, de restructurare, de lansare etc. - activități care poate fi mai importante în unitate și în activitatea de cercetare, decât în alte unități. Detaliind prima accepțiune, în activitatea de cercetare "proiect" poate fi:

- tema (lucrarea) de cercetare, numai până la încheierea fazelor de cercetare, sau și a celor de proiectare;
- întregul ciclu de inițiere, concepere, asimilare, punere în fabricație, lansare și promovare a unui nou produs, a unei noi tehnologii etc.

În activitatea investitională, în mod similar, "proiect" poate fi:

- proiect;
- întregul ciclu de inițiere, proiectare, realizare și punere în funcțiune a unei investiții.

Obiectivele proiectului: înainte de lansarea în managementul unui proiect trebuie identificat foarte clar obiectivul acestuia. Nu există proiecte fără obiectiv!

Obiectivele tuturor proiectelor pot fi clasate în trei categorii:

I. Performanța și calitate

Produsul finit al proiectului trebuie să fie adecvat scopului vizat. Toate specificațiile trebuie realizate într-un mod satisfăcător.

II. Buget

Proiectul trebuie finalizat fără a depăși nivelul autorizat de cheltuieli.

În cazul proiectelor comerciale și industriale, este evident că incapacitatea de a finaliza munca în limitele costurilor prevăzute în buget reduce profitul și orice venit de pe urma capitalului investit, ceea ce duce la pierderi financiare.

Există însă multe proiecte fără orientare directă spre profit. Exemple pot fi proiectele de management intern, de cercetare științifică pură, unele activități caritabile și proiectele realizate în întregime de autoritățile locale din fondurile publice. Și în cazul acestor proiecte, chiar în absența motivației profitului, este esențial să se acorde atenția cuvenită bugetelor de costuri și managementului financiar. Sursele financiare nu sunt întotdeauna inepuizabile și un proiect poate fi abandonat cu totul, dacă fondurile se termină înainte de finalizare, situație în care banii și eforturile deja investite se pierd.

III. Timp de finalizare

Evoluția reală a unui proiect trebuie să fie mai rapidă decât evoluția planificată. Toate etapele proiectului trebuie să nu depășească datele planificate, astfel încât finalizarea proiectului să se producă

la data planificata sau mai devreme de aceasta.

Un risc obisnuit în cazul proiectului este incapacitatea de a porni munca la timp. Întârzierile mari sunt produse de amânari, de dificultati juridice sau de planificare, de lipsa de informatii, de fonduri sau alte resurse. Toti acesti factori îl pot pune pe managerul de proiect într-o situatie dificila sau imposibila. Daca proiectul este împiedicat sa înceapa la timp este putin probabil sa se termine la timp. Câteodata este nevoie sa se considere ca unul dintre cele trei obiective primare (performanta, cost si timp) are o importanta speciala, ceea ce afecteaza prioritatile în alocarea resurselor, daca acestea sunt limitate. Totodata, poate fi influentat modul în care se alege structura de organizare a proiectului.

Etapele ciclului de viata al unui proiect sunt:

- Identificarea si evaluarea initiala a proiectului (proces de informare, identificare si conceptie);
- Pregatirea proiectului (elaborarea planului proiectului);
- Aprecierea proiectului (evaluarea modului în care au fost concepute etapele proiectului, decizia finala fiind aprobarea trecerii proiectului în faza de implementare);
- Mobilizarea resurselor, implementarea si monitorizarea (etapa de executie);
- Finalizarea si evaluarea finala (la atingerea obiectivelor si acceptarea de catre beneficiar, autoritate contractanta).

Un proiect poate fi pentru:

- Un studiu, o cercetare;
- Realizarea unui produs;
- Realizarea unei tehnologii;
- Realizarea unui serviciu pentru administratie, sanatate, învățământ, etc;
- Dezvoltarea unor sisteme informationale;
- Planuri strategice sau de organizare

a unor zone;

- De restructurare a unei societati, etc;

Pentru a obtine finantarea unui proiect cel mai important lucru este sa ai informatiile necesare privind:

- Sursa de finantare;
- Strategia institutiei finantatoare;
- Scopul si obiectivele pentru care se acorda finantarea;
- Termenele de competitie si de finalizare ale obiectivelor scoase la competitie.

Orice proiect pentru care se solicita finantarea parcurge urmatoarele etape:

- Redactarea propunerii de proiect;
- Depunerea si înregistrarea acesteia pentru competitie;
- Evaluarea propunerii;
- Selectarea;
- Negocierea;

Contractarea (moment din care propunerea de proiect devine proiect);

Derularea proiectului;

Finalizarea proiectului;

Valorificarea proiectului.

3. Elemente definitorii ale managementului proiectelor de cercetare

În lucrarea de fata este abordata tematica managementului proiectelor de cercetare stiintifica. Managementul proiectelor este o disciplina de actualitate în contextul economic actual. Managementul de proiect este o materie multidisciplinara, orientata spre indeplinire a obiectivelor si schimbare prin actiuni inovative si flexibile, derulate in mod controlat pentru atingerea performantelor stabilite.

Managementul presupune stabilirea unor principii, metode si tehnici de lucru cu caracter general a caror utilizare sa asigure folosirea optima a potentialului uman, material si financiar. Managementul cuprinde activitatile întreprinse de una sau mai

multe persoane în scopul planificării și controlului activităților altor persoane, pentru atingerea unor obiective care necesită lucrul în colectiv.

Managementul proiectelor reprezintă procesul dinamic de definire și îndeplinire a unui set de obiective vitale organizației, prin optimizarea utilizării resurselor alocate - timp, bani, oameni, tehnologie, spațiu, etc. Acest proces include planificarea, programarea în timp și susținerea derulării activităților, monitorizarea, evaluarea și luarea măsurilor corective necesare atingerii obiectivelor proiectului.

Ce este și ce nu este management de proiect?

Managementul presupune stabilirea unor principii, metode și tehnici de lucru

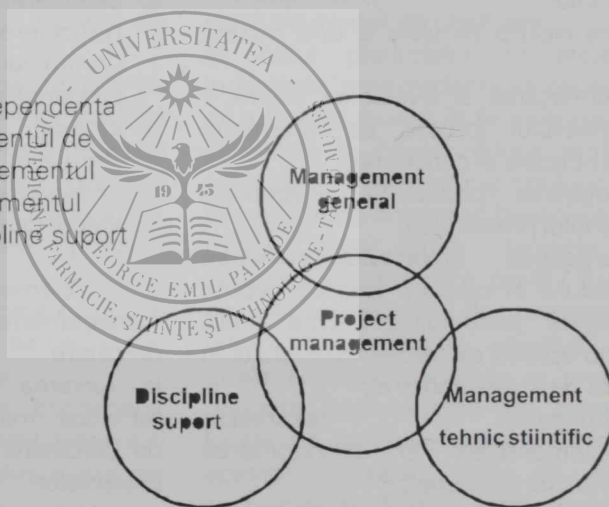
cu caracter general a caror utilizare să asigure folosirea optimă a potențialului uman, material și financiar.

Managementul proiectelor este procesul de coordonare a unei echipe în vederea planificării conducerii unui set de activități ce urmează a fi realizate la termene prestabilite. Fiind invocată coordonarea eforturilor mai multor persoane, managementul proiectelor este un proces al unei echipe, cu un director (manager, șef de proiect).

Ce este management de proiect:

- managementul oricărei acțiuni unice, sau
- managementul schimbării (managementul situațiilor prin definiție tranzitorii)

Figura 2 Relații de interdependență între: managementul de proiect și managementul general, managementul științific și discipline suport



Ce nu este management de proiect:

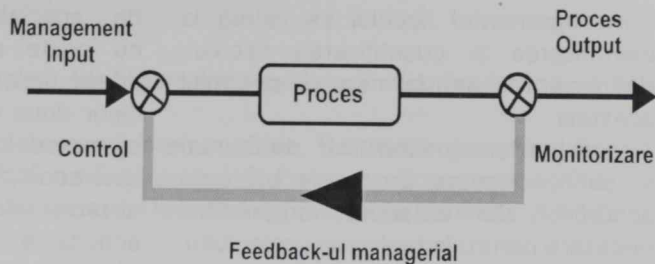
- management strategic
- management organizational
- management de producție
- management tehnic / științific

Între domenii există o strânsă interdependență, iar granițele nu sunt rigide. Este vorba mai mult de centrul de greutate al preocupărilor, de rolul principal jucat de proiect manager - și, în consecință, de tipul de cunoștințe / experiență necesare.

O altă definiție a managementului de proiect: este arta de a direcționa și de a coordona resursele umane și materiale, pe întreaga durată a proiectului, prin folosirea tehnicilor moderne de management, pentru a atinge obiective predeterminate de conținut, cost, timp, calitate și satisfacție a participanților.

De remarcat o schimbare modernă de nuanță: calitatea, precum și satisfacția participanților, considerate la fel de importante ca și (tradiționalele) cost și termene.

Figura 3 Managementul de proiect modern



Management de proiect modern se bazează pe principiul: planificare-execuție.

Aceasta reprezintă o creștere a importanței acordate planificării, nu formale, ci ca instrument real de lucru, pe toată durata desfășurării proiectului, precum și a controlului, exercitat permanent și nu doar prin excepție (în caz de abatere de la plan).

Funcțiile managementului pot fi împărțite în:

- Planificare: stabilirea unui plan de acțiune pentru îndeplinirea obiectivelor
- Organizare: stabilirea unui sistem de relații de lucru între persoanele implicate, acordarea de responsabilități în vederea îndeplinirii obiectivelor
- Recrutarea personalului: selectarea și instruirea personalului pentru anumite posturi din structura organizațională
- Conducere (antrenare): crearea unui mediu pentru motivarea personalului
- Control: stabilirea, măsurarea și evaluarea gradului de performanță al activităților din proiect în raport cu obiectivele planificate

Conceptul de universalitate a managementului se referă la faptul că funcțiile managementului sunt aceleași indiferent de domeniul de activitate și nivelul ierarhic al managerului. Ceea ce diferă sunt activitățile, metodele și tehnicile specifice fiecărui domeniu.

Managementul proiectelor reprezintă aplicarea de cunoștințe, abilități, instrumente și tehnici în scopul realizării activităților proiectului, în condițiile în care sunt satisfăcute nevoile și așteptările diferitelor persoane sau

instituții implicate în proiect.

Directiile de abordare a managementului de proiect:

Se identifică noua direcții sau arii de cunoștințe pentru încadrarea proceselor aferente acestei discipline:

- managementul integrării activităților proiectului, care vizează coordonarea diferitelor elemente ale proiectului.
- managementul sferei de cuprindere a proiectului, care asigură includerea tuturor activităților necesare atingerii obiectivelor proiectului, în cadrul proceselor de inițiere, planificare, definire, verificare și control al sferei de cuprindere a proiectului.
- managementul timpului, prin care se urmărește respectarea termenului de realizare a proiectului. Procesele importante sunt: definirea activităților, secvențializarea acestora, estimarea duratei activităților, elaborarea planului calendaristic și controlul executării planului.
- managementul costurilor proiectului, care privește asigurarea încadrării proiectului în bugetul stabilit.
- managementul calității proiectului cuprinde procesele care asigură satisfacerea necesităților pentru care este realizat proiectul.
- managementul resurselor umane se referă la utilizarea eficientă a oamenilor implicați în proiect, incluzând planificarea organizațională a proiectului, recrutarea personalului și constituirea echipei.
- managementul comunicării în proiect vizează asigurarea generării, colectării, stocării și transmiterii informațiilor în cadrul proiectului.

- managementul riscului se refera la identificarea si cuantificarea riscului, definirea reactiei la risc si controlul acesteia.

- managementul achizițiilor de bunuri si servicii vizeaza procesele aferente achizițiilor din exteriorul organizatiei necesare pentru îndeplinirea proiectului. Managementul proiectului are drept obiectiv realizarea unui produs / serviciu care sa raspunda nevoilor exprimate (nu se produce orice pentru a vinde, nu vindem decât ceea ce clientul / utilizatorul doreste). Acestea, fiind definite de utilizatori, este indispensabil de a fi înțelese de realizatorul (furnizorul) produsului, care trebuie sa tina cont, totodata si de impactul pe care îl va avea produsul asupra colectivitatii. Aceasta lege este valabila pentru toate tipurile de proiecte, oricare ar fi domeniul lor de aplicare. Pentru a atinge acest obiectiv, intervenantii (partenerii realizatori ai proiectului, furnizori ai produsului / serviciului) trebuie sa gestioneze toti parametrii (tehnici, economici, sociali) de care depinde realizarea proiectului, precum si relatiile dintre acestia, în primul rând impactul lor asupra actiunilor viitoare, mai ales asupra proceselor de productie si de utilizare a produsului / serviciului.

O particularitate importanta este formalizarea procesului de realizare sub forma metodologiilor (sau metodelor) de analiza si proiectare. Aceste metodologii sunt, cu putine exceptii, bazate pe modele si descriu, mai mult sau mai putin amanuntit, etape, faze, activitati etc. cu rezultatele acestora, care structureaza procesul de realizare de cercetare de la cerinte la produsul finit.

Apare evidenta necesitatea integrarii proceselor de management de proiect cu metodologiile folosite, integrare insuficient tratata pâna acum în literatura

de specialitate. O atare integrare nu poate avea loc în absenta unei diferentieri clare între responsabilitatile celor doua domenii; se constata astfel ca metodologiile existente fie ignoracompletaspectelede management al proiectelor, fie includ un subset din activitatile specifice acestora.

Proiectele de cercetare se caracterizeaza printr-o pronuntata imaterialitate a produselor realizate, care conduce la dificultati majore de estimare a gradului de finalizare a unui produs intermediar sau final. Riscurile de apreciere în acest sens au consecinte privind respectarea termenelor proiectului, dar si calitatea produsului în ansamblu.

Calitatea este un alt aspect crucial în proiectele de cercetare, si poate fi privita atât din perspectiva produselor (calitatea produselor), cât si din cea a procesului de realizare a produselor (calitatea procesului). Dificultatea este de a gasi un echilibru între calitatea creata, cerintele clientului si costurile si termenele proiectului aflate în strânsa corelatie cu calitatea (costuri de instruire, testare si îndepartare a erorilor). Un aspect adesea neglijat este calitatea fortei de munca implicate în proiectele de cercetare si modul în care se reflecta aceasta în calitatea produselor si în costuri.

Studiile au aratat, de-a lungul anilor, ca multe proiecte, în special cele mari, nu se termina cu succes. Date fiind diferentele ce apar între estimările de la începutul proiectului si realizările de pe parcurs, organizatiile trebuie sa fie multumite ca proiectele lor se termina cu un anumit grad de succes. Ele asteapta ca proiectele sa fie terminate repede, ieftine si de înalta calitate. Singura cale ca aceste obiective sa fie atinse, este utilizarea efectiva a proceselor si tehnicilor de management.

Bibliografie

1. Florescu Margareta Stela- „Managementul cercetarii stiintifice”, Editura ASE 2006;
2. *** Innovation policy in six candidate countries. The challenges. Final Report. Study coordinated by ADE for Enterprise DG, European Commission 2005;
3. *** Planul National de Cercetare, Dezvoltare, Inovare pe perioada 2007-2013, Bucuresti
4. Porter Michael, Enhancing the Microeconomic Foundations of Prosperity: The Current Competitiveness Index, 2001 http://www.isc.hbs.edu/Micro_9201.pdf
5. Porter, Clusters and regional competitiveness: Recent learnings, presentation at the International Conference on Technology Clusters, Montreal, November 2003;



CUI FOLOSESC FONDURILE STRUCTURALE?

Dr. Florian Berghia

Research Manager
RCRD - Research Center
Carol Davila University of Medicine

Apropiata aderare la Uniunea Europeana aduce noi oportunitati de finantare atat pentru institutiile publice cit si pentru companiile private. Fondurile structurale reprezinta cel mai consistent pachet din aceasta perspectiva concentrind in perioada 2007-2013 nu mai putin de 273 miliarde EURO. Daca adaugam si fondurile de coeziune (CF) - 63 miliarde EURO avem imaginea exacta a sumelor virtual accesibile. Desi accesul la aceste fonduri implica buna cunoastere a regulilor de finantare institutiile publice din Romania par a nu acorda atentie subiectului. Pot fi folosite Fondurile Structurale la constructia sau modernizarea unui spital? Dar la dezvoltarea unei universitati? Pot contribui la cresterea salariilor? Dar la crearea de posturi suplimentare? Desigur ca managerii marilor instituti potential beneficiare sunt primii interesati de a sti cum pot fi utilizate aceste fonduri in interesul unitatii lor dar, la un nivel mai larg, exista un numar mult mai mare de manageri locali pentru care acest subiect este interesant (ne putem gindi numai la sutele de centre de cercetare nou infiintate, fiecare avind propriul grup de conducere, sau la sutele de Directori de proiecte de cercetare care isi asuma riscurile managementului uman si financiar toti ar putea gasi o sursa de finantare in aceste fonduri). Si, invatind din greselile trecutului aria medicala (servicii de sanatate, invatamint si cercetare) trebuie sa fie pregatita pentru un start in forta. Daca ne aminitim: in urma cu 3-4 ani Ministerul Cercetarii facea eforturi deosebite sa instruiasca cercetatorii interesati in tainele finantarilor FP6;

raspunsul ariei medicale a fost extrem de slab si, in consecinta, succesul grupurilor medicale in competitii FP6 a fost limitat. Iata de ce in materialul de fata incercam sa aducem cateva elemente de informare referitoare la aceste prea putin cunoscute Fonduri Structurale.

Fondurile structurale au fost concepute de ca un instrument care sa reduca diferentele economice si sociale intre zonele Uniunii Europene. Avind obiectivul precis de a creste nivelul de bunastare in zonele mai defavorizate, fondurile structurale actioneaza ca un mecanism de coeziune Europeana. Exista patru mari fonduri structurale:

1. ERDF - EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND: contribuie in principal la dezvoltarea economica, a infrastructurii si protectiei mediului in zonele mai putin dezvoltate economic ale Uniunii Europene
2. ESF - EUROPEAN SOCIAL FUND: se adreseaza pietii muncii vizind in special masuri pentru promovarea ocuparii fortei de muna
3. EFF - EUROPEAN FISHING FUND: se ocupa de armonizarea si adaptarea politicii comune de pescuit
4. EARDF - EUROPEAN AGRICULTURE RURAL DEVELOPMENT FUND: se ocupa in principal de politica agricola comuna.

Pentru a asigura cel mai bun impact, fondurile structurale sunt concentrate pe trei obiective principale:

- „Convergenta” 78% din buget se adreseaza zonelor economice ramase in urma (PIB <75% din media UE ceea ce insemna app/ 27% din populatia

UE si, respectiv, intreaga populatie a Romaniei)

- „Competitivitate regionala si Ocuparea fortei de munca” 18% din fonduri se adreseaza zonelor in care este necesara reconversia profesionala

- „Cooperare teritoriala Europeana” 4% din fonduri asigura suport pentru cooperarea interregionala sau transfrontaliera.

Exista patru mari principii dupa care se ghideaza finantarea din aceste fonduri:

- aditionalitate: fondurile structurale nu se pot substitui cheltuielilor publice sau a altor cheltuieli structurale echivalente ale unui stat membru. Cofinantarea nationala trebuie sa fie de minim 20% in cazul proiectelor EDRF si ESF respectiv de minim 15% in cazul CF

- concentrare: masurile finantate trebuie concentrate pe un numar mic de prioritati pentru a se obtine un impact maxim

- coordonare: politicile sectoriale si regionale trebuie sincronizate cu celelalte masuri implementate prin Planul National de Dezvoltare nefinantate prin fonduri structurale

- parteneriat: proiectele trebuie sa fie dezvoltate in parteneriat cu organizatiile si institutiile relevante.

Referindu-ne strict la Romania: aceasta va primi prin instrumente structurale app. 6 miliarde EURO in perioada 2007-2009 si app. 8 miliarde EURO in 2010-2013. De interes pentru cititorii nostri sunt doua programe nationale care vor concentra fonduri:

- „Competitivitate Economica” program gestionat de catre Ministerul Economiei si Comertului (acest program are o componenta ce acopera aria cercetarii prin intermediul Ministerului Educatiei si Cercetarii)

- „Dezvoltarea resurselor umane” program gestionat de catre Ministerul muncii, protectiei sociale si familiei (acest program are o componenta ce acopera educatia prin intermediul MEDC).

Toate fondurile structurale vor finanta proiecte; de calitatea si impactul acestor proiecte depinde succesul obtinerii finantarilor necesare. Dupa exemplele Europene, marile universitati din tara au inceput deja sa constituie unitati de management al proiectelor astfel incit sa fie pregatite pentru accesarea acestor fonduri. Universitatea Politehnica din Bucuresti sau Universitatea din Craiova sunt cele mai la indemina exemple (ca o paranteza nu putem sa nu felicitam Universitatea Politehnica din Bucuresti pentru cele peste 70 de proiecte cistigate la competitia CEEX din anul acesta!).

Pentru mai o mai buna intelegere a mecanismelor de functionare a acestor fonduri va oferim mai jos un exemplu de proiect finantat prin fonduri structurale:

Proiect: Comunitatea educationala On-line (Grecia). Obiectivul primar a fost de a conecta unitatile de invatamint primar si secundar astfel incit acestea sa capete acces la resurse educationale on-line (cum ar fi biblioteci electronice, parteneriate on-line). In plus s-a dorit o conectare a acestor institutii la centrele administrative de la nivelul ministerului educatiei. Un numar de app. 8000 de unitati sunt programate sa fie incluse in acest proiect. Proiectul este dezvoltat pe citeva nivele: primul nivel asigura dotarea cu aparatura si software conforma cu necesitatile specifice fiecarei unitati. Al doilea nivel se ocupa cu interconetarea structurilor locale intr-o retea nationala larga asigurand suportul tehnic necesar. Urmatorul nivel asigura dezvoltarea aplicatiilor software necesare functionarii intregii retele (pagini de informatii, aplicatii educatie on-line, monitorizare elevi etc). Proiectul a fost dezvoltat la initiativa Ministerului Educatiei din Grecia la care s-au alaturat 10 universitati si doua centre de cercetare. Bugetul proiectului e de 35 Mil. EURO din care contributia comunitara 26,25 Mil EURO.

Pornind de la acest proiect nu ar fi

lipsit de interes sa ne putem imagina un proiect similar de interconectare a universitatilor medicale din Romania la care, eventual sa fie atasate centre regionale de instruire medicala astfel incit universitatile sa poata oferi educatia medicala necesara medicilor din teritoriu fara ca acestia sa fie nevoiti sa paraseasca zonele in care activeaza. Desigur ca cineva trebuie sa aiba initiativa si sa incerce sa puna in discutie un astfel de proiect, in plus trebuie descoperit sprijinul politic si economic necesar dar, luind in considerare ca aceste fonduri structurale vor trebui sa fie, in cele din urma, cheltuite, ne putem intreba: de ce nu in aria medicala ?

Timpul ramas pina la accesul la aceste instrumente este destul de scurt; intr-o cronica lipsa de finantare, unitatile

medicale (fie ele de invatamint superior, cercetare sau servicii medicale) ar trebui sa aiba in vedere si aceasta oportunitate si sa se pregateasca din vreme. Fiindca vremurile se schimba si nu foloseste la nimic sa invidiezi pe un altul ca a reusit sa obtina finantari de unde tu nu ai fost in stare mai ales ca, se stie, norocul nu-i ajuta decit pe cei pregatiti.

Nota autorului: Acest material a fost publicat cu putin timp in urma in revista „STETOSCOPI”. Tinind cont de faptul ca revista s-a epuizat rapid am considerat necesara republicarea articolului-informatiile fiind cu atit mai importante cu cit data aderarii Romaniei la UE a devenit certa: 1.01.2007.



POLITICA DE DESCENTRALIZARE A SERVICIILOR DE SANATATE DIN ROMANIA

Conf.dr.Marius Profiroiu
Lect.dr. Margareta Florescu

Academia de Studii Economice-Bucuresti

Situația de „tranzitie” socio-economică înregistrată în România după 1989 a afectat în sens negativ sănătatea și bunăstarea populației țării, aflata deja anterior acestor evenimente printre cele mai sărace din Europa. Amplificarea sărăciei și a problemelor legate de aceasta în perioada imediat următoare a exacerbat aceasta problemă.

Decidenții au căutat să intervină în rezolvarea acestei probleme, încercând să stabilească modul în care promovarea unei sănătăți mai bune poate ajuta dezvoltarea economică și socială, iar o dezvoltare socio-economică sănătoasă să determine beneficii pentru sănătate.

În acest context, starea de sănătate din România se caracterizează prin:

1. spor natural negativ, consecința scăderii natalității, asociată cu o ușoară creștere a mortalității generale, în condițiile în care 15% din decese ar fi evitabile prin măsuri de profilaxie primară și secundară;

2. menținerea mortalității infantile din România la un nivel de 5 ori mai mare față de media țărilor din Uniunea Europeană, în ciuda progreselor făcute în acest domeniu (planificare familială), de cele mai multe ori datorită factorilor socio-economici și culturali;

3. principalele boli care, prin frecvența lor, prin gravitatea și eventual prin sechelele lor, pun în prezent în România cele mai importante probleme de sănătate publică sunt reprezentate de: bolile cardiovasculare, urmate de tumori, bolile aparatului respirator, bolile aparatului digestiv, accidente.

4. alături de acestea, bolile cu transmitere sexuală (sifilis, hepatita, SIDA) dar și recrudescența tuberculozei reprezintă amenințări la adresa sănătății, promovarea sănătății și educația pentru sănătate putând juca un factor hotărâtor în diminuarea factorilor de risc și prevenirea apariției cazurilor noi

5. speranța de viață la naștere în România este mai mică cu 4-5 ani față de media țărilor vest-europene.

Printre determinanții acestor probleme se numără înăchitarea în accesul la serviciile medicale

- inegalități socio-economice, în infrastructura și alocarea resurselor

- lipsa accentului pus pe promovarea sănătății, educația pentru sănătate precum și serviciile preventive
 - insuficienta abordare intersectorială
 - evaluarea impactului intervențiilor din alte sectoare pentru sănătate

Rețeaua de promovare a sănătății la nivel național este reprezentată de Ministerul Sănătății (MS), iar la nivel local este reprezentată de serviciile de promovare a sănătății din Direcțiile județene de Sănătate Publică. În plus, există numeroase ONG-uri care își desfășoară activitatea în acest domeniu, independent sau în colaborare cu instituțiile din rețeaua de promovare a sănătății. Dintre dificultățile principale cu care se confruntă aceasta rețea se pot cita: (a) resursele umane insuficiente numeric, exagerat de medicalizate,

(b) colaborarea dificilă cu instituții relevante la nivel național și local, (c) resursele financiare modeste, risipite în fiecare program național de sănătate. Creșterea cheltuielilor cu sănătatea în 1999 se explica prin introducerea în acest an a sistemului de asigurări de sănătate, finanțarea făcându-se atât de la bugetul de stat, cât și de la bugetul de sănătate. Politica socială din ultimii ani a demonstrat câteva puncte vulnerabile, printre care: efort financiar insuficient pentru susținere, inegalitatea finanțării diferitelor forme de suport social, ignorarea „celor mai săraci dintre săraci”, politica fragmentată de suport a familiei, insuficienta dezvoltare a sistemului de servicii de asistență socială din comunitate.

1.Descentralizarea sistemului de sanatate

1.1Definirea acțiunii de descentralizare

Tipuri de descentralizare

Descentralizarea implica transferul de responsabilități de la nivelurile centrale ale Guvernului la niveluri inferioare sau organizații autonome sau semi-autonome (Rondinelli et al. 1983). Descentralizarea poate îmbrăca multe forme, depinzând de natura funcțiilor care sunt descentralizate, nivelul controlului exercitat de autoritățile locale asupra acestor funcții și tipul instituției la care responsabilitățile sunt transferate.

În țările în curs de dezvoltare, obiectivele procesului de descentralizare sunt în general axate pe îmbunătățirea eficienței, echității, accesibilității și calității serviciilor furnizate, precum și a gradului în care acestea acoperă nevoile locale. În fapt, descentralizarea este foarte clar legată atât de dezvoltarea economică, cât și de sistemele democratice de guvernare. După responsabilitățile transferate, descentralizarea este împărțită în trei categorii: politică, administrativă și fiscală.

Descentralizarea politică implica

conferirea către cetățeni a unei puteri mai mari în procesul de luare a deciziilor, în particular acest lucru întâmplându-se prin derularea de procese democratice. Succesul descentralizării politice, în general, depinde de o serie de componente cheie: reforme constituționale sau statutare, existența pluralismului politic, întărirea corpurilor legiuitoare și a unităților politice locale. Absența unora dintre aceste aspecte poate conduce la „capturarea” sistemului electoral de elite locale care, apoi ar putea dezvolta și implementa politici și acțiuni care să-și favorizeze pe ei sau grupurile care îi susțin.

Descentralizarea administrativă reprezintă „transferul de responsabilități privind planificarea, finanțarea și gestionarea unor anumite funcții publice de la nivelul guvernului central și al agențiilor sale la unitățile subordonate, autorități publice semi-autonome sau autorităților regionale sau locale (Rondinelli 1999). Diferitele subcategorii de descentralizare administrativă sunt frecvent definite pe baza tipurilor de instituții sau agenții la care responsabilitățile sunt transferate.

• Deconcentrarea reprezintă cea mai slabă formă de descentralizare care implica transferul de autoritate și responsabilități de la nivelul ministerelor sau agențiilor la structurile din teritoriu care aparțin de acestea.

• Devolutia generează un grad de autonomie mai ridicat și implica transferul de responsabilități de la nivelul guvernului central la niveluri de guvernare inferioare care au fost împuternicite prin prevederi constituționale sau statutare.

• Delegarea implica transferul de responsabilități de la agențiile centrale la entități semi-autonome operând independent sau semi-independent de guvern. (Rondinelli et al. 1983; Rondinelli 1999; Brinkerhoff and Leighton 2002).

• Privatizarea este câte odată privita ca o formă de descentralizare (una

proiectata în așa fel încât performante mai înalte privind eficiența stilului de piață pot fi generate prin grade sporite de autonomie și flexibilitate mai mare în luarea deciziilor) și implică transferul de responsabilități de la guvern la entități private (Rondinelli 1999, Mills 1994). În cadrul privatizării, responsabilitățile pot fi transferate chiar la furnizorii de servicii propriu-zisi.

Descentralizarea fiscală se referă la mărirea controlului autorităților locale asupra resurselor financiare, fie în termeni de repartizare a cheltuielilor fie a generării de venituri. Multe din lucrările de specialitate privind descentralizarea fiscală se concentrează pe natura transferurilor inter-guvernamentale și pe diferențele privind capacitatea de generare a veniturilor a diferitelor tipuri de autorități. Un aspect primar în analiza descentralizării fiscale este reprezentat de o echilibrare corespunzătoare între autoritate și resursele financiare necesare exercitării acelei autorități.

1.2 Motivațiile descentralizării

Descentralizarea se impune din cauza insatisfacției produse de eficiența scăzută a serviciilor publice oferite în regim centralizat. Aceasta ineficiență poate fi legată de dificultatea coordonării activităților dispartate de la o locație centrală, în special în cazul țărilor cu întindere geografică mai mare și cu repartizare a populației care prezintă discrepante mari. Sistemele centralizate necesită niveluri adiționale de management și cresc birocrația, conducând în același timp la creșterea cheltuielilor și la un timp mai îndelungat necesar în luarea deciziilor. De asemenea, într-un sistem centralizat, cei care elaborează politicile au mai puține informații despre condițiile locale putându-le colecta doar cu costuri mai mari decât dacă aceștia ar fi plasați la nivel local.

Prin introducerea unei mai mari

diversități în furnizarea bunurilor publice, descentralizarea poate conduce la o îmbunătățire a eficienței alocării resurselor în cadrul intervențiilor ca politici și activitățile care le pun în aplicare. Când preferințele bunurile publice diferă între localități, descentralizarea poate prin elaboratorii de politici de la nivel local, investiți cu o autonomie sporită, să ofere cadrul furnizării acestor bunuri care să corespundă mai bine diverselor preferințe. Aceste preferințe sunt mult mai bine detectate și adresate de cei care sunt mai apropiați și mai responsabili față de cetățeni decât cei aflați la nivel central (Oates 1972, Musgrave 1983, Akin, Hutchinson and Strumpf 2004). Mai mult, prin existența unor oferte diferite de servicii publice, descentralizarea poate realiza o eficiență alocare a resurselor, fie prin forțarea autorităților locale de a intra în competiție pentru alegatori, care vor alege tipul de servicii publice prin "voting with their feet" și mișcarea spre autoritățile care oferă servicii mai apropiate preferințelor lor, fie prin posibilitatea alegătorilor de a scoate din cursa politicienii a căror politici nu sunt în concordanță cu preferințele lor referitor la serviciile publice (Tiebout 1956, Stigler 1957, Oates 1972, Musgrave 1983).

1.3 Rezultate ale descentralizării

Succesul descentralizării se bazează în principal pe echilibrul între autoritate și responsabilitate pe de o parte și nivelurile necesare de aptitudini și capacitate și fluxurile de informații pe de alta parte. În ciuda asigurării unei largi publicități asupra programelor de descentralizare și a unui suport teoretic vast, descentralizarea nu și-a atins obiectivele statuate. În câteva cazuri, sistemul descentralizat a avut un impact negativ în comparație cu practicarea sistemului anterior, centralizat. Efectele negative ale descentralizării adesea se regăsesc între transferul de putere administrativă, clar articulată și repartizată și mecanismele

de control a celor investiți cu noile puteri, mijloacele financiare de implementare a transferurilor și aptitudinile tehnice de implementare, monitorizare și evaluare a procesului de descentralizare (Mills 1990, Prud'homme 1995, Tanzi 1996).

Prin definiție, transferul responsabilităților de la nivel central la nivel local a determinat extinderea rolului jucat de oficialitățile locale. În majoritatea cazurilor, acest transfer de autoritate a corespuns schimbărilor în mecanismul de responsabilități. Descentralizarea poate conduce la o îmbunătățire a guvernării "în special prin reorientarea guvernului din rolul de comanda și control la cel de furnizor de servicii" (Shah 1998).

Absența unor mecanisme corespunzătoare privind responsabilitățile poate conduce la apariția sau dezvoltarea corupției și a unui management defectuos al resurselor. Dacă autoritățile locale au o slabă capacitate administrativă și tehnică, eficiența generală și utilizarea resurselor poate scădea (Brinkerhoff and Leighton 2002). Exemplele din șase țări implicate în procesul de descentralizare în America Latină sugerează că "îmbunătățirea calității unui anumit serviciu trebuie să meargă dincolo de transferul bunurilor și a staff-ului la nivel local. Pot fi necesare pe lângă acestea, de asemenea, mai multe transformări fundamentale privind rolul sectorului public, incluzând aici un rol crescut pentru sectorul privat în furnizarea efectivă a serviciilor și o schimbare în abordările guvernului a finanțării pornind de la input-uri la output-uri" (Griffin 1999).

Prin descentralizare, se intenționează îmbunătățirea alocării resurselor către ariile prioritare prin utilizarea avantajului informațional deținut de cei care elaborează politici la nivel local față de situația când acestea sunt proiectate în sistem centralizat. Rezultatele practice au relevat însă situații diferite, numeroase țări semnalând probleme legate de o mai mare autonomie în luarea deciziilor

din punct de vedere financiar. Aceste probleme, în general, se referă la: (i) insuficiența finanțare pentru acoperirea responsabilităților extinse; (ii) mecanisme de finanțare lipsite de transparentă; (iii) planificare financiară și capacitate de îndeplinire a noilor responsabilități scăzută; (iv) o prioritizare a necesităților la nivel local care nu este în acord cu politicile sectoriale naționale.

Majoritatea studiilor examinând efectele descentralizării asupra echității au fost concentrate pe distribuția transferurilor interguvernamentale și a impactului pe cheltuielile per capital. În acest sens, impactul descentralizării legat de o distribuție mai echitabilă a resurselor și pe o mai bună adresare a acestora (unde este mai multă nevoie) a fost diferit. În măsura în care guvernul central cedează controlul general al resurselor, acesta își va diminua capacitatea de a-și îndeplini una din funcțiile sale de bază - redistribuirea resurselor de la zonele mai bogate spre cele mai sărace. În absența acestor mecanisme de redistribuire, descentralizarea poate adânci aceste discrepanțe.

Unul din obiectivele descentralizării este acela de a crește participarea comunității în planificarea și managementul serviciilor publice. Aceste eforturi însă, au avut uneori și efecte contrarii.

Starea de fapt actuală este de asemenea rezultatul unor tentative anterioare de descentralizare, care au fost însă lansate în lipsa unei evaluări realiste a capacității manageriale de la nivel local, fără a se acorda o atenție suficientă pentru dezvoltarea de instrumente adecvate de reglementare a problemelor complexe care urmau să se dezvolte în viitorul sistem. În paralel cu tentativele de descentralizare, apariția spontană a actorilor privați a mărit gradul de fragmentare a sistemului, a accentuat inegalitatea în distribuția personalului medical (numărul de medici pe cap de locuitor în zona rurală reprezintă 20%

față de cel din zonele urbane), crescând inechitatea accesului persoanelor defavorizate la serviciile de sănătate. Absența unei restructurări sistematice și slăbiciunile noului sistem de finanțare bazat pe asigurări a condus la o serie de crize. Descentralizarea a apărut ca o modalitate de a plasa o parte din povară în sarcina administrațiilor publice locale (APL). Sistemul actual nu poate furniza serviciile sanitare de care populația are nevoie.

Acest răspuns cu politici de recentralizare financiară și descentralizare funcțională necoordonată nu va face sistemul să furnizeze servicii mai bune din punct de vedere calitativ, mai eficiente și mai echitabile.

2. Caracteristici dorite în ceea ce privește sectorul sanitar

Reforma sistemului sanitar ar trebui în mod evident să se concentreze asupra:

- a) dezvoltării unei capacități de servicii bazate mai mult pe nevoile de sănătate;
- b) o structură rațională a serviciilor;
- c) standarde de calitate îmbunătățite;
- d) consolidării drepturilor universale privind accesul la serviciile de bază și e) strategii raționale de finanțare care să conducă la o mai bună utilizare a resurselor.

Deoarece APL sunt mai aproape de populație și pentru că mai mult decât oricare alte instituții, au oportunitatea de a acționa dincolo de granițele sectoriale, ele pot juca un rol de coordonare și de facilitare a activităților intersectoriale, precum și o muncă de integrare la nivelul serviciilor existente sau a celor nou create, în scopul unei furnizării lor mai eficace și mai adecvate..

• Rolul firesc al administrațiilor de la nivelul comunității ar fi acela de a organiza serviciile de asistență primară și de a interconecta nivelele primare ale serviciilor din domeniul educației, sănătății, asistență

socială, consiliere și altele care au impact asupra stării de sănătate și a îngrijirilor personale ale cetățenilor.

• Județele și-ar putea asuma un rol de leader în ceea ce privește furnizarea anumitor elemente de asistență secundară, ar putea facilita tratamentul integrat al pacienților și ar putea avea funcția de implementare a serviciilor inițiate pe plan local. Prin intermediul integrării activităților s-ar putea realiza economii importante, iar inițiativele locale ar putea avea ca efect un serviciu mai bine orientat asupra cetățeanului.

Pe parcursul procesului de descentralizare, descentralizarea responsabilităților ar putea fi însoțită de transferul drepturilor de proprietate de resurse financiare adecvate și de autoritatea corespunzătoare de a lua decizii. De asemenea, pentru o descentralizare coerentă a serviciilor sanitare, fără a compromite calitatea serviciilor, trebuie dezvoltate:

- a) un sistem independent de acreditare,
- b) o definiție a standardelor de practică și
- c) o definiție a drepturilor de acces.

Recomandarea de politică generală ar fi aceea de a evita împingerea sarcinii structurale a sectorului de sănătate înspre administrațiile locale, mai ales în condițiile unor planuri și proceduri pripite și pe baza unor resurse neplanificate.

APL, asociațiile de APL și alți actori ar trebui să aibă un rol important în definirea politicilor sectoriale ale ministerelor (de exemplu: sănătate, muncă, educație) în mod special în privința politicilor sectoriale la nivel primar: asistența primară și alte servicii locale.

2.1 O reprezentare echilibrată a actorilor în formularea de strategii

Propunerea de politică: Reprezentanții administrațiilor de la nivelul comunității ar trebui să fie invitați în cadrul Consiliilor Caselor de Asigurări Județene prin delegare din partea Asociațiilor administrațiilor locale. Ele ar putea reprezenta interesele cetățenilor lor, asumându-și un rol consultativ sau de negociere în ceea ce privește elaborarea și încheierea contractului cadru. Reprezentanții APL ar putea de asemenea să fie delegați pentru a lua parte la procesul de formulare a politicii de sănătate la nivel național.

Avantaje:

1. APL sunt bine plasate pentru a reprezenta interesele cetățenilor lor
2. Nevoile comunității privind sănătatea vor fi mai bine reflectate în cadrul alocărilor financiare/ pachetul de servicii de sănătate;
3. Gradul crescut de satisfacție a populației (îmbunătățirea relației dintre cetățeni și APL);
4. Ar putea genera avantaje suplimentare, cum ar fi conștientizarea problemelor legate de sănătate la nivelul APL și ar putea contribui la modificarea politicilor lor care au impact asupra stării de sănătate a populației (de exemplu, poluarea)

Dezavantaje: obstacolele percepute ar putea fi:

- APL sunt copleșite de sarcinile birocratice; s-ar putea ca ele să nu fie interesate de o creștere a rolului lor cu privire la sănătatea populației, deși ele pot fi atrase de acest aspect din cauza frecvenței cu care populația ridică probleme de sănătate.
- Este posibil ca profesioniștii din domeniul medical să nu fie dispuși să își împartă autontatea.

2.2 Administrațiile publice locale implicate în finanțarea serviciilor de sănătate

Problema: Absența unor modalități financiare interguvernamentale adecvate cu privire la sănătate (fragmentate/ lipsite de transparență) pune APL în imposibilitatea de a-și elabora propriile lor politici în domeniul sănătății.

Pot fi discutate două modalități alternative de finanțare interguvernamentală care îndeplinesc într-o oarecare măsură aceste funcții și care prezintă diferite avantaje și dezavantaje.

Alocarea banilor la nivel de județ poate fi definită în funcție de modele care sunt definite pornind de la numărul de locuitori la care sunt aplicate formule de coeficienți calculați pe baza parametrilor generali privind starea de sănătate din diferitele jurisdicții. Această opțiune folosește formule simple de alocare care constau în aproximări ale nevoilor de sănătate ale populației. S-ar asigura o finanțare mai echitabilă care poate contribui în timp la o ajustare graduală a ofertei de servicii în funcție de nevoia reală de sănătate. O parte din această finanțare (un procent) din această finanțare ar fi dedicată pentru serviciile administrate de APL la nivel primar: îngrijirea sănătății la nivel primar și servicii de îngrijire a comunității. Sistemul de plată propus oferă stimulente serioase pentru furnizarea rațională de servicii de sănătate și implicit pentru controlul costurilor în cadrul rețelelor de servicii. De obicei, alocările pe cap de locuitor reflectă în mod direct considerente politice, cum ar fi asistența pentru persoane defavorizate și vârstnici (calculule fiind adesea bazate pe multiplicatori stabiliți pentru diferiți parametri statistici ai unei zone). De asemenea, sistemele de administrare în acest caz sunt mai simple și mai ușor de folosit de către structuri precum APL, care în momentul de față, au o capacitate mai scăzută de a lucra cu sisteme complexe. Aceste sisteme au costuri administrative scăzute.

BIBLIOGRAFIE

1. Dăianu, D., (coordonator) - ROMÂNIA ȘI AGENDA LISABONA- Aderarea la UE și competitivitatea economică, Noiembrie 2004, Grupul de Economie Aplicată (GEA), Centrul Român de Politici Economice (CEROPE)
2. GÂF-DEAC, I., BONDREA, A., - Management și marketing pentru tehnologii moderne, Editura FRM București, 2000
3. GHEORGHIU, R., PÎSLARU, D., ȚURLEA, G., - Competitivitatea pe bază de inovare a economiei românești în contextul Strategiei de la Lisabona, Aprilie 2004, studiu
4. FREEMAN, C., - The Economics of Industrial Innovation, Frances Pinter Publishers, London, second edition, 1991
5. PETERSON, J., SHARP, M., - Politica tehnologiei în Uniunea Europeană. Politici, strategii, dezvoltare, Editura AGIR, București, 2000
6. GEORGE M.M. GELAUFF, ARJAN M. LEJOUR - The new Lisbon Strategy, An estimation of the economic impact of reaching five Lisbon Targets, Enterprise and Industry Directorate-General European Commission, Unit B2 – "Competitiveness and Economic Reforms", Rue de la Loi/Wetstraat 200, B-1049 Brussels; Industrial Policy and Economic Reforms Papers No. 1
7. MAI MULTĂ CERCETARE PENTRU EUROPA - Obiectiv: 3% din PIB; COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE, Bruxelles, 11.09.2002; COM (2002) 499 final
8. Commission Communication of 11 March 2003, "Innovation policy: updating the Union's approach in the context of the Lisbon strategy" [COM(2003) 112 final
9. PAXIS Manual for Innovation Policy Makers and Practitioners: Analysis and transfer of innovation tools, methodologies and policy
10. Frascati Manual - Proposed Standard Practice for Surveys on Research and Experimental Development, OECD, 2002

RADIO – IMAGING OF COLORECTAL CANCER

Professor Mircea Buruian, M.D. Ph.D.

Chairman and Head of the Department of Radiology and Imaging
Emergency Clinical County Hospital Tg.- Mureș

Introduction

Most people with early colon cancer have no symptoms of the disease. Symptoms usually appear only with more advanced disease. The patients will need to undergo a diagnostic workup if the doctor finds something suspicious during a screening exam or if they have symptoms of colorectal cancer. If the patients have any such symptoms, it is necessary to see the doctors immediately, to take a complete medical history and perform a physical exam to determine the cause of their symptoms. More tests may be done to find out if they have colorectal cancer, or a different condition that may have some of the same symptoms.

Signs and Symptoms of Colorectal Cancer

If the patients have any of the following signs, they should check with their doctor, for prompt diagnosis and treatment:

- a change in bowel habits such as diarrhea, constipation, or narrowing of the stool that lasts for more than a few days,
- a feeling that they need to have a bowel movement that is not relieved by doing so,
- rectal bleeding or blood in the stool (often, though, the stool will look normal)
- cramping or steady abdominal (stomach area) pain,
- weakness and fatigue.

Other conditions, such as infection,

hemorrhoids, and inflammatory bowel disease, can also cause these symptoms. But only a doctor can determine their cause. It is important to talk to the doctor since finding colorectal cancer early makes successful treatment more likely. It is also possible to have colon cancer and have not any symptoms. If the doctor suspects colon cancer, the patients may need to have more tests done. It is very important to remember that most people with colorectal cancer have normal-looking stool !

Whether the patient are undergoing diagnosis because of the results of a screening exam or because the patient have symptoms, the family doctor may perform first of all the medical history and physical exam.

Medical history and physical exam:

When the doctor "takes a history," he will ask the patient about a series of questions and about the symptoms and risk factors, including the family history. The doctor will carefully examine the abdomen to feel for masses or enlarged organs, and also to examine the rest of the patient body.

The family doctor may also perform a digital rectal examination (DRE).

Radio - Imaging Tests

Chest x-ray:

This test may be done to determine whether colorectal cancer has spread to the lungs.

Sigmoidoscopy, barium enema, double-contrast barium enema, colonoscopy:

The doctor may recommend one or more

of these tests to further investigate a suspicious finding or determine the cause of the symptoms.

Angiography:

For this test, doctors insert a very thin tube into a blood vessel that goes to the area to be studied. Contrast dye is injected rapidly and a series of x-ray images is then taken. This can show surgeons the location of blood vessels next to a liver metastasis from colorectal cancer, so that they can remove the metastasis without causing a lot of bleeding.

Ultrasound(US):

Ultrasound involves the use of sound waves and their echoes to produce a picture of internal organs or masses. A small microphone-like instrument called a transducer emits sound waves. These high-frequency sound waves are transmitted into the area of the body being studied and echoed back. The sound wave echoes are picked up by the transducer and converted by a computer into an image that is displayed on a computer screen. Abdominal ultrasound can be used to look for tumors in your liver, gallbladder, pancreas, or even inside of the patient abdomen. It can't look for tumors of the colon.

This is a very easy procedure. It uses no radiation, which is why it is frequently used to look at developing fetuses. When the patient undergo an ultrasound examination, he simply lie on a table and a technician moves the transducer over the skin overlying the part of the body being examined. Usually, the skin is first lubricated with oil. Two special types of ultrasound examinations can be used to evaluate people with colon and rectal cancer.

Endorectal ultrasound uses a special transducer that can be inserted directly into the rectum. This test is used to see how far through the wall a rectal cancer

may have penetrated and whether it has spread to nearby organs or tissues such as lymph nodes.

Intraoperative ultrasound is done after the surgeon has opened the abdominal cavity. The transducer can be placed against the surface of the liver, making this test very useful in detecting metastases of colorectal cancer to the liver.

Computed tomography (CT):

The CT scan is an x-ray procedure that produces detailed cross-sectional images of the body. Instead of taking one picture, like a conventional x-ray, a CT scanner takes many pictures as it rotates around the patient. A computer then combines these pictures into an image of a slice of the body. The machine will take pictures of multiple slices of the part of the body that is being studied. This test can help tell if the colon cancer has spread into your liver or other organs. Often after the first set of pictures is taken you will receive an intravenous (IV) injection of a dye (a contrast agent) that helps outline structures in the body. A second set of pictures is then taken. The patient may be asked to drink 1 to 2 pints of a solution of contrast material. This helps outline the intestine so that it is not mistaken for tumors.

A special kind of CT, the spiral CT, uses a special scanner that can provide greater detail and is sometimes useful in finding metastases from colorectal cancer. For spiral CT with portography (looking at the portal vein – the large vein leading into the liver from the intestine), contrast material is injected into veins that lead to the liver, to help find metastases from colorectal cancer to that organ. CT scans can also be used to precisely guide a biopsy needle into a suspected metastasis. For this procedure, called a CT-guided needle biopsy, the patient remains on the CT scanning table, while a radiologist advances a biopsy needle

toward the location of the mass. CT scans are repeated until the doctors are confident that the needle is within the mass. A fine needle biopsy sample (tiny fragment of tissue) or a core needle biopsy sample (a thin cylinder of tissue about 1/8 inch long and less than 1/8 inch in diameter) is removed and examined under a microscope.

The patient will need to put up with the intravenous (IV) line through which the contrast dye is injected. The injection can also cause some flushing. Some people are allergic and get hives or, rarely, more serious reactions like trouble breathing and low blood pressure. The patient must tell the doctor if he has ever had a reaction to any contrast material used for x-rays.

Virtual colonoscopy

A new experimental application of the CT is to perform a "virtual colonoscopy." After cleansing the stool from the colon and filling the colon with air, a computer-assisted reconstruction of the colon from CT images is possible. It requires the same preparation as for a colonoscopy. Also, the colon is inflated with air so that it can be viewed more clearly; this stretches the colon and can cause some discomfort. If abnormalities are detected, a follow-up colonoscopy will be required to take tissue samples of the abnormal areas.

Magnetic resonance imaging (MRI):

MRI scans involve the use of radio waves and strong magnets instead of x-rays. The energy from the radio waves is absorbed and then released in a pattern formed by the type of tissue and by certain diseases. A computer translates the pattern of radio waves given off by the tissues into a detailed image of parts of the body. Not only does this produce cross-sectional slices of the body like a CT scanner, it can also produce slices that are parallel with the

length of your body. A contrast material might be injected just as with CT scans, but is used less often. MRI scans are particularly helpful in examining the brain and spinal cord. MRI scans are a little more uncomfortable than CT scans. First, they take longer – often up to an hour. Also, the patient often has to be placed inside a tube, which is confining and can upset people with a fear of enclosed spaces. The machine also makes a thumping noise, but some places will provide headphones with music to block this out.

Positron emission tomography (PET):

PET scans involve the use of glucose (a form of sugar) that contains a radioactive atom. A small amount of the radioactive material is injected into the arm of the patient. After this the patient is put into the PET machine where a special camera can detect the radioactivity. Because of their high rate of metabolism, cancer cells absorb large amounts of the radioactive sugar. PET is useful when the doctor thinks the cancer has spread, but doesn't know to where. PET scans can be used instead of several different x-rays because it scans the whole body and may find spread of the cancer where CT scans haven't.

PET scans have become more accurate because newer devices combine the PET scan with a CT scan. This test is known as integrated PET/CT.

Take home message:

In our opinion the following radio-imaging methods are important for the diagnostic of CRC:

Double-contrast barium enema:

Double-contrast barium enema also allows for visualization of the complete colon.

Sensitivity and specificity may be

impaired by retained feces, pooling of barium, and over-lapping segments of bowel.

The procedure causes pain and distress to patients.

Colonoscopy:

Colonoscopy can, in most cases, visualize the entire colon and is the "gold standard" of examination methods.

The procedure does not permit passage through obstructions or twisted portions of bowel

Colonoscopy is invasive and time-consuming, and these disadvantages can result in decreased patient compliance.

Virtual colonoscopy:

It allows the examiner to visualize the entire colon and adjacent anatomic structures.

The procedure also allows visualization of areas distal to an obstructed or twisted bowel, providing information on occlusive carcinomas.

Virtual colonoscopy can be a valuable tool in preoperative evaluation of the

colon.

It defines the exact anatomic location of abnormalities and the proximity of adjacent structures, whereas conventional colonoscopy only estimates the location of lesions.

Because retained fecal matter can be misinterpreted as polyps, one alternative is to use specific contrast material to label fecal matter.

Virtual colonoscopy is somewhat limited in visualizing mucosal detail and polyps smaller than 1 cm and it does not allow for biopsy specimens to be taken.

The cost of virtual colonoscopy will undoubtedly be reduced with further development and deployment of faster, yet lower-cost processing systems.

The radiation exposure incurred during a virtual colonoscopy examination is currently equivalent to that of two plain abdominal films and will probably decrease with continued software and hardware developments.

The total dose of radiation from virtual colonoscopy is less than that incurred in a double contrast barium enema.

Bibliography:

1. Grainger R.G., Allison D.J., Adam A., Dixon A.K.: Diagnostic Radiology , A Textbook of Medical Imaging, Fourth Edition / vol 2, Churchill Livingstone, 2001, Sect 4, The Gastrointestinal tract , 1114-1118
2. Edelman R.R., Hesselink J.R., Zlatkin M.B., Cruess J.V., Clinical Magnetic Resonance Imaging, vol 3, Third Edition, Saunders Elsevier, 2006, Section IV, 2730-2735.

CRC screening

G.F. Nelis, Isala Klinieken, Zwolle, NL

Tg. Mures - 2006

COLORECTAL CANCER

PREVENTION & EARLY DETECTION

STRATEGIES
METHODS
TECHNIQUES

010606

CLINICALLY EARLY TUMORS ARE BIOLOGICALLY LATE TUMORS

EARLY DETECTION OF CRC

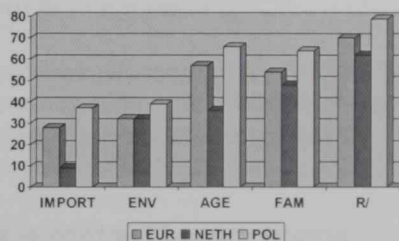
- AWARENESS
- AWARENESS IN POPULATION
- SYMPTOM AWARENESS
- SCREENING



1985

PUBLIC AWARENESS

% CORRECT



EARLY DETECTION OF CRC

- SYMPTOM AWARENESS
- SCREENING

**RECTAL BLOOD LOSS: GP REFERRED
ALL 99 CONSECUTIVE PTS > 40 yr**

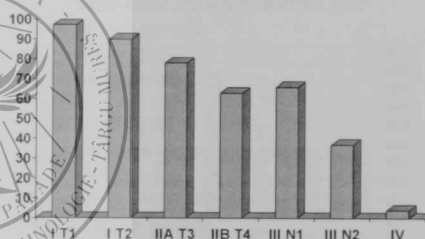
<u>serious</u>		<u>not serious</u>	
• cancer	8	• diverticula	16
• polyps	25	• haemorrhoids	28
• IBD	23	• total	44
• total	44		

NO ABNORMALITIES FOUND: 11

**PREVALENCE OF COLONIC NEOPLASIA IN
PTS WITH OVERT RECTAL BLOOD LOSS**

	<u>N</u>	<u>ADEN</u>	<u>CARC</u>
SWARBRICK *	239	10 %	16 %
BRAND *	221	23	7
GOULSTON	145	10	24
GUILLEM	372	22	13
BRENNA		18	12
BAT	101	34	29
NEUGUT	861	25	9

* ALL THESE PTS HAD A NEGATIVE BARIUM ENEMA

TUMOR STAGE AND 5-yr SURVIVAL**EARLY DETECTION ESSENTIAL !****EARLY DETECTION OF CRC**

- SYMPTOM AWARENESS
- SCREENING
 - FOBT
 - ENDOSCOPY
 - GENETIC MARKERS IN STOOL
 - K-ras, P-53, APC
 - SPECIAL RISK GROUPS
 - FAMILIES (HNPCC, FAP, FAMILIAL CLUSTERING)
 - PRIOR ADENOMA / CARCINOMA

COLORECTAL CANCER SCREENING

- Demands for screening programs
 - effective
 - efficient
 - safe
 - affordable
- Goals of screening programs
 - reduction of mortality
 - reduction of morbidity

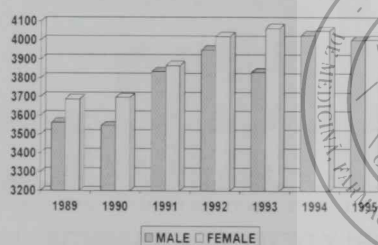
COLORECTAL CANCER SCREENING

WHY ?
WHOM ?
HOW ?

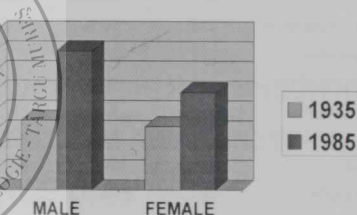
COLORECTAL CANCER SCREENING

- Rationale for screening
 - high incidence, 2nd cancer in males and females
 - well-defined high risk groups
 - long time between pre-malignant stage and invasive cancer
 - pre-malignant state easily recognizable
 - pre-symptomatic stage mostly curative

INCIDENCE RATES FOR COLON CANCER IN
THE NETHERLANDS, 1989-1995



AGE-ADJUSTED INCIDENCE OF
COLORECTAL CANCER



NATIONAL POLYP STUDY WINAWER, NEJM 1993

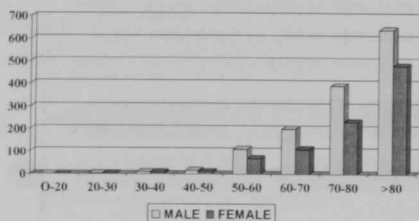
**76 - 90 % REDUCTION IN
CRC INCIDENCE
COMPARED WITH
CONTROLS**

COLORECTAL CANCER SCREENING

WHY NOT ?
WHOM ?
HOW ?

COLORECTAL CANCER EPIDEMIOLOGY

AGE-ADJUSTED INCIDENCE RATES / 100,000
POPULATION



DISADVANTAGES OF SCREENING

- elderly population
- economically not productive
- other diseases
- risk factor for CRC also for oesophageal cancer, diabetes, coronary heart disease
- costs, availability
- decrease in accuracy
- results from first screening

COLORECTAL CANCER SCREENING

WHY ?

WHOM ?

HOW ?

WHOM TO SCREEN FOR CRC?

- normal risk groups
 - general population > 50 - 55
- high risk groups
 - prior CRC
 - prior adenoma
 - familial non-hereditary sporadic
 - acromegaly
 - long standing ulcerative colitis
- extreme risk groups
 - hereditary CRC (FAP, HNPCC)

PRIOR CRC

FOLLOW-UP OF PTS WITH PRIOR CRC: IS IT USEFUL ?

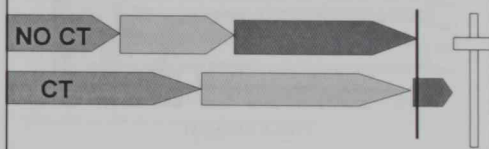
	<u>fu</u>	<u>no fu</u>
asymptomatic	50%	0%
re-resection rate	31%	8%
curative re-resection	21%	7%
curative re-resection in asymptomatic pts	63%	0%
5 yr survival	10%	0%

FOLLOW-UP OF C.R.C. IS IT USEFUL ?

- all series are directed at a 5 yr survival rate
- series insufficient regarding
 - number of patients
 - duration & intensity of follow-up
 - quality of life
- effect chemotherapy not included

EFFECT CHEMOTHERAPY

- small survival benefit
- prolongs asymptomatic stage
- prolongs mildly symptomatic stage
- shortens severely symptomatic stage



COLORECTAL CANCER SCREENING

WHY ?

WHOM ?

HOW ?

SCREENING FOR C.R.C.

- FECAL OCCULT BLOOD TESTING (FOBT)
- SIGMOIDOSCOPY
- COLONOSCOPY
- GENE MARKERS
 - K-ras
 - p-53
 - APC
- PROTEONICS

FOBT DETECTION RATES (%) IN COLORECTAL NEOPLASIA AGAINST STANDARD COLONOSCOPY

	N	AD>1cm	CANC
BANG '86	5715	15	28
ROZEN '92	2255		22
JAHN '93	1244	24	23
AHLQUIST '93	2293	18	33
ROBINSON '95	417	18	33
OVER ALL	11924	17 %	26 %

PROBLEMS OF FOBT SCREENING

- FOBT screening annually for 13 years reduces the absolute mortality by 3/1000 only
- FOBT screening fails to detect 2/3 - 3/4 of colorectal cancers
- FOBT screening generates false-positives and may harm by unnecessary colonoscopies
 - only 2% of +ves had CRC

LIMITATIONS OF FOBT

- low sensitivity & specificity 40-50%
- can prevent † but not incidence
- rate of participation
 - up to 67% in trials (Funen)
 - in all screening rounds 38-46%
 - 30% in community programs
- rate of evaluation in FOBT +ves
 - 75 % in trials
 - 50% in community controls

PROSPECTIVE TRIALS FOBT

	<u>MINNESOTA</u>	<u>UK</u>	<u>DENM</u>
STUDY PERIOD	1975-92	1981-95	1985-95
N	46.551	152.850	140.000
FRQ	1-2 yr	2 yr	2 yr
REHYDRATION	YES	NO	NO
IF + ve	COLONOSC	COLONOSCOPY	
	38 % !!!		
FOLLOW-UP	13 yr	7.8 yr	10 yr
CRC † ↓	6-33%	15%	18%

SCREENING FOR COLO-RECTAL CANCER BY COLONOSCOPY

INCOMPLETE COLONOSCOPY is potentially DANGEROUS COLONOSCOPY

TWO RELIABLE LOCATIONS:

- ANUS
- APPENDIX / VALVULA BAUHINI



SCREENING FOR CRC BY FOBT OR SIGMOIDOSCOPY

Rozen, Cancer '87

1176 asymptomatic individuals screened by both FOBT + sigmoidoscopy (colonoscopy if FOBT + or adenoma on sigmoidoscopy)

48 / 1176 neoplasia (10 CRC, 38 adenoma)

	<u>FOBT +</u>	<u>SIGMO +</u>
OVER-ALL	10 / 48	45 / 48
ADENOMA	7 / 38	36 / 38
CANCER	6 / 10	8 / 10*

* 2 proximal cancers detected by colonoscopy

CRC SCREENING BY COLONOSCOPY

210 asymptomatic average risk individuals,
50-75 yr

- 53 adenoma's 2 cancers
- 51 % of neoplastic lesions beyond the reach of the sigmoidoscope
- neoplastic lesion only in pts >60 yr

Rex, GE '91

RESULTS OF COLONOSCOPIC SCREENING IN AN AT RANDOM POPULATION 50-70 YR

	no distal polyp	index polyp above sigmoid	total
aden	19	43	62
CRC	20	34	54
total	39	77	116

Total 15 30 50

ONCE ONLY SIGMOIDOSCOPY

and colonoscopic follow-up if distal adenoma > 1 cm and/or villous

- 75 % CRC without known risk factors
- once only sigmoidosc 55-60 yr protects 5-25% population with distal adenoma from CRC
- UK: 5500 CRC / 3500 † prevented, 40.000 yr
- only 30 % of proximal cancers have distal adenoma:

➔ ONCE ONLY COLONOSCOPY

Atkin, Lancet 1993

IS SIGMOIDOSCOPY ADAEQUATE ?

Can you dance if it is not the bride?

6672 pts colonoscopy, 573 CRC/adenoma

	n	no distal polyp	index polyp above sigmoid
aden	486	49%	35%
CRC	117	40%	32%
total	573	48%	34%

YOON, UEGW 2000

IS SIGMOIDOSCOPY ADAEQUATE?

IMPERIALE, NEJM 2000

2000 asymptomatic persons

62% of advanced proximal cancer had no lesion in left colon

LIEBERMAN, NEJM 2000

52% of adv prox cancer no lesion left colon

62% no lesion in rectosigmoid

PODOLSKY (Mass Gen, Edit NEJM):

going the distance is the case for true CRC screening

COMBINED FOBT + SIGMOIDOSCOPY

LIEBERMAN, NEJM 2001

- 2885 persons 50-75 yr
- If FOBT + ➔ total colonoscopy
- 24% of advanced cancers FOBT +ve
- 74% detected by FOBT + sigmoidoscope
- 26% cancers missed by combination

EARLY DETECTION OF CRC

- SYMPTOM AWARENESS
- SCREENING
 - FOBT
 - ENDOSCOPY
 - GENETIC MARKERS IN STOOL
 - K-ras, P-53
 - SPECIAL RISK GROUPS
 - FAMILIES (HNPCC, FAP, FAMILIAL CLUSTERING)
 - PRIOR ADENOMA / CARCINOMA

EARLY DETECTION CRC: GENETIC MARKERS

fecal samples: Kras, p53, APC

21 CRC, 9 large adenoma, 10 controls

- 16/21 CRC (sens 76%)
- 7 / 9 adenoma (sens 78%)
- 0 / 10 controls (spec 100%)
- stool and tumour concordant: 18/20
- no relation with stage or site

AHLQUIST, 2000

FECAL GENETIC MARKERS IN CRC
Kinzler + Vogelstein, NEJM 2002

- APC early in neoplasia
- p53 and Kras in later stages
- Kras +ve in 7% of controls
- digital protein truncation test
detects 1 mutant molecule from > 250 wild type molecules

FECAL GENETIC MARKERS (APC) IN CRC

Kinzler + Vogelstein, NEJM 2002

- 28 controls: negative
- Dukes B2 17/28 (61%) +ve
- adenoma 9/18 (50%) +ve
- cancer 26/46 (57%) +ve
- left colon 20/36 (56%) +ve
- proximal 6/10 (60%) +ve

mutation in stool $\leftrightarrow$ tumour**NEW ENDOSCOPIC TECHNIQUES****CRC SCREENING BY VIRTUAL COLONOSCOPY**

100 PTS HIGH RISK FOR CRC: VIRTUAL AND CONVENTIONAL COLONOSCOPY

	<u>CONV</u>	<u>VIRT</u>
POLYPS > 1 cm	22	20 (91%)
POLYPS 6-9 mm	40	33 (82%)
POLYPS 1-5 mm	53	29 (55%)
FALSE POSve		19
COMPLETE EXAM	89	87

FENLON, NEJM 1999

3D-VIRTUAL COLONOGRAPHY

- no virtual polypectomy
- time consuming
 - data collection 25 min
 - preparation 10 min
 - evaluation 40 min
- high radiation dose (10 mSv)
 - spiral CT 3mSv (X-colon 8)
- limited sensitivity / specificity

NEW ENDOSCOPIC TECHNIQUES

light scattering endoscopy

- analysis of back-scattered light
- size distribution of nuclei
- chromatin content of nuclei
- indicator of pre-invasive neoplasia
- colon, Barrett, oral cavity, urinary bladder

v. backman et al nature 2000; 406: 35-6

IN THE END ALL

SCREENING METHODS

LEAD TO COLONOSCOPY,

so why not start with it ?

IS COLONOSCOPY EXPENSIVE ?

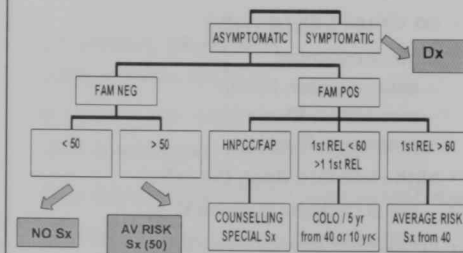
For reliable cost – benefit analysis we should add to

- the costs of FOBT
- the costs of sigmoidoscopy
- the costs of CT colonography
- the costs of genetic testing

also the costs of colonoscopy in those tested positive

GUIDELINES

2005 SCREENING GUIDELINES AGA



SCREENING FOR CRC practical problems

- < 30% of eligible persons underwent CRC screening
- 71% of women > 40 underwent mammography
- 80% cervix cytology

SCREENING GUIDELINES IN THE NETHERLANDS

- no population screening
- advice of health care professionals not fully accepted by government
- feasibility FOBT in certain test area's
- only guidelines for specific risk groups initiated by Dutch gastro-enterologists

SCREENING GUIDELINES IN THE NETHERLANDS

- liberal with colonoscopy in symptomatic patients
- every 5 yr colonoscopy for 1st degree relatives of pts with CRC < 50 yr
- every 2 yr for 1st degree relatives of pts with FAP or HNPCC

CRC SCREENING

**THE BEST TEST IS
THE ONE
WHICH IS REALLY
DONE !!**

CRC PREVENTION: HOW ?

- LIFE STYLE CHANGES, incl diet and physical activity
- CHEMOPREVENTION
- SURVEILLANCE PROGRAMS FOR GENERAL POPULATION
- SURVEILLANCE PROGRAMS FOR HIGH RISK GROUPS
- COLONOSCOPIC REMOVAL OF POLYPS

**THE BEST WAY TO
PREVENT COLO-RECTAL
CANCER IS TO RUN FROM
SALAD BAR TO SALAD BAR**

JOHN POTTER

**THE REAL JOB OF THE
GASTRO-ENTEROLOGIST IS
TO LET YOU EAT ALL WHAT
YOU WANT AND YET TO
PROTECT YOU FROM COLO-
RECTAL CANCER**

GRAEME YOUNG

**HALF OF WHAT WE LEARN
IS INCORRECT
THE IMPORTANT THING IS
TO KNOW WHICH HALF**

NORMAN COUSINS



Barrett's oesophagus endoscopic assessment

Jaroslav Regula

Department of Gastroenterology, Institute of Oncology,
Warsaw, Poland

*„A condition whose existence is denied by some,
misunderstood by others, and ignored by the
majority of surgeons”*

Barrett 1957

Topics

- how to raise suspicion during routine exam
- how to properly collect biopsies to confirm diagnosis
- surveillance to detect dysplasia, cancer
- Prague classification
- endoscopic therapy

Definition

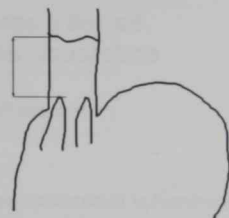
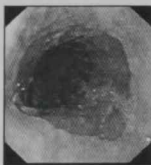
Endoscopically recognizable columnar epithelium
(pink salmon in colour)
within oesophagus
(above upper limit of gastric folds)
that contains
columnar epithelium with intestinal metaplasia
confirmed histologically

Definition

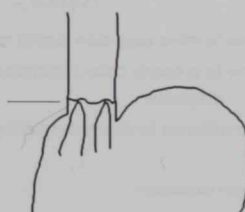
Endoscopically recognizable columnar epithelium
(pink salmon in colour)
within oesophagus
(above upper limit of gastric folds)

Initial tasks

- 1) Find the Z-line = border between squamous and columnar epithelium
= squamo-columnar junction
- 2) Find the upper limit of gastric folds
= gastro-oesophageal junction (GEJ)

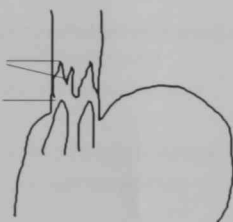


Z - line
upper limit of
gastric folds



Forget about Barrett's !!!
No biopsies, please

Z-line
Upper limit of
gastric folds



- 1) Spend enough time in the area
- 2) Z-line - some advocate 50% Lugol's iodine (5ml) staining in difficult cases (caution: allergy!)
- 3) Folds
 - do not overinflate
 - gentle suction of air

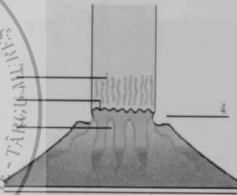
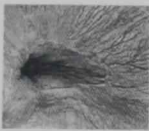


Problems

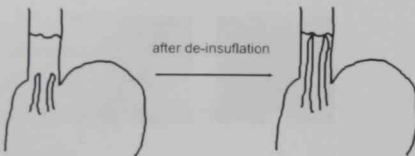


- Ultrashort Barrett's

- Hiatal hernia co-existence



Hiatal hernia
caution !! - mistakes possible



Description of endoscopic findings

- circumference
 - lengths
 - islands
 - mucosal abnormalities
- } Prague classification

Definition

Endoscopically recognizable columnar epithelium
(pink salmon in colour)
within oesophagus
(above upper limit of gastric folds)
that contains
columnar epithelium with intestinal metaplasia
confirmed histologically

4-quadrant biopsies
every 2 cm of Barrett's length



Histology

Columnar epithelium:

- gastric fundic type
- gastric cardiac (junctional) type
- intestinal type
(specialized intestinal metaplasia = SIM)

If only fundic, cardiac type - this is not Barrett or ..
you failed to find intestinal metaplasia

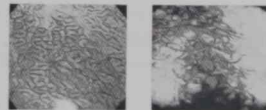
SIM - patchy distribution

- random biopsies may miss the small focus
- may be visualized using zoom + staining
 - methylene blue - inconsistent results
 - acetic acid (1,5%)
- indigo carmine (0,4-0,8%)

Guelrud, G. Endosc. 2001

Sharma, Gut 2003

Pit pattern - tubular & villous

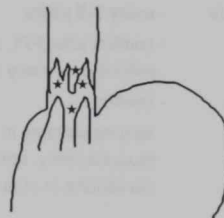


Endo G Endosc 2002:55. 641

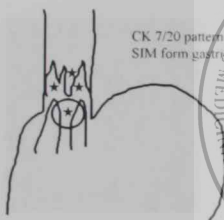
Zoom & staining to detect SIM

- when random biopsies fail to find SIM in endoscopically evident Barrett's oesophagus
- usually in short segment Barrett's

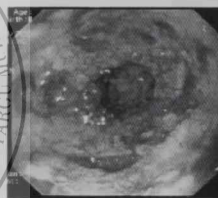
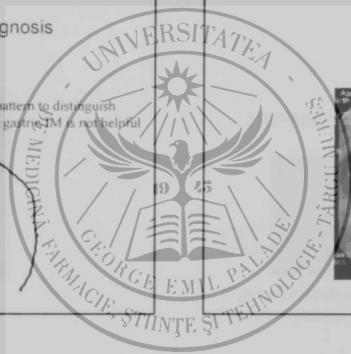
Inadvertent false - positive diagnosis



Inadvertent false - positive diagnosis



CK 7/20 pattern to distinguish
SIM from gastric IM is not helpful



Consequences of false-positive diagnosis

- unnecessary surveillance
- patient anxiety
- health insurance costs !!!

Endoscopic surveillance

- Aim: detection of dysplasia, cancer
- Best method:
 - random biopsies, 4 quadrant, every 2 cm (when earlier dysplasia, every 1 cm)
 - plus biopsy of every mucosal abnormality

Surveillance

- | | |
|--------------|--|
| No dysplasia | - every 3-5 years |
| Low grade | - confirm after PPI, other pathologist, every 6 - 12 months |
| High grade | - confirm,
esophagectomy in fit patients,
mucosectomy, ablation, further
surveillance in other patients |

Search for methods to help surveillance

- Flow cytometry
- FISH - fluorescent in-situ hybridisation (cytology)
- High resolution endoscopes
- Zoom + staining (indigo carmine, HGD, not LGD)
- Fluorescence (LIFS, LIFE) (Sharma, Gut 2003)
- Narrow band imaging (enhance mucosa superficial contrast)
- Confocal microscopy
- OCT (optical coherence tomography -infrared light)

Bergman, Tytgat, Gut 2005, suppl 1



High resolution



Narrow Band Imaging



Indigo carmine

Bergman, Tytgat, Gut March 2005, suppl 1

