



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME
SHËRBIMI GASTROHEPATOLOGJI

DISERTACION

i paraqitur nga

MARSELA SINA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR I SHKENCAVE”

**Tema: KORRELACIONE KLINIKE, MORFOLOGJIKE,
IMAZHERIKE TE KANCERIT KOLOREKTAL**

Specialiteti: SEMUNDJE TE BRENDSHME, GASTROHEPATOLOGJI

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. SKERDI PRIFTI**

Mbrohet me datë _____2020 para jurisë:

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 1. Prof. Dr. Adriana Babameto | Kryetar |
| 2. Prof. Dr. Ilir Bibolli | Oponent |
| 3. Prof. Dr. Arben Gjata | Oponent |
| 4. Prof. Dr. Jovan Basho | Anëtar |
| 5. Prof. Dr. Mehdi Alimehmeti | Anëtar |

Abstrakt

Qëllimi i punimit: Vlerësimi i mënyrës së paraqitjes dhe stadifikimi në momentin e diagnozës si dhe vlerësimi i të dhënave klinike, laboratorike, endoskopike, operatore dhe morfologjike në prognozën e CRC.

Materiali dhe metoda: Studim prospektiv mbi 262 të sëmurë konsektivë të diagnostikuar me CRC pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë në QSU Nënë Tereza gjatë 2011-2016. 241 raste iu nënshtruan ndërhyrjes kirurgjikale dhe për 237 raste u realizua stadifikimi postoperator. U plotësua pyetësor mbi elementët demografikë, klinikë, laboratorikë, kolonoskopikë, imazherikë, të dhënat intra dhe postoperatore. Të dhënat kolonoskopike e imazherike u krahasuan me ato intra/postoperatore. Parametrat e përdorur në lokalizimin dhe stadifikimin e CRC: accuracy (saktësia), sensitiviteti, specificiteti, vlera parashikuese pozitive (VPP) dhe vlera parashikuese negative (VPN). Përputhshmëria midis metodave u vlerësua sipas koeficientit Cohen's kappa (Kw). Për analizën statistikore u përdor SPPS versioni 23.0.

Rezultatet: Moshë mesatare e të sëmurëve ishte 62.7 ± 11.0 vjeç. Shumica e rasteve lokalizohen në rektum (46.9%) dhe u vlerësuan si stadi III (46.6%). Prania e anemisë shoqërohet me stadi të avancuara [$p < 0.0001$ OR 6.15 (95%CI (3.21-9.97))]. Ekzaminimi kolonoskopik evidenton saktë lokalizimin e CRC në 85% të rasteve [Kw 0.709 (95%CI: 0.639-0.778)], $p=0.001$. CT-Scan përcaktoi saktë lokalizimin në 77.1% të rasteve [Kw 0.693 (95%CI: 0.624-0.761)], $p=0.001$. Stadifikimi preoperator përcaktohet saktë në 63.6% të rasteve [Kw 0.469 (95%CI: 0.373-0.469)], $p=0.001$, ai intraoperator në 74.4% të rasteve [Kw 0.594 (95%CI: 0.550-0.637)], $p=0.001$.

Konkluzione: Në vendin tonë CRC haset rreth një dekadë më herët krahasuar me vendet e zhvilluara. Rektumi është lokalizimi kryesor i CRC. Kolonoskopia është ekzaminim i saktë për përcaktimin e lokalizimit. Saktësia e CT-Scan në stadifikimin preoperator është e moderuar, por duhet përmirësuar. Stadifikimi postoperator është vendimtar në prognozë.

Abstract

Aim: To evaluate and compare the clinical surgical and pathological staging of CRC. To determine the accuracy of colonoscopy for CRC location. To evaluate the role of clinical presentation, laboratory, and endoscopic morphologic data, on CRC location, staging and prognosis.

Material and methods: This is a prospective study carried out at the University Clinic of Gastrohepatology, UHC Mother Teresa during 2011-2016. 262 consecutive CRC patients were enrolled of which 241 underwent surgical resection and completed pathological staging was achieved for 237. A detailed questionnaire including demographic, clinical, laboratory, endoscopic, imaging, surgical and morphologic data was filled for every patient. The evaluation of colonoscopic accuracy for CRC location and clinical and surgical staging accuracy was based on: accuracy, sensitivity, positive and negative predictive values. The weighted Kappa (Kw) coefficient was calculated to estimate the agreement between modalities. All statistical analyses were performed using IBM SPPS, version 18.0.

Results: The mean age was 62.7 ± 11.0 . Rectum was the most common location (46.9%). 46.6% of patients were diagnosed as stage III CRC. The prevalence of anemia is higher in advanced stages [$p < 0.0001$ OR 6.15 (95%CI (3.21-9.97))]. The accuracy of colonoscopy for CRC location was 85%, [Kw 0.709 (95%CI: 0.639-0.778)], $p=0.001$; while that of CT-Scan 77.1% [Kw 0.693 (95%CI: 0.624-0.761)], $p=0.001$. Clinical staging accuracy was 63.6% [kappa 0.469 (95%CI: 0.373-0.469)], $p=0.001$; surgical accuracy 74.4% [kappa 0.594 (95%CI: 0.550-0.637)], $p=0.001$.

Conclusion: CRC in our country is found a decade earlier than in developed countries. Rectum is the main tumour location. Colonoscopy has a good accuracy in determining CRC location. Agreements of CT-scan and surgical staging with pathological staging are moderate. Efforts are to be made in order to improve its effectivity in our country. Pathological staging is crucial for prognosis.

Key words: Colorectal cancer staging, colonoscopic location, TNM stage, computed tomography.

PËRMBAJTJA

I.	HYRJE	I
	Epidemiologjia.....	I
	Etiologjia.....	II
	Diagnoza	V
	Klasifikimi dhe stadifikimi i CRC	IX
	Parimet e trajtimit	XVII
II.	QËLLIMI I STUDIMIT	1
III.	METODOLOGJIA E STUDIMIT	2
	Popullata në studim.....	2
	Përpunimi të dhënave.....	4
IV.	REZULTATET E STUDIMIT	7
	1. Të dhëna të përgjithshme	7
	2. Lokalizimi	12
	3. Vlera e kolonoskopisë dhe imazherisë në lokalizimin e CRC	20
	4. Stadifikimi pre, intra dhe postoperator sipas TNM	30
	5. Stadifikimi përfundimtar i CRC sipas TNM	46
	6. Lloji histopatologjik përfundimtar i CRC	65
	7. Vlerësimi i të dhënave Kolonoskopi/Stadifikim postoperator/Histopatologji	69
V.	DISKUTIMI	76
	Kohëzgjatja e anamnezës dhe shenjat klinike.....	77
	Lokalizimi i CRC	80
	Vlera e kolonoskopisë dhe imazherisë në lokalizimin e CRC	82
	Vlera e TNM në trajtim dhe prognozë.....	85
	Diskutim mbi saktësinë e vlerësimit të TNM	91
	Raporti i CEA, të dhënave kolonoskopike me TNM.....	95
	Të dhëna histopatologjike	97
VI.	PËRFUNDIMET E STUDIMIT	99
VII.	REKOMANDIME	100
	BIBLIOGRAFIA	101

Lista e Shkurtimeve

CRC	Kanceri Kolorektal
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
IARC	Agjensia Ndërkombëtare e Studimit të Kancerit
FIT	Testi imunokimik fekal
CEA	Antigeni Karcinoembrionik
CA 19-9	Antigeni Karbohidrat 19-9
ADC	Adenokarcinomë
MSI	Instabiliteti/Paqëndrueshmëria Mikrosatelitare
SIZ	Sëmundje inflamatore e zorrës
AJCC	Komiteti Amerikan i bashkuar për Kancerin
UICC	Unioni ndërkombëtar kundër kancerit
CT-Scan	Tomografia e kompjuterizuar
MRI	Rezonancë Magnetike
MDTC	Multi detektor CT-Scan
FOxTROT	Fluoropyrimidine Oxaliplatin and Targeted Receptor Pre-Operative Therapy
VPP	Vlera parashikuese pozitive
VPN	Vlera parashikuese negative
ESMO	Shoqata Europiane e Mjekësisë Onkologjike

I

HYRJE

Epidemiologjia

Kanceri kolorektal (CRC) është sëmundja më e shpeshtë malinje gastrointestinale dhe përbën rreth 11% të të gjithë tumoreve të organizmit njerëzor.¹ Sipas të dhënave të vitit 2018 të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH) dhe Globocan, CRC është kanceri i tretë i diagnostikuar me shpesh te meshkujt dhe i dyti te femrat, me rreth 1.8 milionë raste të reja dhe 880,000 vdekje në botë (Fig. I, A, B). Incidenca e CRC po pëson rritje në shkallë botërore; përlllogartitet që në vitin 2030 ajo do të rritet me 60% duke e çuar numrin e rasteve të reja në mbi 2.2 milionë dhe të vdekjeve rreth 1.1 milion.² Në Europë vdekjet nga CRC renditen të dytat, menjëherë pas vdekjeve nga kanceri i pulmonit, duke shkaktuar vdekjen e një qytetari evropian çdo 3 minuta.

Vërehet një variacion i gjerë gjeografik i shpeshtësisë së CRC. Ajo varion deri në 10 herë, nga 40 për 100000 banorë në vendet e zhvilluara si Zelanda e Re dhe Australia, e deri nën 5 për 100000 banorë në vendet e varfëra si Uganda, Nigeria, etj.³ Studime të shumta tregojnë që në këto ndryshime të incidencës nuk ndikojnë aq shumë faktorët gjenetikë, se sa ambjenti i jashtëm, kryesisht mënyra e jetesës.² Kjo përforcohet nga fakti që popullatat të cilat emigrojnë nga vende me incidencë të ulët tek ato me incidencë të lartë, pësojnë rritje të shpeshtësisë së CRC krahasuar me popullatën e origjinës.⁴

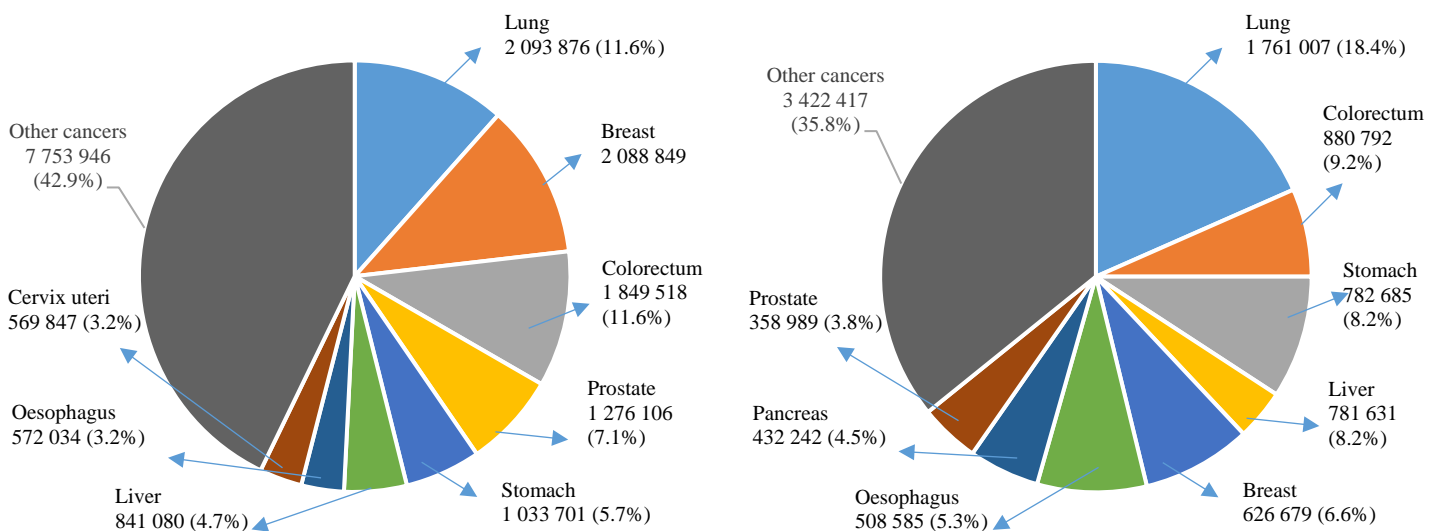


Figura I. Incidenca (A) dhe mortaliteti (B) i CRC në shkallë botërore Globocan 2018.

Incidenca e CRC rritet me moshën. Më shumë se 90% e rasteve të reja hasen në moshën mbi 50 vjeç.⁵ Në SHBA moshë mesatare e CRC është 66 vjeç për burrat dhe 69 vjeç për gratë. Ndërsa për kancerin e rektumit moshë mesatare është pak më e ulët (përkatësisht 62 dhe 63 vjeç), krahasuar me atë të kolonit (përkatësisht 67 dhe 71 vjeç).⁶ Megjithëse, siç është

përmendur dhe më sipër, faktori kohë është mjaft i rëndësishëm në zhvillimin e CRC, së fundmi po vërehet një rritje e incidencës në moshat e reja edhe në vendet e zhvilluara. Aktualisht, rreth 11% e të gjithë rasteve me CRC diagnostikohen në moshën <50 vjeç.⁷ Arsyet e kësaj incidence kaq të lartë ende nuk janë shumë të qarta dhe vazhdojnë të jenë objekt studimi. Tek meshkujt, CRC haset rreth 30% më shpesh se tek femrat. Mendohet që kjo diferencë probablisht lidhet me ekspozimin ndaj faktorëve të riskut (p.sh. duhani dhe alkooli) si dhe me ndryshimet hormonale komplekse, sidomos pas menopauzës.⁸ Në fakt, në moshat e reja (<45 vjeç), incidenca e CRC është thajse e njëjtë si tek meshkujt ashtu dhe te femrat.

ETIOLOGJIA

Faktorët e riskut

CRC është një sëmundje multifaktoriale. Faktorët kryesorë që ndikojnë në zhvillimin CRC janë predispozicioni gjenetik si dhe faktorët ambientalë.

Faktorët ambientalë dhe stili i jetesës

Aktualisht, CRC konsiderohet si një sëmundje kryesisht ambientale. Në SHBA, mbi 50% (afërsisht 55%) e rasteve me CRC i atribuohen këtyre faktorëve ku bën pjesë mënyra e të ushqyerit, aktiviteti fizik si dhe përdorimi i alkoolit e duhanit.⁹ Përgjithësisht, dieta e pasur me yndyrna, aktiviteti fizik i pamjaftueshëm dhe përdorimi i alkoolit e duhanit janë karakteristike për vendet e zhvilluara, të cilat kanë dhe shpeshtësinë më të lartë të CRC. Po ashtu, vendbanimi në zona urbane është një ndër faktorët e riskut për të zhvilluar CRC.¹⁰ Fatmirësisht këta faktorë janë të modifikueshëm, duke e bërë CRC një sëmundje të parandalueshme. Studime të shumta kanë treguar që adoptimi i një stili të shëndetshëm jetese ul me 25-50% mundësinë për të zhvilluar CRC.¹¹

Dieta

Dieta është një element i rëndësishëm në patogjenezën e CRC. Ajo ndikon si në mënyrë direkte ashtu dhe indirekte në sajë të kalorive të tepërta dhe obezitetit. Në vitin 2015, nisur nga shumë punime, Agjensia Ndërkombëtare e Studimit të Kancerit (IARC) e kategorizoi mishin e përpunuar si “karcinogjen”, ndërsa mishin e kuq si “probablisht karcinogjen”.¹² Arsyet nuk janë tërësisht të qarta, por mendohet që gatimi në temperatura të larta të bëhet shkas për çlirimin e substancave karcinogjene.¹³ Nga ana tjetër, përdorimi i mishit të kuq shoqërohet dhe me marrjen e yndyrnave sidomos ato shtazore, të cilat kanë një efekt të drejtpërdrejtë në nxitjen e asaj popullete të florës bakteriale të aftë të zbërthejë kripërat biliare në N-nitrozo komponime, të njohura si substanca onkogjene.¹⁴ Roli i frutave dhe zarzavateve është ende i diskutueshëm, por për mikroelementë të tillë si seleniumi, kalçiumi, vitamina D është vërtetuar që luajnë rol mbrojtës.^{15,16}

Aktiviteti fizik dhe obeziteti

Aktiviteti fizik është një ndër faktorët mbrojtës më të rëndësishëm ndaj CRC, sidomos kur praktikohet që në moshë të re.¹⁷ Studimet tregojnë që ai redukton me 25% rrezikun për të zhvilluar CRC.¹⁸ Edhe në rast se fillon më vonë, luan rol mbrojtës për sa i përket vdekshmërisë nga CRC. Obeziteti nga ana tjetër është një ndër faktorët kryesorë në zhvillimin e CRC. Prania

e tij e rrit deri në 50% mundësinë e zhvillimit të CRC.¹⁹ Po ashtu e rëndësishme është dhe koha e instalimit të tij. Punime të ndryshme tregojnë që individët që kanë qenë obez që në adoleshencë janë më të rrezikuar se individët tek të cilët obeziteti është instaluar më vonë gjatë jetës së tyre.²⁰ Obeziteti abdominal duket veçanërisht agresiv për sa i përket CRC.²¹

Alkooli dhe duhani

Në SHBA, përlllogaritet që 13% e CRC i atribuohet përdorimit të alkoolit dhe 12% përdorimit të duhanit.⁹ Në vitin 2009, IARC e klasifikoi duhanin si faktor kancerogjen edhe për CRC.²² Për më tepër, si alkooli ashtu edhe duhani ndikojnë negativisht edhe në mbijetesën e individëve me CRC. Për sa i përket alkoolit kjo lidhje duket që është më e fortë tek meshkujt se sa tek femrat, dhe gjithashtu te përdoruesit e sasive të mëdha në krahasim më përdoruesit e moderuar.²³

Anti-inflamatorët jo steroide dhe aspirina

Punime të shumta kanë treguar që përdorimi i rregullt dhe afatgjatë i aspirinës si dhe i anti-inflamatorëve jo steroid ulin ndjeshëm riskun për CRC.²⁴ Ky efekt është më i ndjeshëm në moshat <70 vjeç dhe që kanë një peshë trupore normale.²⁵ Gjithashtu edhe agresiviteti i CRC është më i ulët tek përdoruesit krahasuar me mos përdoruesit e aspirinës.²⁶ Pavarësisht këtyre të dhënave, ende nuk është e qartë doza dhe kohëzgjatja e përdorimit të tyre si mbrojtës ndaj CRC. Duke patur parasysh edhe efektet anësore sidomos ato gastrointestinale, vendimi për të përdorur këtë grup medikamentesh për reduktimin e riskut të CRC duhet marrë në mënyrë të individualizuar.

Predispozicioni gjenetik

Predispozicioni gjenetik luan një rol të rëndësishëm në CRC sidomos tek individët të cilët vuajnë nga sindroma hereditare siç janë: polipoza familjare adenomatoze, sindroma e polipozës juvenile, sindroma Lynch, sindroma Turcot, sindroma Peutz-Jeghers etj. Këto sindroma trashëgohen në mënyrë autozomale dhe janë faktorë risku edhe për tumore të tjerë që zhvillohen në moshë të re.

Gjithashtu, roli i trashëgimisë është i rëndësishëm në planin e anamnezës familjare. Afërsisht 30% e rasteve kanë histori familjare për CRC. Një individ konsiderohet me risk të konsiderueshëm për të zhvilluar CRC, kur një familjar i rendit të parë është diagnostikuar me tumor apo polipe të kolonit para moshës 60 vjeçare ose kur dy familjarë të rendit të parë të jenë diagnostikuar me tumor ose polipe të kolonit në çfarëdo moshe. Sa më i afërt familjari i diagnostikuar me CRC aq më i lartë është edhe risku për të zhvilluar CRC.²⁷ Po ashtu e rëndësishme është edhe anamneza personale. Persona që kanë vuajtur më parë nga tumore të tjerë janë më të rrezikuar për CRC.²⁸ Gjithashtu individët të cilët vuajnë nga sëmundje të tilla si sëmundja inflamatore e zorrës (SIZ) dhe diabeti mellitus tip 2 paraqesin një risk më të lartë se popullata e përgjithshme për të zhvilluar CRC.^{29,30}

Polipet e kolonit

Duke qënë se shumica e CRC janë sporadike, pra jo të trashëgueshme, identifikimi i prekursorëve dhe diagnoza e hershme do të ndikonin në uljen e incidencës dhe të mortalitetit.³¹ Polipi adenomatoz është pararendësi më i studiuar dhe përgjegjës për shumicën e CRC

sporadike. Ai nuk është gjë tjetër veçse tumor benign i epitelit të kolonit i përbërë nga qeliza të pamaturuara të cilat replikohen pa ndërprerje. Në planin histologjik, në bazë të shkallës së vilozitetit, ai ndahet në 3 nëntipe: tubular, tubuloviloz dhe viloz. Adenomat tubulare përfaqësojnë shumicën e polipeve adenomatozë (75-85%) dhe kanë <5% shanse për t'u zhvilluar në CRC. Me rritjen e shkallës së vilozitetit rritet dhe mundësia për transformim malinj. Ky risk varion nga 20-25% për adenomat tubuloviloze (Fig. II A) në 35-40% për ato viloze.³² Në varësi të shkallës së diferencimit ato ndahen më tej me displazi të lehtë dhe displazi të formës së rëndë. Studimet kanë vlerësuar që polipit adenomatoz i duhen afërsisht 10 vjet për tu transformuar në kancer.³³ Një nënkategori e veçantë e polipeve adenomatozë janë polipet e avancuar (madhësi > 1cm, dhe/ose tubuloviloze apo viloze, dhe/ose me displazi të formës së rëndë). Këto polipe mbartin një risk më të lartë për të zhvilluar CRC se polipet adenomatoze klasike. Kështu, nqs risku kumulativ për 10 vjet i malinjizimit të adenomës klasike është 2.3%,³⁴ ky risk shkon në 40% për polipet adenomatozë të avancuar.³⁵

Kohët e fundit është zbuluar që në 20-30% të rasteve të CRC sporadik lezionet pararendëse janë polipet dhe lezionet e dhëmbëzuara (serrated).³⁶ Forma më e shpeshtë e tyre është polipi hiperplastik (75%) i cili zakonisht është diminutiv (<5mm) dhe lokalizohet në kolonin distal. Forma tjetër, lezionet dhe polipet (Fig. II B) e sheshta të dhëmbëzuara (sessile serrated lesions and polyps), përbëjnë rreth 5-25% të tyre dhe lokalizohen kryesisht në kolonin e djathtë.³⁷ Forma e tretë dhe më e rrallë janë adenomat e dhëmbëzuara (serrated adenoma); përbëjnë <1% të të gjithë polipeve të kolonit³⁸ dhe lokalizohen kryesisht në kolonin e majtë dhe rektum. Lezionet e sheshtë të dhëmbëzuar dhe adenomat e dhëmbëzuara janë prekusorë të CRC; ka punime që sugjerojnë se këto leziona janë më agresive se polipet adenomatoze klasike.³⁹ Edhe në këto leziona si në rastin e polipit adenomatoz madhësia >10mm, prezenca e displazisë së formës së rëndë dhe lokalizimi proksimal rrisin ndjeshëm mundësinë e transformimit malinj.⁴⁰ Nga ana tjetër këto leziona shkaktojnë më pak humbje gjaku se polipet adenomatozë duke bërë kolonoskopinë metodën e zgjedhur për identifikimin e tyre. Në fakt, studimet kanë treguar që kolonoskopia dhe polipektomia kanë ndikuar ndjeshëm në uljen e incidencës dhe mortalitetit të CRC.^{41,42}

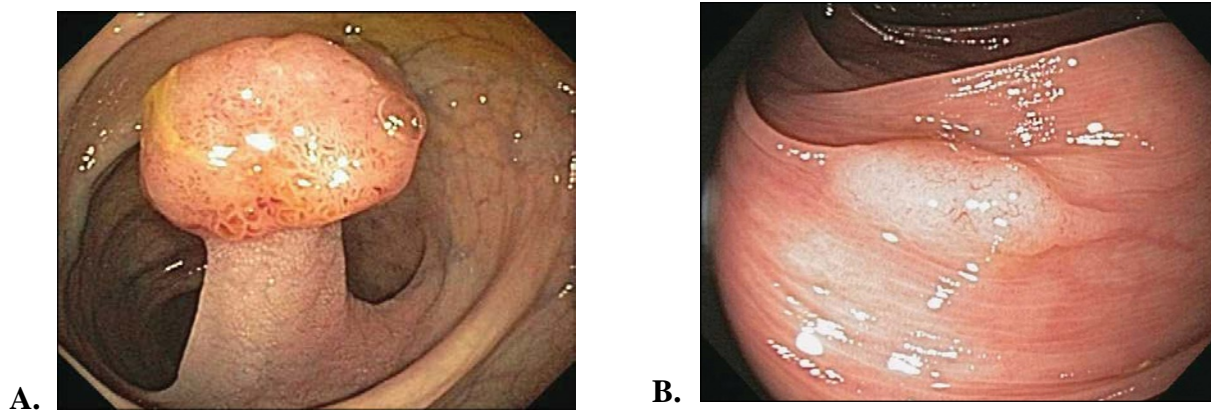


Figura II. Adenomë tubuloviloze me pedunkul (A); polip i sheshtë i dhëmbëzuar (B).

Identifikimi i polipeve dhe dokumentimi i polipektomive (numri i polipeve të hequr, lokalizimi, madhësia dhe të dhënat histopatologjike) janë elementët kryesorë mbi të cilët do të bazohemi për të kryer kolonoskopinë e rradhës. Gjithsesi, ajo është më pak efektive në lidhje me parandalimin e rasteve të lokalizuara në kolonin e djathtë. Kjo ndoshta për faktin që polipet e dhëmbëzuara (që lokalizohen në kolonin e djathtë) janë kryesisht të sheshtë të vegjël e vështirësisht të identifikueshëm në kolonoskopi duke reduktuar kështu efikasitetin e kolonoskopisë në parandalimin e CRC proksimal.⁴³

Shenjat klinike

CRC zakonisht zhvillohet ngadalë dhe mund të ketë paraekzistuar deri në 5 vite para shfaqjes së simptomave.⁴⁴ Megjithatë, edhe gjatë kësaj periudhe mund të ketë humbje kronike të gjakut në formën e gjakut okult, e cila jo detyrimisht shkakton shenja apo simptoma të dukshme klinike. Simptomatologjia do të varet kryesisht nga madhësia e tumorit dhe lokalizimi i tij. Rreth 90% e CRC paraqitet me çrregullime defekimi, dhimbje abdominale dhe hemorragji të poshtme gastrointestinale. Duke qenë se feçet në kolonin e djathtë janë relativisht të ujshme dhe diametri i tij i madh, tumoret që lokalizohen në cekum apo në kolon ascendent zakonisht arrijnë përmasa të konsiderueshme para se të shkaktojnë çrregullime të defekimit e kryesisht konstipacion apo subokluzion intestinal. Në stadiet e hershme këto tumore karakterizohen nga shenja të përgjithshme si këputja e lodhja, pasojë e anemisë ferriprive të shkaktuar nga humbja okulte e gjakut. Sa më penetrant lezioni, aq më e madhe sasia e gjakut të humbur dhe aq më e thellë shfaqet dhe anemia.⁴⁵

Koloni i majtë karakterizohet nga një lumen më i ngushtë se ai i djathtë dhe tumoret e kolonit descendent e sigmës përgjithësisht e përfshijnë kolonin në mënyrë cirkulare duke shkaktuar stenoza në një fazë relativisht më të hershme. Përgjithësisht, të sëmurët paraqiten me dhimbje abdominale në formë kolikash menjëherë pas ushqimit si dhe me çrregullime të defekimit. Konstipacioni mund të alternohet me rritje të shpeshtësisë së defekimit si pasojë e kalimit të sasive të vogla të feçeve nëpër stenoza. Hematokezia është po ashtu më e shpeshtë në tumoret e kolonit të majtë dhe rektumit se ato të kolonit të djathtë.

Duke qenë se simptomat e sipërpërmendura nuk janë karakteristike vetëm të CRC, por hasen dhe në shumë patologji të tjera, si divertikuloza e kolonit (dhimbje abdominale, rektorragji), sindroma e zorrës së irrituar (dhimbje abdominale çrregullime defekimi), SIZ (hemorragji, çrregullime të defekimit, dhimbje barku) dhe hemorroidet (rektorragji), duhen interpretuar me mjaft kujdes.⁴⁴ CRC duhet të dyshohet tek personat mbi 40 vjeç të cilët paraqiten me anemi mikrocitare ferriprive apo me rektorragji. Ndodh gjithashtu, që tek të moshuarit anemia të konsiderohet si anemi kronike vetëm për tu diagnostikuar më vonë si CRC. Shfaqja e saj e vetme ose e kombinuar me dhimbjet abdominale duhet të pasohet nga një vlerësim për CRC në këtë grupmoshë. Nga ana tjetër duhet bërë kujdes dhe në vlerësimin e këtyre shenjave të moshat e reja sidomos e atyre që kanë histori familjare apo vuajnë nga SIZ. Si përfundim, marrja e një anamneze të detajuar personale e familjare tek personat të cilët shfaqen me shenjat e sipërpërmendura është e domosdoshme për tu orientuar në drejtim të CRC.

Laboratori

Ndër testet më të përdorura për depistimin si dhe për rastet kur dyshojmë për CRC janë ekzaminimet e feçeve për gjak okult (i cili nuk mund të shikohet me sy të lirë). Ideja për të testuar prezencën e gjakut okult në feçe vjen nga fakti që shpesh vazat që furnizojnë me gjak polipet e mëdhenj dhe tumoret janë fraxhile e dëmtohen me lehtësi nga kalimi i feçeve. Aktualisht ka hyrë në treg testi fekal imunokimik (FIT) i cili ka një sensitivitet më të mirë se testi klasik për gjetjen e CRC dhe adenomave.⁴⁶ Ndërkohë, analizat laboratorike rutinë përfshijnë gjakun komplet, bilancin biokimik dhe sidomos testimin e enzimave hepatike dhe funksionit renal. Anemia ferriprive është karakteristike e CRC dhe gjithashtu një ndër arsytet e kryerjes së kolonoskopisë. Duhet patur parasysh që vlerësimi i funksionit hepatic shpesh mund të rezultojë normal edhe në prezencë të metastazave hepatike. Markuesit tumoralë janë analizat laboratorike më specifike të lidhura me CRC. Ndër to më i rëndësishmi është antigeni karcioembrionik (CEA). Matja e CEA këshillohet të kryhet që në momentin e vënies së diagnozës. Vlerat e larta të saj (>100ng/mL), sugjerojnë për prezencë të metastazave. CEA do të shërbejë gjithashtu për të ndjekur ecurinë e sëmundjes pas ndërrjes kirurgjikale si dhe gjatë kimioterapisë adjuvante. Rritja e vlerës së saj flet për riaktivizim të sëmundjes. Nëse është e mundur, krahas CEA rekomandohet dhe matja e nivelit të antigenit karbohidrat 19-9 (CA 19-9), i cili gjithashtu ndihmon në monitorimin e sëmundjes.

Endoskopia e poshtme digjестive (Kolonoskopia)

Ekzaminimi i poshtëm endoskopik është një nga mënyrat më të vjetra dhe më kryesore të studimit të kolonit. Rektomanoskopia është metoda klasike e vlerësimit e cila kryhet me anë të një aparati rigid, që mund të jetë plastik ose metalik. Më pas, me shpikjen e fibroskopisë u krijuan mundësitë për ekzaminimin optimal të kolonit. Aparaturat më të përdorshme janë sigmoidoskopi dhe kolonoskopi. Me anë të sigmoidoskopit vlerësohen rreth 60 cm distale të kolonit, pra rektumi dhe sigma. Duke qenë se rreth 60-70% e CRC lokalizohet pikërisht në këto segmente, ky ekzaminim ka qenë për mjaft kohë ekzaminimi më i përdorur qoftë për diagnozën qoftë për depistimin e CRC.

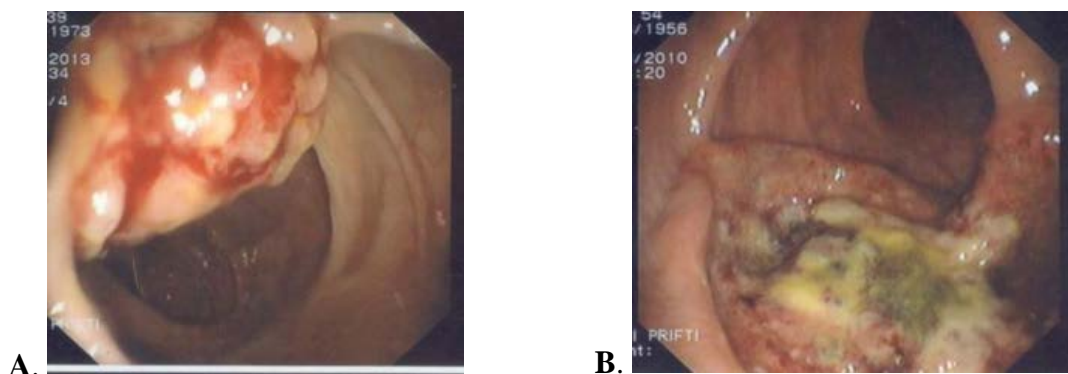


Figura III. Ca koloni formë vegjetante (A) dhe formë ulçerative (B).

Vizualizimi i cekumit me anë të fibroskopisë u realizua për herë të parë në 1969 nga Wolf dhe bashkëpunëtorët e tij. Aktualisht, falë zhvillimit të sistemit video së bashku me kolonoskopinë fleksibile ekzaminimi i çdo segmenti të kolonit është më i lehtë, duke e bërë këtë metodë të zgjedhurën si për diagnozën ashtu dhe për depistimin e CRC. Kolonoskopia bën të mundur të shihet realisht tumori dhe të vlerësohet forma e tij makroskopike si dhe shtrirja gjatësore. Të dy këto elementë variojnë në bazë të lokalizimit dhe kohës së kryerjes së ekzaminimit. Format kryesore makroskopike janë: forma vegetante, ku tumori shtrihet kryesisht në drejtim të lumenit të kolonit (Fig. III A); forma ulçerative, ku tumori shtrihet në drejtim të murit të kolonit (Fig. III B) dhe ajo infiltrative (Fig. IV A). Shpesh këto forma mbivendosen me njëra-tjetrën duke na dhënë formën e përzierë (Fig. IV B). Siç e përmendëm dhe më sipër shtrirja gjatësore është një tjetër element i rëndësishëm i raportimit gjatë kolonoskopisë. Studimet tregojnë që shpesh këto të dhëna makroskopike përkojnë me ndryshimet gjenetike e sjelljen biologjike të tumorit.⁴⁷

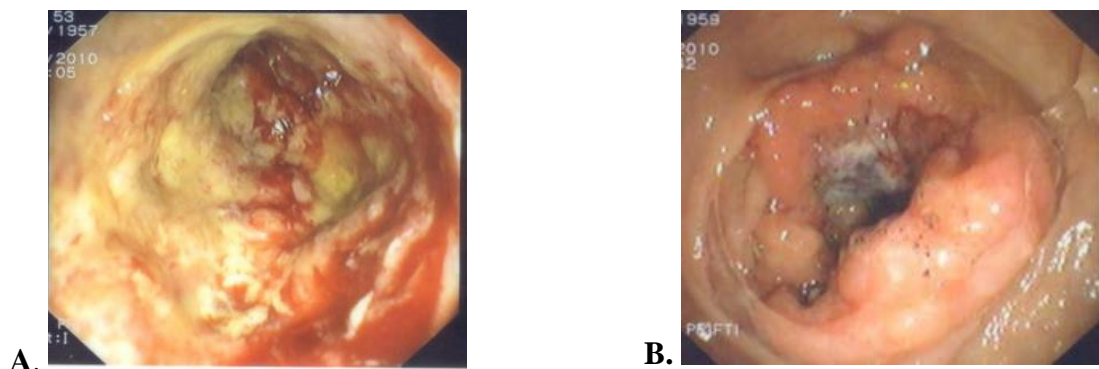


Fig IV. Ca koloni formë infiltrative (A) dhe e përzierë vegetative-ulçerative (B).

Kolonoskopia ofron mundësinë e marrjes së materialit biptik nga masa tumorale në mënyrë që të bëhet studimi histologjik i tij. Rekomandohet që materiali biptik të merret në disa zona të masës tumorale duke përfshirë anët, zonën kufitare me mukozën e shëndoshë, ashtu dhe qendrën e lezionit, duke shmangur zonat e nekrotizuara.⁴⁸ Pak studime të mirëkonceptuara ka në lidhje me numrin e biopsive endoskopike në CRC. Në njërin prej tyre, marrja e 4 grimcave biptike mundëson diagnozën histologjike në 68% të rasteve ndërsa marrja e 6 grimcave e çon këtë shifër në 78%.⁴⁹ Në rastet kur tumori është stenozant përdorimi krahas biopsisë endoskopike i citologjisë me anë të furçimit (brush cytology) rrit ndjeshëm diagnozën histologjike.⁵⁰ Në rastet e tjera kur lezionet polipoide janë të tilla që mund të hiqen me anë kolonoskopisë, rekomandohet heqja e tyre që në momentin e identifikimit.⁴⁸

Meqënëse lezionet malinje të kolonit mund të shoqërohen me tumore sinkrone të tij në 3% të rasteve dhe me polipe adenomatozë sinkrone në 40-50% të rasteve ekzaminimi i kolonit duhet të kryhet i plotë edhe kur tumori fillestar është i lokalizuar në segmentet distale të tij.⁵¹ Kjo do të bëjë të mundur heqjen endoskopike të polipeve si dhe do të ndryshojë teknikën e operatore. Incidenca e lezioneve sinkrone multiple është veçanërisht e lartë në polipozat familjare dhe në kolitin ulçeroz.⁵² Në rastet kur kjo është e pamundur, pjesa proksimale e

kolonit duhet të studiohet me anë të ekzaminimit radiologjik me kontrast dhe atje ku është e mundur me anë të kolonoskopisë virtuale (CT-kolonografi). Përveç rolit kyç që kolonoskopia ka në përcaktimin e llojit makroskopik dhe atë mikroskopike të CRC, ajo luan edhe një rol të rëndësishëm në lokalizimin e saktë të tumorit përgjatë kolonit. Ky element është thelbësor për mjekun kirurg, sidomos kur ndërhyrja bëhet me anë të laparoskopisë, në mënyrë që të realizohet heqja e segmentit të saktë kolonik ku është lokalizuar CRC.⁵³ Në ndihmë të këtij elementi, mund të përdoret tatuazhi i lezionit me bojë Indie (India Ink) ose indigokarminë si dhe klipet metalikë.⁵⁴ Për kancerin e rektumit, përcaktimi i distancës nga margo anale është po ashtu i domosdoshëm për planifikimin e trajtimit.⁵⁵

Lokalizimi i CRC

Në bazë të segmenteve të prekur, CRC klasifikohet si i cekumit, kolonit ascendent, fleksurës hepatiche, kolonit transvers, fleksurës lienale, kolonit descendent, sigmës, regjionit rektosigmoidien, rektumit, dhe anusit. Rajonet ku CRC lokalizohet më shpesh janë ato të rektumit dhe sigmës (Fig. V). Megjithatë, kohët e fundit po vërehet një rritje e numrit të CRC në cekum e kolon ascendent.⁵⁶

Bazuar në prejardhjen embriologjike dhe strukturën anatomike CRC ndahet në të majtë ose proksimal (cekum, kolon ascendent, fleksurë hepatiche, kolon transvers) dhe të djathtë ose distal (fleksurë lienale, kolon descendent, sigëm).

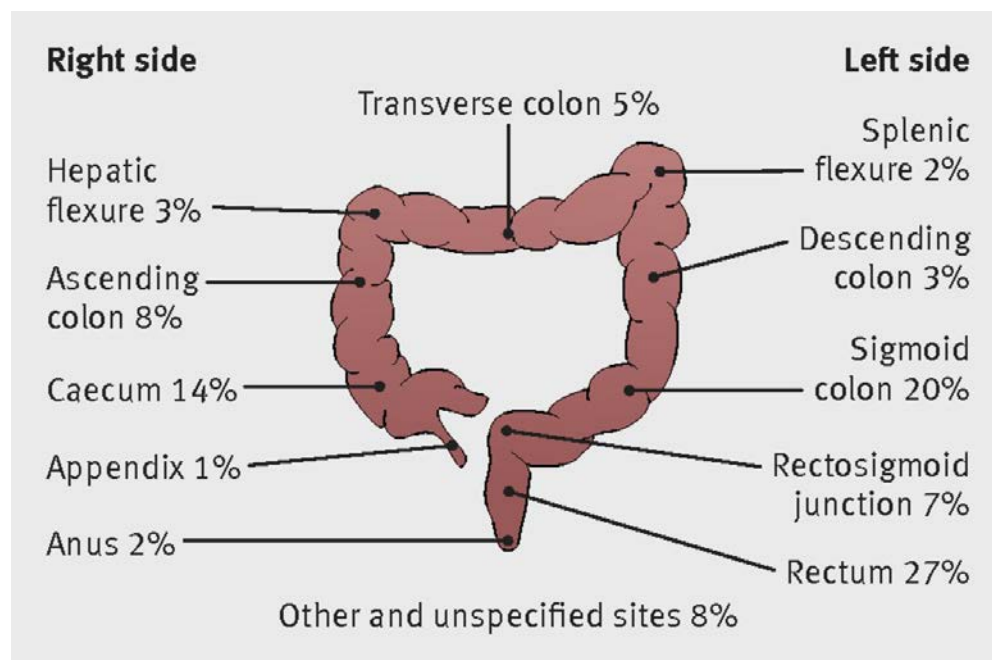


Figura V. Shpërndarja anatomike e CRC

Studimet tregojnë që tumoret e lokalizuar majtas kanë një tendencë për të qenë më shumë të formës ulçerative, ndërsa ato të djathta formë vegjetante. Tumoret distalë përgjithësisht paraqesin një prognozë më të favorshme se ato proksimalë.⁵⁷ Nisur nga ndryshimet që ekzistojnë midis parimeve të trajtimit të kancerit të kolonit dhe të rektumit, këto dy lokalizime aktualisht po shihen si entitete më vete.⁵⁸ Studime të ndryshme kanë evidentuar edhe diferenca për sa i përket faktorëve të riskut midis tyre.⁵⁹

Klasifikimi histopatologjik i CRC

Shumica e CRC (90%) janë adenokarcinoma (ADC), të cilat e marrin origjinën nga qelizat epiteliale të kolonit.⁶⁰ Karakteristikë e ADC janë formimi i strukturave glandulare. Në varësi të madhësisë dhe strukturës glandulare, ADC ndahen në forma të mirëdiferencuara ku >95% e tumorit përbëhet nga strukturë glandulare; mesatarisht të diferencuara, ku struktura glandulare zë 50-95% të tumorit; të keqdiferencuara ku struktura glandulare përbën < 50% të tumorit.

Shumica e CRC janë ADC mesatarisht të diferencuara, të pasuara nga ato të keq e mirëdiferencuara.⁶⁰ Një variant më i rrallë i ADC janë format mucinoze, ku mucina ekstracelulare përbën >50% të tumorit. Në rastet kur mucina brenda qelizës prodhohet në sasi të madhe, e shtyn bërthamën e saj në periferi, duke formuar të ashtuquajturën ADC me qeliza si “unazë me gurë”, e cila përbën <1% të rasteve. Këto variante karcinome mucinoze, përgjithësisht kanë një prognozë më të keqe se ADC jo mucinoze. Sipas OBSH shkalla e diferencimit të ADC, është një faktor i pavarur risku për rekurencën e CRC.⁶¹ Tradicionalisht, ADC e mirëdiferencuar është konsideruar G1, mesatarisht e diferencuar G2 dhe e keqdiferencuar G3. Meqënëse G1 dhe G2 kanë përgjithësisht të njëjtën sjellje biologjike dhe jo gjithmonë është e lehtë për t'i diferencuar, OBSH rekomandon ndarjen e ADC në 2 shkallë; shkallë e ulët malinjiteti ku përfshihen G1 dhe G2 dhe shkallë e lartë malinjiteti ku përfshihet G3.⁶¹ Me marrëveshje edhe ADC mucinoze apo me qeliza me unazë me gur konsiderohen me shkallë të lartë malinjiteti, pra G3.⁶⁰

Përveç shkallës histopatologjike të diferencimit, element tjetër po aq i rëndësishëm në prognozë është edhe paqëndrueshmëria mikrosatelitare (MSI). Kështu ADC që karakterizohen nga MSI kanë një prognozë më të mirë se ato që karakterizohen nga stabiliteti mikrosatelitar.⁶² Të tjerë faktorë të rëndësishëm histopatologjikë, sidomos për të gjykuar në lidhje me kimioterapinë, janë dhe testimi për mutacionet në gjenet KRAS, NRAS dhe BRAF.⁶³

Forma të tjera më të rralla të CRC janë: ADC e padiferencuara, karcinomat adenoskuamoze, tumoret neuroendokrine, karcinomat medulare, limfomat, sarkomat kryesisht në formën e leiomyosarkomave etj.

Ecuria Natyrale dhe Klasifikimi i Kancerit Kolorektal

CRC përgjithësisht fillon si një grup qelizash që degjenerojnë nga displazia në malinjitet, e që e merr fillësën nga polipi adenomatoz apo strukturat glandulare (kriptet) në nivel intraepitelial. Me kalimin e viteve, këto leziona bëhen invazive duke penetruar shtresën

muskulare të mukozës. Më pas ato infiltrojnë strukturat vaskulare dhe limfatike fqinjë, duke përfshirë limfonofujt lokalë, regjionalë, organet fqinjë dhe organet në distancë. Mënyra e përhapjes lokale dhe në distancë varet nga segmenti i zorrës së përfshirë nga CRC si dhe nga anatomia e rrjetit vaskular e atij limfatik. Kanceri i rektumit zakonisht avancohet në drejtim të murit të rektumit. Përhapja limfatike dhe hematogjene fillon pas penetrimit të muscularis mukoze. Meqënëse rektumi është i palëvizshëm dhe i mungon seroza, tumori gjatë avancimit përfshin dhe strukturat fqinjë. Po ashtu për shkak të vaskularizimit të dyfishtë që ka ky segment, në varësi të lokalizimit intrarektal tumori mund të përhapet në rrugë hematogjene në hepar ose në pulmone.

Kanceri i kolonit po ashtu përhapet në rrugë transmurale duke prekur limfonodujt lokalë apo ato në distancë. Metastazat pulmonare në këtë rast vijnë përgjithësisht nga metastazat hepatike. Në bazë të këtyre observimeve Cuthberg Dukes në 1929 propozoi një klasifikim i cili me kalimin e kohës është modifikuar disa herë. Aktualisht si një përpjekje për të unifikuar klasifikimin e CRC, Komiteti Amerikan i Bashkuar për Kancerin (AJCC) dhe Unioni Ndërkombëtar Kundër Kancerit (UICC) propozuan klasifikimin sipas sistemit TNM (tabela I). Ai bazohet në: infiltrimin e tumorit në murin e kolonit (stadi T), prekjën tumorale të limfonodujve (stadi N) dhe prezencën e metastazave në distancë (stadi M).⁶⁴ Këto stade duke u grupuar me njëri-tjetrin, japin një stadifikim përfundimtar të domosdoshëm për të gjykuar në lidhje me trajtimin dhe prognozën. Stadifikimi që kemi përdorur në këtë punim është ai i AJCC/UICC edicioni i 7-të (tabela II).⁶⁵

Stadi T

Muri i kolonit përbëhet nga 4 shtresa: mukoza, submukoza, muscularis propria dhe serosa (Fig. VI). E rëndësishme për të gjykuar në lidhje me përhapjen e tumorit në kolon është shkalla e infiltrimit të tij në murin e kolonit. CRC e merr fillimin nga shtresa mukozale dhe kur infiltron deri në submukozë konsiderohet si T1. Në rast se shtrihet deri në muscularis propria konsiderohet T2. Kur tumori shtrihet përtej kësaj shtrese dhe infiltron indin adipoz mezenterik konsiderohet T3. Në varësi të gjatësisë së shtrirjes së tumorit në indin adipoz, T3 mund të ndahet në: T3a (1mm jashtë muscularis propria), T3b (<5mm), T3c (5-15mm), T3d (>15mm). Nëse tumori infiltron të gjithë murin e kolonit dhe shtrihet deri në kavitetin peritoneal duke e tejkaluar serozën, apo prek organe e struktura fqinje, klasifikohet si T4. Stadi T konsiderohet si një element i pavarur dhe i rëndësishëm për të gjykuar qoftë për trajtimin, qoftë për prognozën e CRC.⁶⁶

Stadi N

Prekja e limfonodujve është një tjetër faktor i rëndësishëm në trajtimin dhe prognozën e CRC.⁶⁷ Këto ndodhen përgjatë enëve mezenteriale. Limfonodujt pranë tumorit quhen lokalë ndërsa ato të lokalizuara më në qendër të mezenterit rajonalë. Në varësi të numrit të limfonodujve të prekur kemi dhe klasifikimin e stadi N në N1 (1-3 limfonoduj) dhe N2 (≥4 limfonoduj). Prekja e limfonodujve ndodh gradualisht, duke zëvendësuar qelizat normale të tij më ato të CRC. Kur tumori zhvillohet përtej limfonodulit atëherë kemi të bëjmë me atë që quhet rritje periglandulare të CRC.

Stadi i M

Mekanizmat e përhapjes tumorale janë kryesisht hematogjene, limfatike, perineurale ose përhapje direkte në kavitetin peritoneal dhe organe të tjera.^{68,69} Metastazat në distancë lokalizohen kryesisht në hepar, pulmone dhe në kavitetin peritoneal (peritoneum), por dhe në organe më të rralla si truri e kockat.⁷⁰ Rreth 15-23% e rasteve me CRC paraqiten me metastaza hepatike në momentin e diagnozës dhe rreth 50-70% do të zhvillojnë metastaza hepatike gjatë ecurisë së sëmundjes.^{71,72} Organi i dytë metastatik për nga shpeshësia, është pulmoni. Metastazat pulmonare hasen më shpesh në kancerin e rektumit sesa në atë të kolonit falë vaskularizimit të dyfishtë të rektumit.⁷³ Kjo shpjegon dhe faktin që kanceri i rektumit mund të përhapet në pulmon duke anashkaluar heparin. Në rastin e kancerit të kolonit, metastazat pulmonare rrallë hasen në mungesë të atyre hepatike.^{74,75} Metastazat në organe të tjera janë akoma më të rralla në mungesë të prekjës hepatike apo pulmonare.⁷⁶

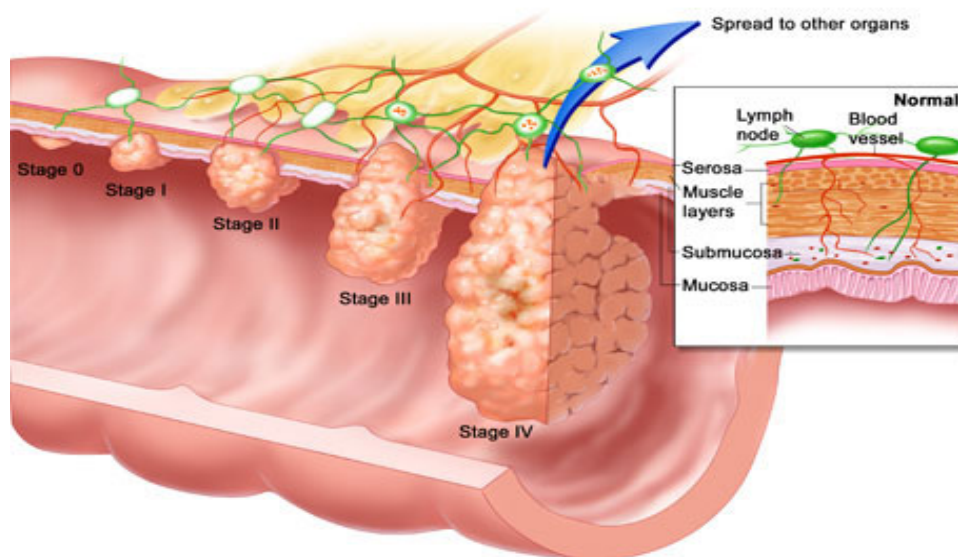


Figura VI. Paraqitje skematike e mureve të kolonit dhe stadifikim të CRC.

Tabela I. Klasifikimi sipas sistemit TNM edicioni i 7-të i AJCC/UICC

T-Stadi tumoral	TX	Tumori primar nuk mund të përcaktohet
	T0	Tumori primar nuk identifikohet
	Tis	Karcinoma in situ, intraepitelial ose prek lamina propria
	T1	Tumori infiltron submukozën
	T2	Tumori infiltron muscularis propria
	T3	Tumori penetron muscularis propria dhe infiltron indin adipoz perikolorektal
	T4	Tumori penetron peritoneumin visceral (T4a) ose infiltron organet fqinjë (T4b)
N-Stadi i limfonodujve	NX	Prekja e limfonodujve nuk mund të përcaktohet
	N0	Nuk ka metastazim në limfonoduj
	N1	Metastaza në 1-3 limfonoduj (N1a, N1b, N1c)
	N2	Metastaza në ≥ 4 limfonoduj (N2a, N2b)
M-Stadi i metastazave	M0	Pa metastaza
	M1	Metastaza në 1 ose më shumë organe të largëta (M1a, M1b)

Tabela II. Stadifikimi sipas AJCC/UICC edicioni i 7-të

Stadifikimi TNM	Stadi T	Stadi N	Stadi M
Stadi 0	Tis	N0	M0
Stadi I	T1, T2	N0	M0
Stadi II	T3, T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadi III	Çdo T	N1, N2	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stadi IV	Çdo T	Çdo N	M1
IVA	Çdo T	Çdo N	M1a
IVB	Çdo T	Çdo N	M1b

Stadifikimi preoperator i CRC

Pas vënies së diagnozës së CRC, hapi i dytë konsiston në vlerësimin e përhapjes së tumorit. Në bazë të këtij vlerësimi do të bëhet edhe trajtimi e do të vlerësohet prognoza e këtyre të sëmurëve. Ekzaminimi klinik mund të konstatojë hepatomegali, adenopati, ascit dhe ndonjëherë sidomos tek femrat prezencën e tumoreve sinkronë si ai i gjirit apo i ovareve. Ekzaminimi laboratorik, sidomos ai i enzimave hepatike mund të rezultojë normal edhe në prezencë të metastazave. Në ekon abdominale mund të evidentohet masa tumorale, asciti dhe metastazat hepatike. Tomografia e kompjuterizuar (CT-Scan) është metoda më e përdorur për të vlerësuar tumorin, përhapjen e tij dhe prezencën e komplikacioneve si stenozat, perforacionet apo fistulizimet.

Tomografia e kompjuterizuar

Ekzaminimi standart i pacientëve me CRC është CT me kontrast të dyfishtë, oral dhe intravenoz i abdomenit dhe toraksit. Qëllimi kryesor i CT është të përjashtojë metastazat në distancë dhe të vlerësojë përhapjen lokale të tumorit. Të dy këto elementë janë thelbësor në hartimin e planit të trajtimit. Këto qëllime jo gjithmonë janë të arritshme, pasi disa pjesë të kolonit janë më të vështira për tu ekzaminuar se të tjerat. Përgatitja paraprake e kolonit nuk është e domosdoshme për kryerjen e këtij ekzaminimi.

Meqënëse shtresa muskulare e mukozës nuk evidentohej qartë gjatë CT-Scan edhe diskriminimi midis një T1 dhe T2 është i vështirë. Në figurat më poshtë kemi paraqitur imazhet skanerike të disa rasteve tona të përfshira në studim. Në figurën VII, është paraqitur një tumor në nivel të fleksurës lienale i vlerësuar si T2. Për të gjykuar nëse një tumor është shtrirë përtej muscularis propria duhet të kemi një imazh perpendikular të zonës së tumorit. Nqs muri i kolonit në këtë zonë është i paqartë ose i fryrë (bulding) tumori probabilisht ka infiltruar indin adipoz perirektal. Nqs ky infiltrim nuk shtrihet më tej atëherë tumorin e klasifikojmë si T3 a-d (Fig. VIII). Ndërsa në figurën IX, është paraqitur një tjetër rast i lokalizuar në fleksurën lienale i cili ka infiltruar paretin abdominal, pra T4.

Për sa i përket vlerësimit të stadit N të gjitha teknikat imazherike kanë vështirësitë e tyre. Shumë kriterë ekzistojnë për pozitivitetin e limfonodujve si madhësia 10mm, heterogjeniteti, kufijtë e jashtëm të parregullt, paketë me më shumë se 3 limfonoduj etj. Këto kriterë të vetme ose të kombinuara janë përdorur nga studime të ndryshme. Gjithsesi limfonoduli normal është oval dhe karakterizohet nga strukturë homogjene e kufij të rregullt. Sensitiviteti dhe specificiteti i stadit N në CT scan varion nga 55-76%.^{67,77}

Siç e kemi përmendur dhe më sipër, CT-scan ka një vlerë të madhe në evidentimin e metastazave në organe të largëta. Identifikimi i tyre varet nga madhësia dhe lokalizimi. Organet ku CRC metastazon më shpesh janë hepari dhe pulmoni (Fig. X).⁷⁸ Megjithatë sensitiviteti i CT-scan për metastazat peritoneale nuk është në vlerat e duhura.⁷⁹ Në shumicën e këtyre të sëmurëve CRC konsiderohet e patrajtueshme dhe mbijetesat mesatare varion nga 10 muaj deri në 2 vjet në sajë të kombinimit të një sërë preparatesh citotoksike dhe biologjike.⁸⁰

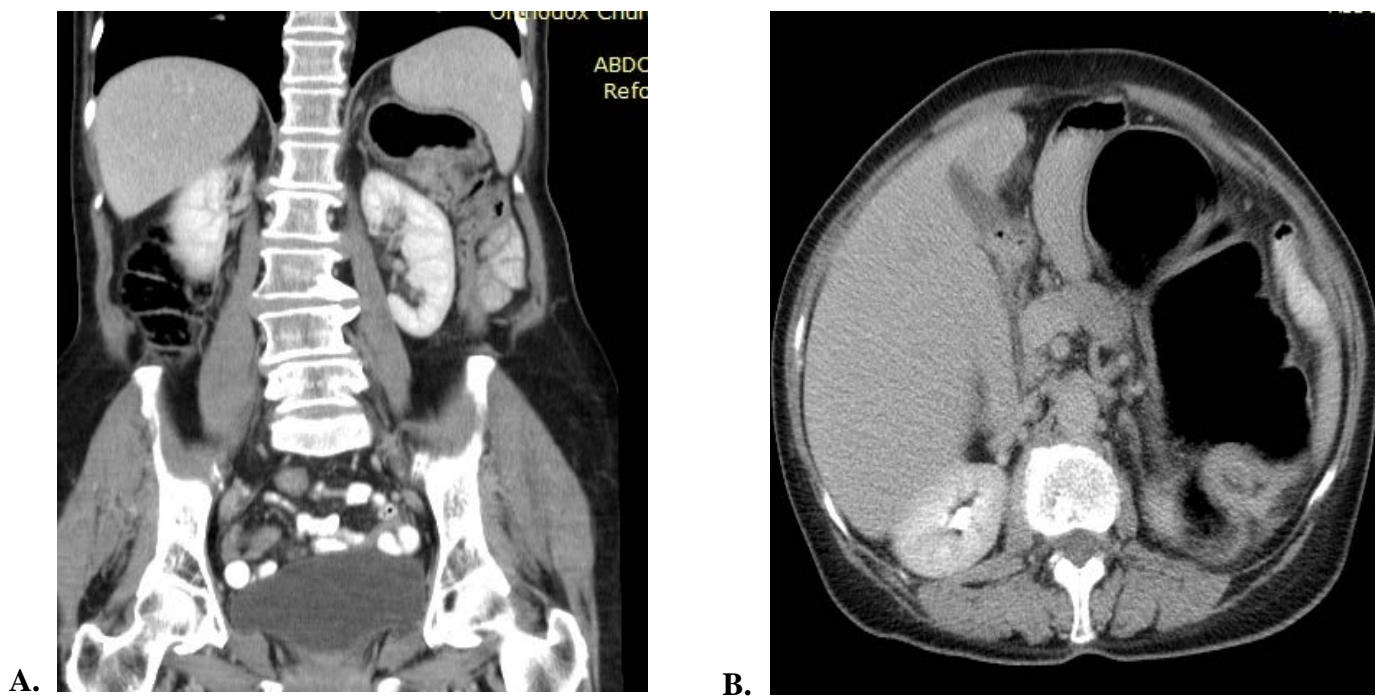


Figura VII. Imazh koronar (A) dhe aksial (B) në CT-Scan me kontrast oral dhe intravenoz. Evidentohet lezion stenozat në nivel të fleksurës lienale, pa përhapje ekstraserosale i vlerësuar si T2.



Figura VIII. Imazhi aksial i CT-scan me kontrast oral dhe intravenoz, evidenton formacion në nivel të kolonit transvers me invaginacion kolo-kolik me përhapje ekstraserosale e infiltrim të mezokolonit. Rasti u vlerësua si T3.

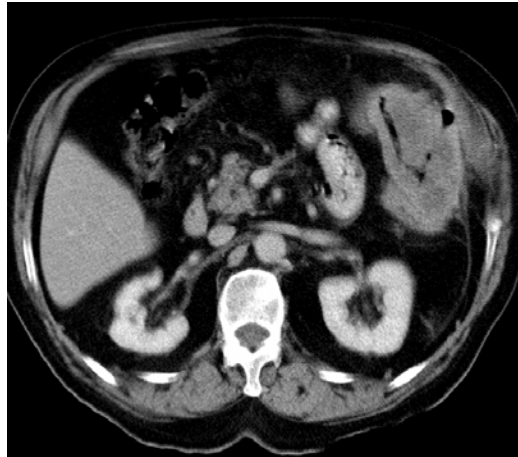


Figura IX. Imazhe aksiale të CT-Scan, evidentohet formacion në fleksurën lienale, me infiltrim të murit abominal, i vlerësuar si T4.

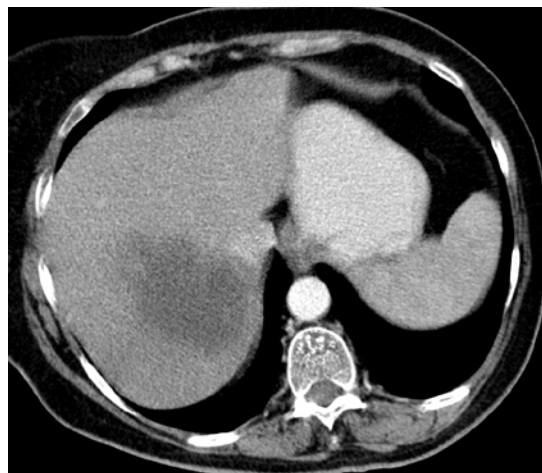


Figura X. Imazhe aksiale të CT-Scan ku evidentohen metastaza hepatike nga CRC.

Vlera e Rezonancës Magnetike (MRI) dhe Endosonografisë Endoskopike në stadifikimin preoperator të CRC

Përparësia e MRI ndaj CT-Scan konsiston në konfigurimin më të saktë nga ana e rezonancës së indeve të buta, pra dhe të shtresave të murit të kolonit (Fig. VI). Rajoni pelvik dhe rektumi në mënyrë të veçantë janë idealë për t'u ekzaminuar me MRI për shkak të pozicioneve fikse të tyre.⁸¹ Po ashtu dhe kriteret e përkufizimit të limfonodujve metastatikë janë të mirëpërcaktuar në kancerin e rektumit (madhësia >3mm, heterogjeniteti dhe kufijtë jo të qartë), duke e rritur sensitivitetin e MRI në 85%.⁸² Për këto arsye, MRI është aktualisht metoda e zgjedhur për stadifikimin e kancerit të rektumit.⁸³ Nuk mund të themi të njëjtën gjë për kancerin e kolonit, sepse anatomia, pozicionimi dhe lëvizshmëria e tij krijon artefakte gjatë ekzaminimit me MRI. Një tjetër epërsi e MRI është edhe vlerësimi i lezioneve hepatike të paqarta në CT. Ajo ka një sensitivitet më të lartë se CT në identifikimin e numrit të metastazave dhe është metoda e zgjedhur në rastet kur planifikohet metastazektomia si pjesë e kirurgjisë kurative të CRC.⁸⁴

Endosonografia endoskopike përdoret kryesisht për vlerësimin e stadi T në kancerin e rektumit. Ajo është superiore ndaj CT-Scan⁸⁵ dhe në disa studime edhe ndaj MRI.⁸⁶ Vlera e saj konsiston pikërisht në diferencimin e stadi T të hershëm nga ai i avancuar.⁸⁷ Në lidhje me stadin N studimet flasin për një sensitivitet të moderuar.⁸⁸ Biopsia e limfonodulit mund të ndihmojë në gjetjen e limfonodulit metastatik sidomos në rastet me T1-T2.

Stadifikimi intraoperator dhe postoperator i CRC

Stadifikimi preoperator i CRC është në fakt shtylla kryesore ku mbështetemi për trajtimin e tij, por ndonjëherë trajtimi i parashikuar mund të ndryshojë në bazë të stadifikimit intraoperator, bazuar edhe ky në sistemin TNM, të realizuar makroskopikisht nga mjeku kirurg në momentin e interventit.⁸⁹ Përgjithësisht kjo nënkupton një rezeksion më radikal të kolonit apo limfonodujve nga çfarë ishte planifikuar. Megjithatë, edhe me sy të lirë e me anë të prekjes, ndonjëherë është e vështirë të dallosh shkallën e saktë të penetrimit të murit apo numrin e limfonodujve metastatikë kjo për shkak të reaksionit inflamator që shkakton vetë tumori.

Stadifikimi postoperator apo ai patologjik i mbështetur mbi studimin mikroskopik të pjesëve të rezekuara është vlerësimi më i saktë që i bëhet tumorit dhe konsiderohet si “standarti i artë”. Ai është elementi kryesor mbi të cilin mbështetemi për të filluar ose jo trajtim adjuvant. Në mënyrë që vlerësimi i stadi N të jetë sa më afër së vërtetës rekomandohet ekzaminimi i të paktën 12 limfonodujve.⁹⁰ Në kohët e sotme ku trajtimi me terapi neoadjuvante i CRC ka dhënë rezultate të mira përputhshmëria midis stadifikimit pre, intra dhe postoperator ka një rëndësi të veçantë.

Parimet e trajtimit të CRC

Trajtimi i CRC konsiston në trajtimin kirurgjikal dhe atë onkologjik me anë të radiokimioterapisë. Organizimi i stafeve të përbashkëta mediko-kirurgjikale me pjesëmarrjen e mjekëve gastroenterologë, radiologë, kirurgë dhe onkologë, ka treguar se duke marrë

vendime të individualizuara në bazë të stadifikimit dhe gjendjes klinike të sëmurit është përmirësuar dhe trajtimi i këtyre të sëmurëve.⁹¹ Mbijetesa 5 vjeçare e këtyre pacientëve varet kryesisht nga stadifikimi postoperator. Ajo është rreth 99% për stadin e I, 68-83% për stadin e II dhe 45-65% për stadin e III.⁹² Në tabelën III paraqiten në mënyrë të thjeshtëzuar trajtimi i CRC në bazë të stadeve.

Trajtimi kirurgjikal

Trajtimi kirurgjikal është trajtimi i zgjedhur për CRC. Qëllimi kryesor i tij është heqja e tumorit së bashku me limfonodulat përkatëse me anë të rezeksionit total mezokolik. Studimet kanë treguar që kjo metodë ul shkallën e rekurencës dhe përmirëson mbijetesën e këtyre të sëmurëve.⁹³ Ky trajtim mund të bëhet në mënyrë konvencionale ose laparoskopike. Gjatësia e segmentit të rrezekuar do të varet nga lokalizimi dhe vaskularizimi i kolonit. Në varësi të këtyre elementëve, ndërhyrjet kirurgjikale që kryhen në kolon janë: hemikolektomi e djathtë, hemikolektomi e majtë dhe rezeksion i sigmës. Në rastet kur CRC paraqitet me komplikacione si obstruksioni, perforacioni apo edhe hemorragjia, zakonisht kryhet një ileostomë provizore për të marrë një trajtim të përshtatshëm pas vlerësimit të pacientit dhe stadi të CRC.

Për kancerin e rektumit, ndërhyrjet kirurgjikale sërisht varen nga vaskularizimi e lokalizimi. Kur tumori lokalizohet në rektumin superior apo në rajonin rektosigmoidien realizohet i ashtuquajtur i rezeksion anterior superior ndërsa kur lokalizohet në pjesën e mesme apo inferiore të tij realizohet rezeksioni anterior inferior. Ndërhyrja kirurgjikale me ruajtje të sfinkterit mund të kryhet në raste të caktuara edhe kur lezioni lokalizohet shumë pranë tij. Në rastet kur CRC diagnostikohet në stadin e IV, kryesisht me metastaza hepatike trajtimi kirurgjikal i tyre është e vetmja mundësi për trajtim kurativ e rritje të mbijetesës.⁹⁴ Ky trajtim do të varet nga lokalizimi, numri, madhësia e metastazave si dhe gjendja e heparit.⁹⁴

Trajtimi onkologjik

Ky trajtim mund të paraprijë ose pasojë ndërhyrjen kirurgjikale. Studimet tregojnë që trajtimi neoadjuvant (kimioradioterapi dhe radioterapi) ka qenë efikas në trajtimin e kancerit të rektumit me risk të lartë duke përmirësuar mbijetesën e mortalitetin.⁹⁰ Për sa i përket kancerit të kolonit ka studime të cilat kanë pasur rezultate paraprake inkurajuese. I tillë është studimi FOxTROT (Fluoropyrimidine Oxaliplatin and Targeted Receptor Pre-Operative Therapy) ku pacientë me stade T3cd dhe T4 i janë nënshtruar regjimeve të ndryshme kimioterapeutike para asaj kirurgjikale.⁹⁵ Studime të tjera kanë treguar që nga ky trajtim mund të përfitojnë stadet T4 por jo ato T3.⁹⁶

Trajtimi adjuvant konsiston në aplikimin e kimioterapisë pas ndërhyrjes kirurgjikale. Qëllimi i saj është eliminimi i mikrometastazave duke reduktuar riskun e rekurencës. Ky risk përlllogarit rreth 40-60% për stadin e III postoperator; 30-40% për grupin me risk të lartë (stadi T4, shkallë e lartë malinjiteti, numër i vogël i limfonodujve të ekzaminuar, etj.) të stadi të dytë dhe 20% për grupin me risk të ulët të stadi të II.⁹²

Rrjedhimisht kjo terapi iu propozohet pacientëve me stad të III dhe të II (risk i lartë) të CRC (tabela III).

Trajtimi i tumoreve metastatikë me anë të kimioterapisë është mjaft kompleks e shpesh kërkon administrimin e citotoksikëve dhe preparateve biologjike.⁹⁷

Tabela III. Algoritëm i thjeshtëzuar për trajtimin e CRC në bazë të stadifikimit⁹⁸

Stadi	T	N	M	Trajtimi
0	Tis	N0	M0	
*Ndërhyrje kirurgjikale				
I	T1, T2	N0	M0	**Intervent kirurgjikal me ose pa terapi adjuvante (kimioterapi dhe radioterapi) në varësi të stadifikimit postoperator
II				*Ndërhyrje kirurgjikale pa trajtim adjuvant për stadin II me risk të ulët dhe me trajtim adjuvant për stadin II me risk të lartë.
A	T3	N0	M0	
B	T4a	N0	M0	
C	T4b	N0	M0	**Trajtim neoadjuvant (kimioterapi dhe radioterapi) të ndjekur nga ndërhyrja kirurgjikale
III	T1, T2	N1	M0	
A	T1	N2a	M0	*Ndërhyrje kirurgjikale pasuar nga trajtim adjuvant (kimioterapi)
	T3, T4a	N1	M0	
B	T2, T3	N2a	M0	
	T1, T2	N2b	M0	
	T4a	N2a	M0	**Trajtim neoadjuvant (kimioterapi dhe radioterapi) i pasuar nga ndërhyrja kirurgjikale.
C	T3, T4a	N2b	M0	
	T4b	N1, N2	M0	
IV				*Trajtimi varet nga mundësia e rezekimit të metastazave.
A	Çdo T	Çdo N	M1a	
B	Çdo T	Çdo N	M1b	**Trajtimi varet nga mundësia e rezekimit të metastazave.

* Për kancerin e kolonit; ** Për kancerin e rektumit

II

QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

1. Të vlerësojë rolin e të dhënave demografike, klinike dhe anamnestike në diagnozën e CRC;
2. Të vlerësojë rolin e ekzaminimit kolonoskopik dhe të dhënave të përftuara prej tij në diagnozën e CRC;
3. Të vlerësojë rolin e CT-scan në lidhje me saktësinë e stadifikimit të CRC;
4. Të përcaktojë kriteret bazë të stadifikimit TNM dhe verifikimin e tyre nëpërmjet të dhënave operatore e histopatologjike postoperatore;
5. Vlerësimi i rolit të elementëve laboratorikë, endoskopikë dhe morfologjikë në prognozën e CRC.

Në funksion të këtyre objektivave qëllimi kryesor i punimit tonë është të pasqyrojmë sa më afër realitetit punën që bëhet për vlerësimin preoperator të CRC në Qendrën Spitalore Universitare Nënë Tereza, Tiranë. Në plan afatgjatë këto të dhëna do të na shërbejnë për të identifikuar problemet, si edhe do të na japin mundësinë për t'i përmirësuar ato.

III

METODOLOGJIA E STUDIMIT

TIPI I STUDIMIT:

Studim prospektiv, me dy komponentë:

- **Deskriptiv (përshkrues):** ky komponent i referohet vlerësimit të elementëve demografikë, të të dhënave social-ekonomike, të shenjave klinike si dhe të të dhënave laboratorike, kolonoskopike, imazherike, histopatologjike, kirurgjikale e postoperatore, të të sëmurëve me CRC.
- **Analitik:** ky komponent i referohet vlerësimit të lidhjes (shoqërimit) të karakteristikave demografike, social-ekonomike, shenjave klinike si dhe të të dhënave kolonoskopike, imazherike, histopatologjike e kirurgjikale mes tyre. Gjithashtu, ai i referohet specifikisht krahasimit mes kolonoskopisë, ekzaminimit CT-Scan, ndërhyrjes kirurgjikale dhe të të dhënave postoperatore në të sëmurët me CRC.

POPULLATA NË STUDIM

Ky është një studim i kryer në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” pranë Shërbimit të Gastrohepatologjisë gjatë periudhës 2011-2016.

Rastet (të diagnostikuar me kancer kolorektal)

Në studim u përfshinë 262 të sëmurë konsektivë mbi 18 vjeç të diagnostikuar me kancer kolorektal në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë në periudhën 2011-2016. Për secilin rast u plotësua një pyetësor i strukturuar (shih më poshtë). Nga 262 raste, 258 iu nënshtruan CT-Scan dhe 241 ndërhyrjes operatore. Në të katër rastet të cilat nuk iu nënshtruan CT-Scan u evidentuan metastaza hepatike me anë ekso abdominale. CT-Scan u realizua me prerje 5mm dhe me kontrast oral e venoz në të gjitha rastet. Stadifikimi i plotë postoperator u realizua për 237 pacientë.

Mbledhja e të dhënave

Mbledhja e të dhënave konsistoi në plotësimin e një pyetësori të strukturuar me të dhënat e përftuara nga anamneza, shenjat klinike, ekzaminimi fizik, ekzaminimi laboratorik, kolonoskopik, imazherik ndërhyrja operatore si dhe ekzaminimi histopatologjik i pjesëve të rezekuara.

Pyetësori përfshiu komponentët e mëposhtëm:

- Karakteristikat demografike (gjinia, mosha);
- Vendbanimi (qytet, fshat);
- Faktorët social-ekonomikë (niveli ekonomik, edukimi, gjendja e punësimit);

- Kohëzgjatja e anamnezës e planifikimit të kolonoskopisë (e organizuar në javë);
- Shenjat klinike (rektorragji, çrregullime defekimi, anemi, obstruksion, masë rektale, masë abdominale);
- Anamnezë personale e familjare për patologji malinje (sipas gradës së familjaritetit dhe moshës së diagnozës).

Ekzaminime laboratorike

Nga analizat laboratorike u vlerësuan:

- Hemograma komplet;
- Bilanci biokimik (glicemi, azotemi, kreatininemi, AST, ALT, albuminemi);
- CEA.

Ekzaminimi kolonoskopik

Në ekzaminimin kolonoskopik u evidentua:

- Lokalizimi i lezionit sipas segmenteve të kolonit (rektum, sigëm, kolon descendent, fleksurë lienale, kolon transvers, fleksurë hepatike, kolon ascendent, cekum);
- Distanca nga margo anale (llogaritur në cm: deri në 5 apo mbi 5);
- Forma makroskopike (ekzofite, infiltrative, ulçerative apo e përzierë);
- Shtrirja në gjatësi e lezionit (llogaritur në cm: < 5 dhe > 5)
- Lezione shoqëruese (ca koloni, polipe, SIZ, hemorroide).

Ekzaminimi histopatologjik bioptik

Në ekzaminimin histopatologjik u evidentuan:

- Llojet e ADC:
 - Adenokarcinoma e mirëdiferencuar;
 - Adenokarcinoma mesatarisht e diferencuar;
 - Adenokarcinoma e keqndiferencuar;
 - Adenokarcinoma mucinoze;
 - Të tjera.
- Shkalla e malinjitetit:
 - E ulët (ADC e mirë dhe mesatarisht e diferencuar);
 - E lartë (ADC e keqndiferencuar dhe mucinoze).

Ekzaminimi imazherik (CT abdominal)

Në ekzaminimin skanerik u evidentuan:

- Lokalizimi i lezionit sipas segmenteve të kolonit (rektum, sigëm, kolon descendent, fleksurë lienale, kolon transvers, fleksurë hepatike, kolon ascendent, cekum);
- Shtrirja në gjatësi e lezionit (llogaritur në cm: < 5 dhe > 5);
- Prezenca dhe madhësia e limfonodujve lokalë dhe rajonalë;

- Infiltrimi në organet fqinje apo metastazat në distancë;
- Stadifikimi sipas TNM.

Ndërhyrja kirurgjikale

Në ndërhyrjen kirurgjikale u evidentuan:

- Lokalizimi i lezionit sipas segmenteve të kolonit (rektum, sigëm, kolon descendent, fleksurë lienale, kolon transvers, fleksurë hepatike, kolon ascendent, cekum);
- Shtirirja në gjatësi e lezionit (llogaritur në cm: <5 dhe > 5);
- Prezenca dhe madhësia e limfonodujve lokalë dhe rajonalë;
- Infiltrimi në organet fqinje apo metastazat në distancë;
- Stadifikimi sipas TNM.

Të dhëna histopatologjike postoperatore:

Duke u bazuar në studimin e pjesës postoperatore u përcaktuan:

- Lloji histopatologjik i tumorit dhe limfonodujve;
- Shkalla e malinjitetit;
- Stadi TNM postoperator.

PËRPUNIMI I TË DHËNAVE:

Analiza deskriptive:

Të dhënat deskriptive përfshijnë:

- Për variablet kategorike, u raportuan numrat dhe përqindjet përkatëse;
- Për variablet numerike, u raportuan mesataret aritmetike \pm deviacionet standarte përkatëse (p.sh. moshë, etj.).

Analiza analitike:

Shoqërimet (varësitë, lidhjet) e variableve në studim (karakteristikave demografike, social-ekonomike, të shenjave klinike si dhe të të dhënave kolonoskopike, imazherike, histopatologjike e kirurgjikale, mes tyre) u analizuan si më poshtë:

- ***Analizë bivariate:*** lidhja e karakteristikave social-ekonomike, demografike, shenjave klinike si dhe të të dhënave kolonoskopike, imazherike, histopatologjike e kirurgjikale në të sëmurët me kancer kolorektal.
- ***Analizë multivariate:*** të gjitha modelet shumë-ndryshorëshe u kontrolluan (axhustuan) njëkohësisht për variablet (ndryshoret) e mëposhtëm:
 - Faktorët demografikë dhe social-ekonomikë: moshja, gjinia, niveli i edukimit, gjendja e punësimit, niveli ekonomik;
 - Kohëzgjatja e anamnezës dhe planifikimit të kolonoskopisë;

- Shenjat klinike: rektorragji, anemi, çrregullime të defekimit, dhimbje abdominale, obstrukcion, masë abdominale;
- Ekzaminime laboratorike: hemogramë komplet, bilanc biokimik, CEA.
- Ekzaminimi kolonoskopik: lokalizimi, shtrirja në gjatësi, distanca nga margo anale, forma makroskopike;
- Ekzaminim imazherik (CT abdomeni): lokalizimi, shtrirja në gjatësi, evidentimi i prekjes ose jo të limfonodujve, prezenca e metastazave, stadifikimi TNM preoperator;
- Ndërhyrja kirurgjikale: lokalizimi, shtrirja në gjatësi, evidentimi i prekjes ose jo të limfonodujve, prezenca e metastazave, stadifikimi TNM intraoperator;
- Ekzaminimi histopatologjik: i materialit bioptik të kolonoskopisë dhe i masës tumorale të rezekuar gjatë ndërhyrjes kirurgjikale, stadifikimi TNM postoperator.

Vlerësimi i lidhjes ndërmjet variablave, si hap i parë i analizës statistikore, ka marrë në konsideratë përdorimin e testeve statistikore të χ^2 , ANOVA, Fisher exact test, testi 't' i studentit, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis, etj. Realizimi i regresionit binar logjistik është përdorur kryesisht në vlerësimin e lokalizimit dhe shtrirjes së tumorit, ndërkohë që regresioni i shumëfishtë është përdorur kryesisht në vlerësimin e shenjave klinike. Rezultatet paraqesin raportin e gjasave (OR) dhe intervalin e besimit (CI) për raportin e gjasave. Krahasimi i metodave të përdorura për stadifikimin, shtrirjen dhe komponentë të tjerë, është bazuar së pari në paraqitjen e frekuencave sipas tabelave, krahasimin në përqindje (%) dhe paraqitjet grafike. Meqenëse vlerësimi i teknikave bazohet në krahasimin e tyre me njëra-tjetrën koeficienti i kappa (κ) Cohen është përdorur si vlerësues ndërmjet tyre. Qëllimi është vlerësimi i përputhshmërisë së rezultatit ndërmjet operatorëve të ndryshëm (inter-rater reliability): endoskopisë, imazherisë, kirurgjisë, dhe anatomopatologëve. Vendosja e 'standardit të artë' që shërben si referencë përcaktohet sipas rastit.

Cohen's Kappa ka një diapazon nga 0.0 në 1.0 (megjithëse mund të ketë edhe mundësi të jetë negative) ku sa më i madh numri aq më e madhe dhe përputhshmëria.

Intervalet e konfidencës për koeficientin kappa janë bazuar në përdorimin e formulës:

$$\kappa = \text{kappa value} \pm (1.96 \times \text{Std. Error})$$

Interpretimi i koeficientit kappa (κ) të Cohen është bërë si më poshtë:⁹⁹

Kappa	Interpretimi
< 0	Poor agreement
0.0 – 0.20	Slight agreement
0.21 – 0.40	Fair agreement
0.41 – 0.60	Moderate agreement
0.61 – 0.80	Substantial agreement
0.81 – 1.00	Almost perfect agreement

Duke iu referuar njërës prej teknikave si ‘standard i artë’ në lidhje me saktësinë është realizuar llogaritja dhe krahasimi me teknikat e tjera.

Termet më poshtë shërbejnë për të shpjeguar emërtesat e rezultateve të paraqitura:

FP	Fals pozitiv, janë vlera jo-korrekte që janë etiketuar sikur i përkasin kategorisë.
FN	Fals negativ, janë vlera jo-korrekte që janë etiketuar sikur nuk i përkasin kategorisë por që duhej të ishin etiketuar që i përkasin.
Accuracy	Proporcioni i të gjithë testeve që janë korrekte
Sensitiviteti	Shansi i të pasurit një test pozitiv tek pacientët që e kanë kondicionin
Specificiteti	Shansi i të pasurit një test negativ tek pacientët që nuk e kanë kondicionin

Gjatë studimit tabelat që ndërtohen nga kryqëzimi i të dhënave për lokalizimin, shtrirjen, etj., janë të tipit më të mëdha se 2x2, prandaj llogaritja e parametrave të sipërpërmendur është realizuar duke i transformuar në tabela 2x2 sipas interesit. Parimi mbetet i njëjtë duke u bazuar në faktin që secila qelizë e tabelave ka vetëm njërën nga emërtesat ‘korrekt’ ose ‘jo-korrekt’. Termi ‘jo-korrekt’ gjatë konvertimit në tabelën e nevojshme 2x2 llogaritet si shuma e të gjithë qelizave që përmbushin kushtin paraprak të emërtesës së qelizës së tabelës 2x2. Vlerat e $p < 0.05$ të hasura gjatë studimit janë konsideruar sinjifikante nga ana statistikore. E gjithë analiza statistikore u bë me programet SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 23.0 dhe IBM.

IV

REZULTATE

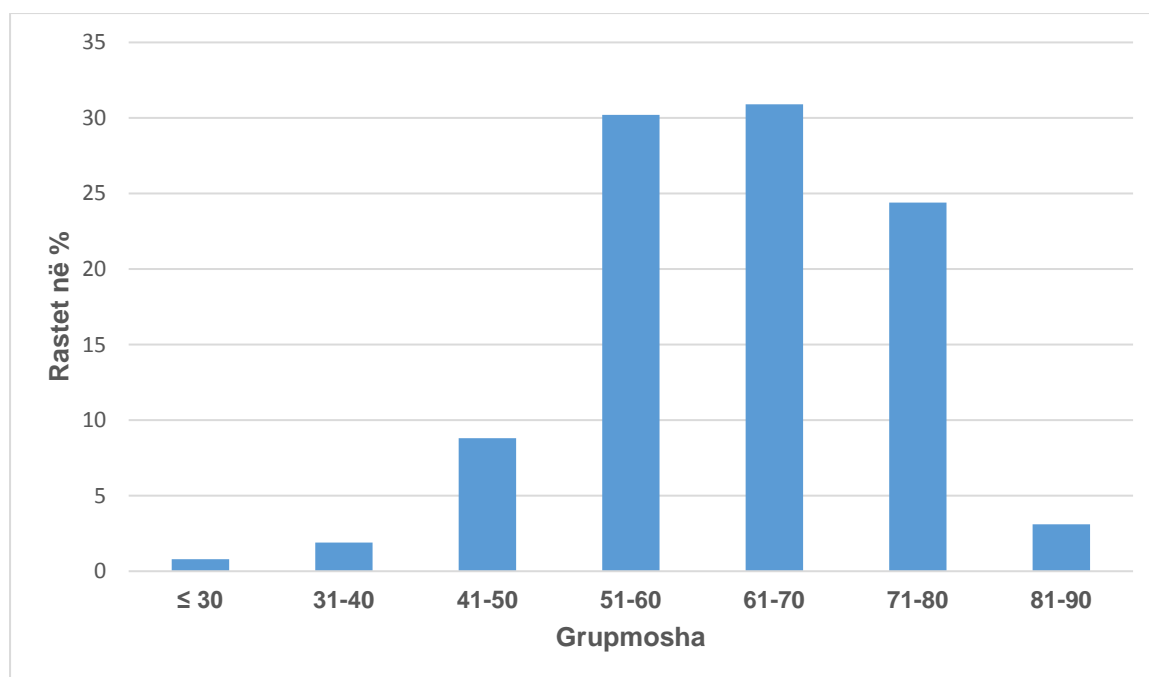
1. Të dhëna të përgjithshme

Ky studim përfshin 262 të sëmurë të diagnostikuar me CRC në Shërbimin e Gastrohepatologjisë, QSU Nënë Tereza. Të dhënat demografike të këtij grupi pacientësh janë paraqitur në tabelën 1.1. Rapori M:F është 1.27:1. Moshë mesatare 62.7 ± 11.0 (minimalja 18 maksimalja 92 vjeç). Të sëmurët tanë banojnë kryesisht në zona urbane ($p < 0.001$). Ndërkohë që nuk vërehet ndryshim statistikisht i rëndësishëm në lidhje me nivelin e edukimit $p=0.209$, vërehet ndryshim i rëndësishëm në lidhje me nivelin ekonomik, ku shumica i përkasin shtresës së ulët dhe të mesme, $p=0.006$.

Tabela 1.1. Të dhëna demografike dhe social-ekonomike të subjekteve të përfshira në studim

Variabli	Numri	Përqindja	P
Gjinia			0.050
Meshkuj	147	56.1	
Femra	115	43.9	
Moshë mesatare (vite)			1.000
Të gjithë	62.7 ± 11.0		
Meshkuj	63.58 ± 12.23		
Femra	61.58 ± 10.92		
Vendbanimi			< 0.001
Urban	176	67.2	
Rural	86	32.8	
Niveli i edukimit			0.209
I ulët	100	38.2	
I mesëm	122	46.6	
I lartë	40	15.2	
Niveli ekonomik			0.006
I ulët	101	38.5	
I mesëm	147	56.2	
I lartë	14	5.3	
Totali	262	100	

Në grafikun 1.1 është paraqitur shpërndarja e rasteve me CRC sipas grupmoshave. Vihet re që pjesa më e madhe i përkasin dekadës së 7-të (30.9%), pasuar nga dekada e 6-të me 30.2% të rasteve. Moshat > 70 vjeç përbëjnë 27.5% të rasteve, ndërsa moshat e reja (≤ 50 vjeç) u hasën në 11.5% (30/262) të rasteve.



Grafiku 1.1. Shpërndarja e CRC sipas grupmoshave.

Në tabelën 1.2, paraqitet shpërndarja e rasteve me CRC sipas grupmoshave dhe gjinisë. Pjesa më e madhe e rasteve i përket dekadës së 7-të. Moshat >70 vjeç përbëjnë 27.5% (72/262) të rasteve, ndërsa moshat e reja (≤50 vjeç) u hasën në 11.5% (30/262) të rasteve. Për sa i përket shpërndarjes sipas gjinisë, CRC tek femrat shihet më shpesh në dekadën e 6-të ndërsa tek meshkujt në dekadën e 7-të. Po ashtu, rastet ≤30 vjeç janë përgjithësisht femra ndërsa moshat ≥ 81 vjeç thuajse të gjithë meshkuj. Pra, ajo që bie në sy është që në grupin tonë të të sëmurëve, femrat preken në mosha më të hershme se meshkujt, duke e arritur pikun e sëmundjes një dekadë para tyre si dhe duke ja lënë vendin thuajse krejtësisht meshkujve pas moshës 80 vjeçare, $p=0.001$, $F=2.710$.

Tabela 1.2. Shpërndarja e CRC sipas grupmoshës dhe gjinisë

Grupmoshat (vite)	Meshkuj N (%)	Femra N (%)	Totali N (%)	P
≤30	0	2 (1.7)	2 (0.8)	0.001
31-40	3 (2.1)	2 (1.7)	5 (1.9)	
41-50	14 (9.5)	9 (7.8)	23 (8.8)	
51-60	39 (26.5)	40 (34.8)	79 (30.2)	
61-70	46 (31.2)	35 (30.5)	81 (30.9)	
71-80	38 (25.9)	26 (22.6)	64 (24.4)	
≥81	7 (4.8)	1 (0.9)	8 (3.1)	
Totali	147 (100)	115 (100)	262 (100)	

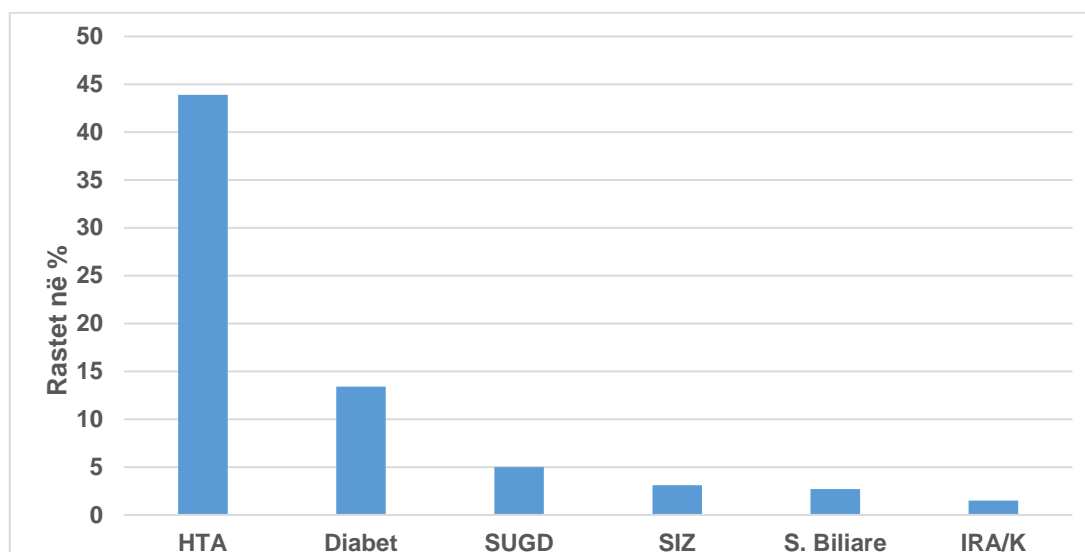
Nga 262 të sëmurët tanë, 16 prej tyre (6.1%) raportuan për histori familjare lidhur me patologji malinje. Një prej tyre, V.L. 66 vjeç kishte njëkohësisht histori personale (ca mame) dhe familjare për patologji malinje, 11 pacientë kishin 1 familjar dhe 5 të tjerë kishin 2 familjarë me histori për sëmundje malinje. Karakteristikat e tyre janë paraqitur në tabelën më poshtë 1.3. Kur krahasuam moshën e tyre me moshën mesatare të të gjithë grupit me CRC nuk u vu re ndryshim domethënës: 62.56 ± 11.95 vs 62.7 ± 11.0 , $p=1.000$.

Tabela 1.3. Karakteristikat e subjekteve me anamnezë familjare për sëmundje malinje

Variabli	Numri
Mosha mesatare	$62.56 \pm 11.95^\dagger$
Gjinia	
Meshkuj	5
Femra	11
Lidhja familjare	
Grada I	19
Grada II	2
Lokalizimi i tumorit te familjarët	
CRC	12
Stomak	4
Rrugët biliare	1
Endometrium	4

† Deviacioni standart

Në grafikun 1.2 paraqiten sëmundjet shoqëruese të hasura te grupi ynë i të sëmurëve. Më shpesh vërehet hipertensionit arterial (43.9%), pasuar nga diabeti mellitus (13.4%), ulçera peptike (5%), sëmundja ishemike e zemrës (3.1%), patologjitë biliare (2.7%) dhe insufiçenca renale (1.5%).

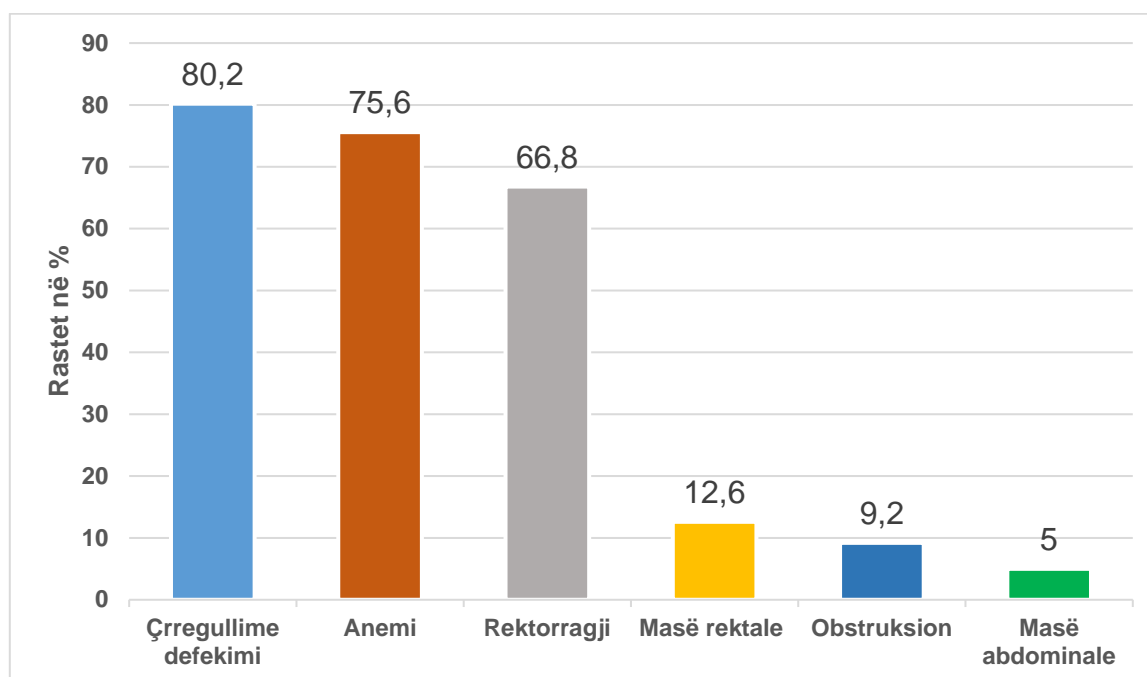


Grafiku 1.2. Sëmundjet shoqëruese të subjekteve të përfshirë në studim.

Shenjat klinike dhe fizike që paraqisnin të sëmurët tanë në momentin e diagnostikimit përmbledhen në tabelën 1.4, si edhe në grafikun 1.3. Ankesa kryesore është ajo e çrregullimit të defekimit, e pasuar nga anemia dhe rektorragjia.

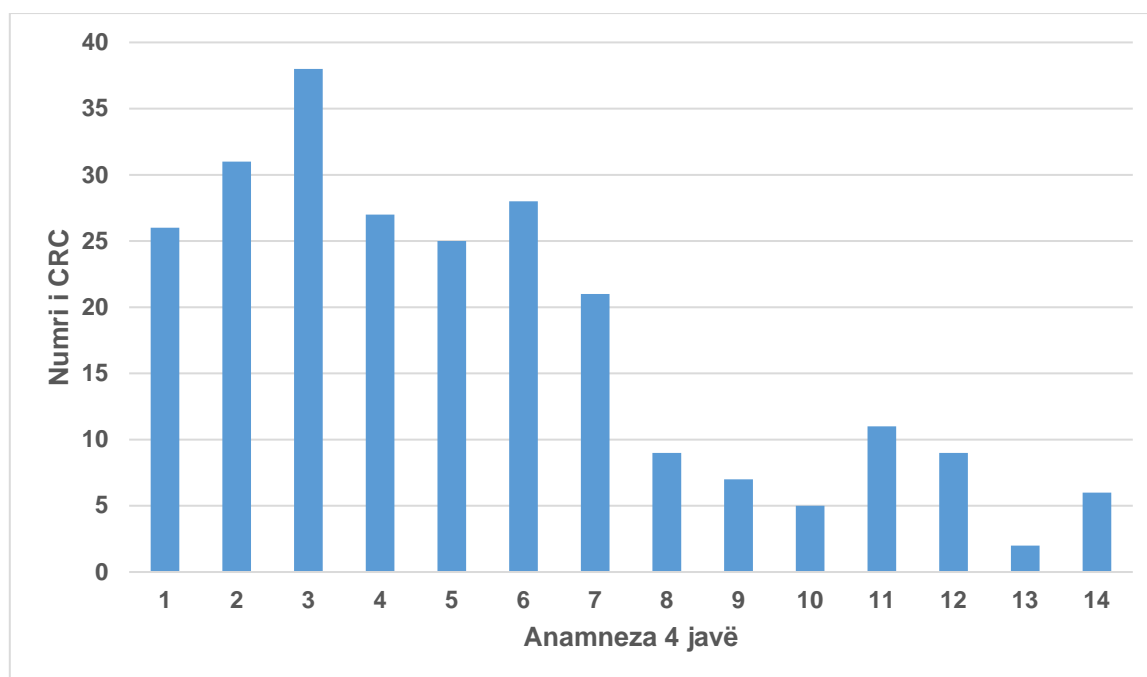
Tabela 1.4. Shenjat klinike dhe të dhënat në momentin e diagnozës me CRC

Shenjat	Numri	Përqindja
Çrregullime defekimi	210	80.2
Anemi	198	75.6
Rektorragji	175	66.8
Masë rektale në tushe	33	12.6
Obstruksion	24	9.2
Masë abdominale	13	5.0



Grafiku 1.3. Shpërndarja e shenjave klinike dhe fizike në të sëmurët me CRC.

Kohëzgjatja mesatare e anamnezës tek të sëmurët tanë ishte 20.8 ± 15.9 javë, (minimumi 1 javë, maksimumi 104 javë). Mediana u përllorarit 17 javë. Shpërndarja e anamnezës është paraqitur në grafikun 1.4, ku më shumë se gjysma e rasteve janë diagnostikuar brenda 6 muajve të parë.



Grafiku 1.4 Shpërndarja e kohëzgjatjes së anamnezës tek CRC.

Në tabelën 1.5 është paraqitur kohëzgjatja mesatare e anamnezës në varësi të shenjave klinike. Kohëzgjatja e anamnezës për obstruksionin dhe masën abdominale duket më e shkurtër, por nuk merr rëndësi statistikore, $p=0.539$. Në regresionin e shumfishtë për të parashikuar kohëzgjatjen e anamnezës në varësi të shenjave klinike, të studiuara të gjitha si një varibël i vetëm, sërisht nuk vërehet lidhje midis shenjave dhe kohëzgjatjes së anamnezës, $p=0.066$. Me kohë të planifikimit të kolonoskopisë kemi nënkuptuar intervalin kohor nga kërkimi i ekzaminimit nga mjeku gastroenterolog deri në realizimin e tij. Në të sëmuret tanë kjo kohë ishte mesatarisht 4.5 ± 3.2 javë (minimumi 1 javë, maksimumi 20 javë). Kemi studiuar lidhjen midis kohëzgjatjes së anamnezës dhe kohës së planifikimit të kolonoskopisë. Ajo që u vu re ishte që sa më e gjatë anamneza aq më e shkurtër ishte koha e planifikimit të kolonoskopisë koeficienti Pearson $r=0.982$, $p=0.001$.

Tabela 1.5. Kohëzgjatja e anamnezës në varësi të shenjave klinike

Shenjat	Anamneza (javë)†	Vlera e P-së
Rektorragji	21.48±15.270	0.539
Anemi	21.16±16.420	
Çrregullime defekimi	20.88±15.168	
Obstruksion	13.90±23.537	
Masë abdominale	15.46±11.851	

†Vlera mesatare ± deviacion standard

Në tabelën 1.6, paraqiten shenjat klinike në raport me gjininë, ku nuk u vu re ndonjë ndryshim në mënyrën e paraqitjes së CRC.

Tabela 1.6. Shenjat klinike dhe fizike prezantuese në raport me gjininë

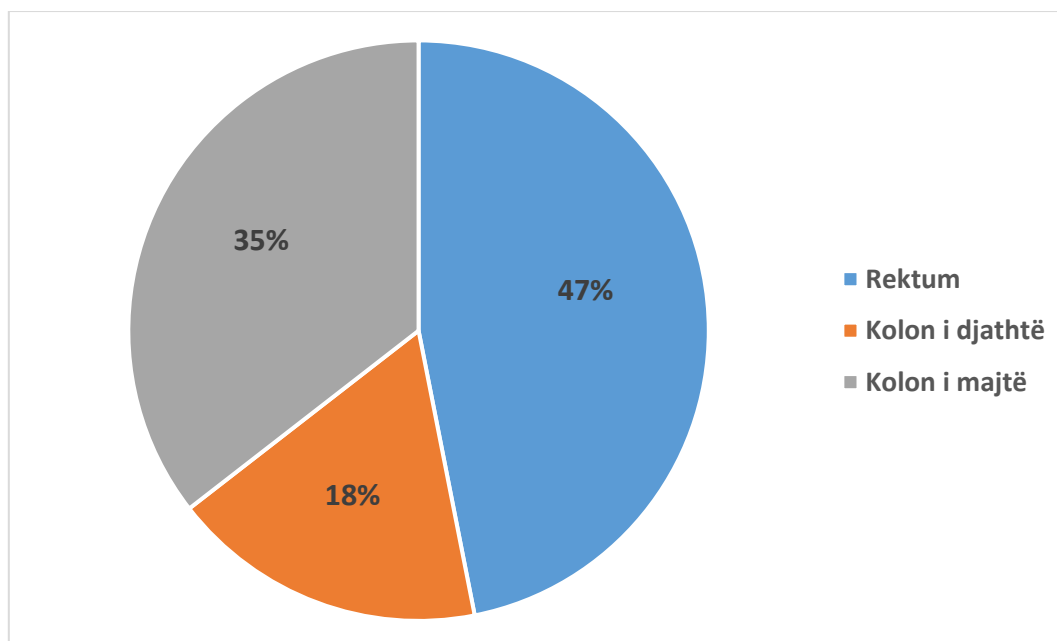
Shenjat	Meshkuj (%)	Femra (%)	Vlera e P-së
Rektorragji	99/147 (67.3)	76/115 (66.1)	0.830
Anemi	113/147 (76.8)	85/115 (73.9)	0.582
Çrregullime defekimi	121/147 (82.3)	89/115 (77.4)	0.322
Obstruksion	10/147 (6.8)	14/115 (12.2)	0.135
Masë abdominale	7/147 (4.8)	6/115 (5.2)	0.866

2. Lokalizimi

Në tabelën e mëposhtme (2.1) paraqitet shpërndarja e lokalizimit të tumorit, në ekzaminimin kolonoskopik, në bazë të segmenteve të kolonit, të grupuar në rektum dhe kolon, si edhe duke e klasifikuar kolonin në të majtë e të djathtë. Vërehet se lokalizimi më i shpeshtë është ai rektal me 46.9% të rasteve, i pasuar nga rajoni rektosigmoidien dhe sigma me respektivisht 15.3% dhe 14.1% të rasteve. Në 66.9% të rasteve, tumori lokalizohet në kolonin e majtë dhe vetëm në 33.1% në të djathtin. Në grafikun 2.1 është paraqitur lokalizimi i CRC i ndarë në rektum, kolon të majtë e të djathtë. Vihet re qartë që mbizotëron lokalizimi rektal.

Tabela 2.1. Lokalizimi i tumorit gjatë kolonoskopisë

Lokalizimi	Numri	Përqindja
Rektum	123	46.9
Rektosigmoidien	40	15.3
Sigëm	37	14.1
Kolon Descendent	9	3.4
Fleksurë Lienale	7	2.7
Kolon Transvers	5	1.9
Fleksurë Hepatike	12	4.6
Kolon Ascendent	13	5.0
Cekum	16	6.1
Totali	262	100
Rektum vs kolon		
Rektum	123	46.9
Kolon	139	53.1
Totali	262	100
Kolon i majtë vs kolon djathtë		
Kolon i majtë	93	66.9
Kolon i djathtë	46	33.1
Totali	139	100



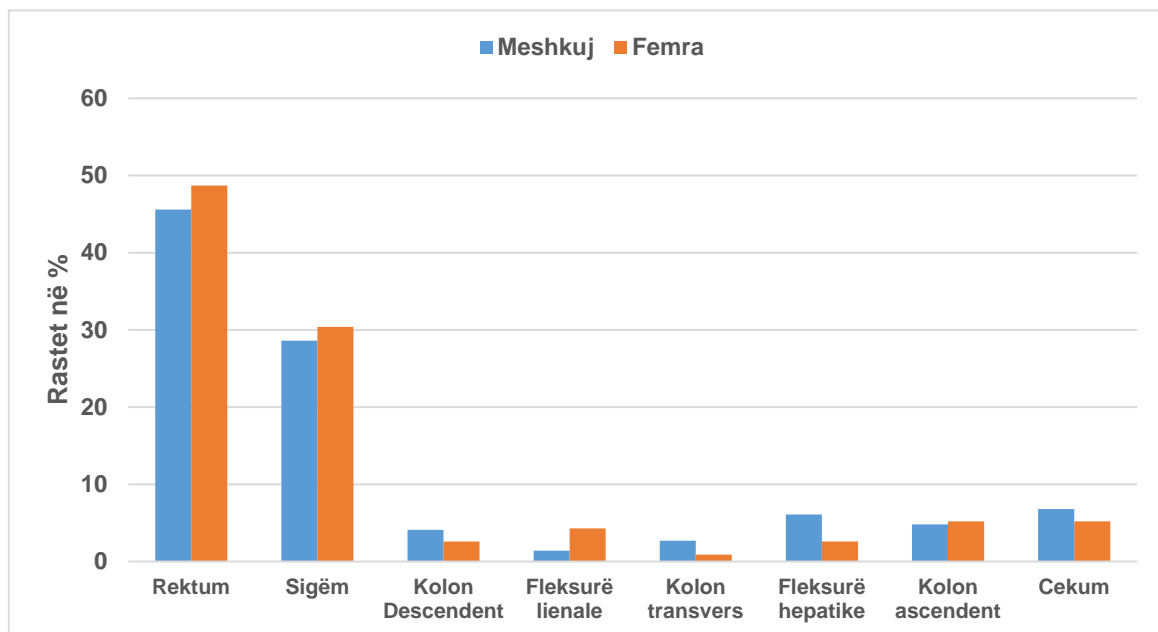
Grafiku 2.1. Paraqitja e lokalizimit të CRC në bazë të ndarjes: rektum, kolon i majtë/i djathtë.

Gjatë kryerjes së ekzaminimit kolonoskopik, përveç lokalizimit u përkufizua forma makroskopike e tumorit, si edhe shtrirja gjatësore e tij. Këto elementë së bashku me tipare të tjerë shoqërues të tumoreve kolorektale, paraqiten në tabelën 2.2. Ekzaminimi u krye deri në cekum në 226 raste, në 36 të tjerat ky ekzaminim nuk u krye i plotë për shkak të formës stenozante të tumorit. Shumica e tumoreve i përkasin formës makroskopike të përzier (71.4%) dhe shtrirjes gjatësore >5 cm (59.7%). Ndërkohë u përshkruan edhe leziona të tjera shoqëruese; në 21.8% të rasteve u konstatuan hemorroide dhe në 6.5%, polipe shoqëruese të tumorit.

Tabela 2.2. Të dhënat kolonoskopike të subjekteve të përfshira në studim

Variabli	Numri i pacientëve N=262 (%)
Forma makroskopike	
E Përzier	187 (71.4)
Ekzofite	42 (16)
Infiltrative	16 (6.1)
Ulçerative	17 (6.5)
Shtrirja në gjatësi e tumorit	
≤5 cm	91 (40.3)
>5cm	135 (59.7)
Numri i polipeve	
1	6 (2.3)
2	5 (1.9)
3	4 (1.5)
>4/Multiple	2 (0.8)
Hemorroide	
Po	57 (21.8)
Jo	205 (71.2)

Kur krahasuam gjininë në raport me lokalizimin rektum/kolon dhe kolon i majtë/kolon i djathtë me anë të regresionit logjistik të dyfishtë, nuk u vu re korrelacion midis këtyre elementëve përkatësisht $p=0.615$, OR: 0.882, (95%CI: 0.541-1.438) dhe $p=0.200$ OR: 0.620, (95%CI: 0.298-1.288). Në grafikun 2.2, kemi marrë në studim lokalizimin segmentar të CRC sipas gjinisë. Nuk vihet re lidhje statistikisht sinjifikative midis lokalizimit sipas segmenteve kolonikë dhe gjinisë së pacientëve ($p=0.574$). Ka një tendencë në planin e përgjithshëm për të pasur disi më shumë raste të CRC të kolonit të majtë në gjininë femërore, dhe një tendencë të lehtë për të parë më shumë tumore të kolonit të djathtë në meshkujt, por pa mbështetje domethënëse statistikore.



Grafiku 2.2. Shpërndarja e gjinisë sipas lokalizimit segmentar.

Tumoret e rektumit dhe të kolonit kishin thujse të njëjtën moshë mesatare (përkatësisht 62.59 ± 10.21 dhe 62.80 ± 11.72 vjeç, $p=0.736$). Po ashtu edhe moshë mesatare e tumoreve të kolonit të majtë dhe atij të djathtë ishte e njëjtë (përkatësisht 62.87 ± 11.73 dhe 62.59 ± 11.13 , $p=0.890$).

Në tabelën 2.3, paraqitet në mënyrë më të detajuar shpërndarja e CRC sipas lokalizimit rektum/kolon dhe kolon i majtë vs i djathtë në varësi të grupmoshave ($p=0.614$ dhe $F=0.681$; $p=0.081$ dhe $F=0.927$ përkatësisht). Mund të themi se tumoret malinje të kolonit të majtë hasen me shpesh në grupmoshat 51-60 dhe 61-70 vjeç, në mbi 60% të tyre.

Përsa i përket tumoreve të kolonit të djathtë, kanë një tendencë relativisht më të theksuar në moshat e reja, nën 40 vjeç. Nga 5 raste nën 40 vjeç, katër i përkasin kolonit të djathtë. Kjo shfaqje, nuk gjen një mbështetje të plotë statistikore ($p=0.081$), por meriton të vlerësohet klinikisht. Nga ana tjetër, nëse krahasimet bëhen në planin e ndarjes segmentare të zorrës së trashë (tabela 2.4, grafiku 2.3), shfaqen disa domethënie statistikore.

Tabela 2.3. Shpërndarja e lokalizimit sipas grupmoshave

Lokalizimi	Grupmoshat							Totali
	≤30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
Rektum	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (6.5)	42 (34.1)	39 (31.7)	29 (23.6)	3 (2.4)	123 (100) [†]
Kolon	1 (0.7)	4 (2.8)	15 (10.7)	37 (26.6)	42 (30.2)	35 (25.1)	5 (3.5)	139 (100)
Totali	2 (0.8)	5 (1.9)	23 (8.8)	79 (30.2)	81 (30.9)	64 (24.4)	8 (3.1)	262 (100)
Vlera e P	P=0.614							
Kolon i majtë	1 (1.1)	0	8 (8.6)	27 (29.1)	30 (32.2)	23 (24.7)	4 (4.3)	93 (100)
Kolon i djathtë	0	4 (8.6)	7 (15.2)	10 (21.7)	12 (26.1)	12 (26.1)	1 (2.1)	46 (100)
Totali	1 (0.7)	4 (2.8)	15 (10.7)	37 (26.6)	42 (30.2)	35 (25.1)	5 (3.5)	139 (100)
Vlera e P	P=0.081							

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Kur krahasimin e bëjmë në planin e lokalizimit segmentar (tabela 2.4), $p=0.013$, $F=1.595$, përforcohet mendimi se: përgjithësisht tumoret malinje të kolonit në rastet tona, gjenden më shpesh nga dekada e gjashtë, deri në të tetën.

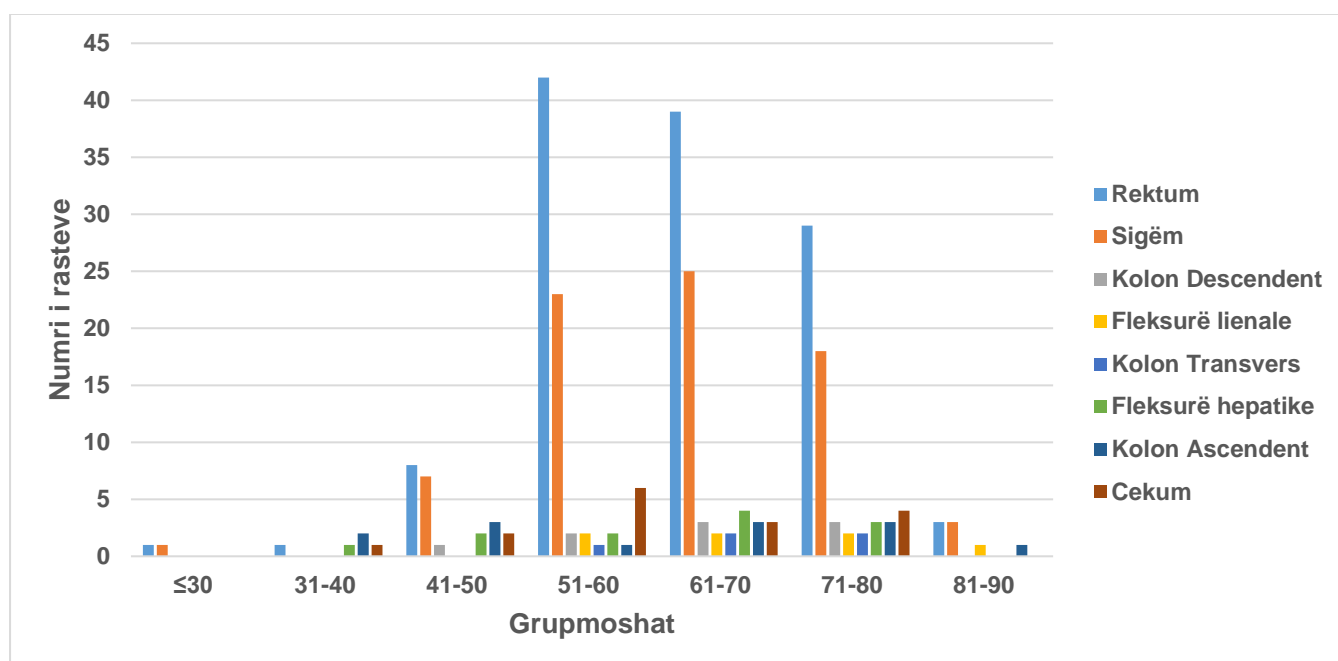
Tumoret e rektumit dhe sigmoides, që janë dhe lokalizimet më të shpeshta, fillojnë të shfaqen në mënyrë të rëndësishme në dekadën e pestë, për të kulmuar në dekadën e gjashtë e të shtatë, ndërsa tumoret e kolonit ascendent vërehen me një shpërndarje thuajse uniforme në të gjitha grupmoshat. CRC të lokalizuar në fleksurën hepatike, kolon ascendent dhe cekum shfaqen në mënyrë domethënëse nën moshën 50 vjeç. Në dekadën e gjashtë, CRC lokalizohet më shpesh në dy ekstremet e kolonit: rektum dhe cekum.

Tabela 2.4. Lokalizimi segmentar i CRC në varësi të grupmoshës

Lokalizimi	Grupmoshat							Totali
	≤30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
Rektum	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (6.5)	42 (34.2)	39 (31.7)	29 (23.6)	3 (2.4)	123 (100) [†]
Sigëm	1 (1.2)	0	7 (9.1)	23 (29.9)	25 (32.5)	18 (23.4)	3 (3.9)	77 (100)
Kolon Descendent	0	0	1 (11.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	0	9 (100)
Fleksurë Lienale	0	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.2)	7 (100)
Kolon Transvers	0	0	0	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0	5 (100)
Fleksurë Hepatike	0	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25)	0	12 (100)
Kolon Ascendent	0	2 (15.3)	3 (23.1)	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	1 (7.7)	13 (100)
Cekum	0	1 (6.2)	2 (12.5)	6 (37.5)	3 (18.8)	4 (25)	0	16 (100)
Totali	2 (0.8)	5 (1.9)	23 (8.8)	79 (30.1)	81 (30.9)	64 (24.4)	8 (3.1)	262 (100)

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Në këtë grafik (2.3), i cili pasqyron tabelën 2.4, vërehet qartësisht predominimi i CRC, veçanërisht i tumoreve rektalë dhe të sigmës në tre breza grupmoshash, 51-80 vjeç.

**Grafiku 2.3. Lokalizimi segmentar i CRC në varësi të grupmoshës.**

A na orientojnë shenjat klinike drejt lokalizimit të tumorit?

Në tabelën 2.5 dhe 2.6, kemi paraqitur rezultatet e regresionit logjistik të dyfishtë të shenjave klinike në raport me lokalizimin e CRC. Vëmë re që rektorragjia ndodh më shpesh në rektum dhe në kolonin e majtë ($p=0.01$); anemia është pothuajse njëllor midis rektumit dhe kolonit, por më shpesh kur CRC është lokalizuar në kolonin e djathtë ($p=0.001$, $OR=5.58$) krahasuar me të majtin. Përsa i përket obstruksionit dhe masës abdominale ato hasen më shpesh në kolon krahasuar me rektumin ($p=0.007$, $OR=3.74$ dhe $p=0.022$, $OR=5.19$ përkatësisht), ndërkohë që vërehet shpërndarje thuajse e njëjtë brenda kolonit.

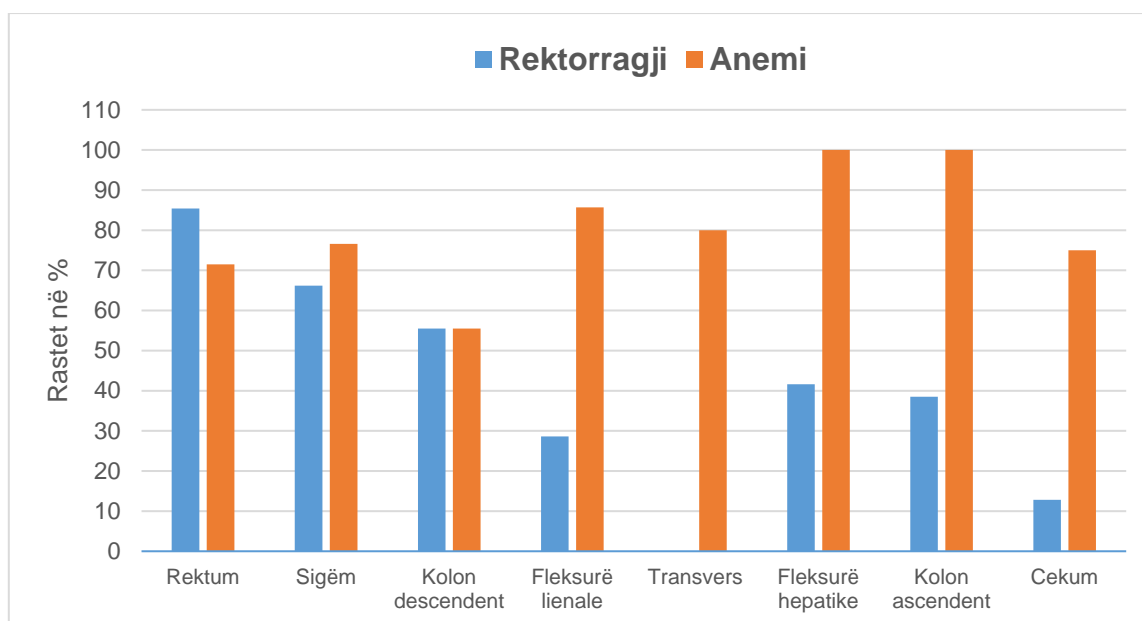
Tabela 2.5. Shenjat klinike në varësi të lokalizimit rektum/kolon

Shenjat	Rektum (%)	Kolon (%)	Totali (%)	P	OR	95%CI
Rektorragji	105/123 (85.4)	70/139 (50.4)	175 (100)	0.001	5.75	3.15-10.48
Anemi	88/123 (71.5)	110/139 (79.1)	198 (100)	0.152	0.66	0.37-1.68
Çrregullime defekimi	98/123 (79.7)	112/139 (80.6)	210 (100)	0.855	0.95	0.51-1.74
Obstruksion	5/123 (4.1)	19/139 (13.7)	24 (100)	0.007	3.74	1.27-7.33
Masë abdominale	2/123 (1.6)	11/139 (7.9)	13 (100)	0.022	5.19	2.77-11.43

Tabela 2.6. Shjenjat klinike në varësi të lokalizimit kolon i majtë/i djathtë

Shenjat	Kolon i majtë (%)	Kolon i djathtë (%)	Totali (%)	P	OR	95%CI
Rektorragji	58/93 (62.4)	12/46 (26.1)	70 (100)	0.001	4.70	1.97-9.63
Anemi	69/93 (74.2)	41/46 (89.2)	110 (100)	0.001	5.58	2.05-15.17
Çrregullime defekimi	79/93 (84.9)	33/46 (71.7)	112 (100)	0.067	0.45	0.19-1.06
Obstruksion	14/93 (15.1)	5/46 (10.9)	19 (100)	0.501	0.68	0.23-2.04
Masë abdominale	6/93 (6.4)	5/46 (10.9)	11(100)	0.369	1.77	0.50-6.13

Në grafikun 2.4, paraqitet prevalenca e rektorragjisë dhe anemisë përgjatë të gjithë segmenteve të kolonit, dhe rektumit. Vërehet që anemia bashkëshoqëron rektorragjinë në tumoret e rektumit, sigmës dhe kolon descendens, duke mbizotëruar në segmentet e kolonit të djathtë, ku vërehet në 100% të rasteve të fleksurës hepatiche dhe kolonit ascendent.



Grafiku 2.4. Rektorragjia dhe anemia në raport me lokalizimin segmentar të tumorit.

A ka lidhje midis formës makroskopike, shtrirjes gjatësore të CRC dhe lokalizimit?

Në tabelën 2.7, përshkruhet forma makroskopike e CRC sipas lokalizimit. Vërehet një mbizotërim i formës së përzier si në rektum ashtu dhe kolon në përgjithësi por pa ndryshime sinjifikative midis këtyre segmenteve.

Tabela 2.7. Krahasimi i lokalizimit me formën makroskopike të tumorit

Forma makroskopike	Rektum (%)	Kolon (%)	P	Kolon i majtë (%)	Kolon i djathtë (%)	P
Infiltrative	7 (5.7) [†]	9 (6.4)	0.116	8 (8.6)	1 (2.2)	0.301
Ekzofite	23 (18.7)	19 (13.7)		13 (14)	6 (13.1)	
Ulçerative	12 (9.8)	5 (3.6)		2 (2.1)	3 (6.5)	
E përzier	81 (65.8)	106 (76.3)		70 (75.3)	36 (78.2)	
Totali	123 (100)	139 (100)		93 (100)	46 (100)	

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Në studimin e mëtejshëm të shfaqjes së formave makroskopike (tabela 2.8), kemi bërë analizimin e të dhënave sipas segmenteve kolonike ku sërisht vihet re dominimi i formave të përziera në të gjithë segmentet e kolonit, ndërkohë që merr rëndësi statistikore vetëm për rektumin, sigmën, kolonin descendet dhe cekumin.

Tabela 2.8. Krahasimi i lokalizimit segmentar të CRC me formën makroskopike

Forma makroskopike	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. Lienale	Transvers	Fl. hepatiche	Ascendent	Cekum
Infiltrative	7 (5.7) [†]	8 (10.4)	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Ekzofite	23 (18.7)	11 (14.3)	0	2 (28.6)	0	3 (25)	2 (15.4)	1 (6.3)
Ulçerative	12 (9.8)	2 (2.6)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (12.5)
E përzier	81 (65.8)	56 (72.7)	9 (100)	5 (71.4)	5 (100)	8 (66.7)	10 (76.9)	13(81.2)
Totali	123 (100)	77 (100)	9 (100)	7 (100)	5 (100)	12 (100)	13 (100)	16 (100)
P	0.001	0.001	0.014	0.219	0.113	0.201	0.071	0.044

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Me qëllim që të studiohet lidhja midis shtrirjes gjatësore të tumorit malinj kolorektal, dhe lokalizimit në segmente të ndryshme të zorrës së trashë, kemi realizuar regresionin logjistik të dyfishtë të pasqyruar në tabelat e mëposhtme. Sipas tabelës 2.9, vëmë re që tumoret me shtrirje ≤ 5 cm janë më të shpeshtë në rektum se sa në kolon. ($p=0.004$, $OR=2.19$). Ndërkohë, kjo diferencë humbet kur gjatësinë e krahasojmë midis kolonit të majtë dhe atë të djathtë.

Tabela 2.9. Shtrirja gjatësore e tumorit në varësi të lokalizimit rektal vs kolonik, kolon i majtë/i djathtë

Shtrirja në gjatësi	Rektum	Kolon	P	OR (95%CI)	Kolon i majtë	Kolon i djathtë	P	OR (95%CI)
≤ 5 cm	56 (49.6) [†]	35 (31)	0.004	2.19 (1.27-3.77)	24 (31.2)	11 (30.6)	0.947	1.03 (0.44-2.43)
> 5 cm	57 (50.4)	78 (69)			53 (68.8)	25 (69.4)		
Totali	113 (100)	113 (100)			77 (100)	36 (100)		

[†]Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa.

Në tabelën 2.10, pasqyrohet shtrirja në gjatësi e tumorit tashmë në raport me lokalizimin segmentar të CRC. Tumoret me gjatësi ≤ 5 cm janë lokalizuar më shpesh në rektum dhe cekum, ndërsa brenda grupit të tumoreve të kolonit, segmentet ku tumori ka një shtrirje gjatësore më të madhe, që merr njëkohësisht domethënie statistikore janë sigma dhe kolon ascendent (përkatesisht $p=0.030$ dhe $p=0.015$). Pavarësisht se edhe në segmentet e tjera të kolonit mbizotëron gjatësia >5 cm, nuk arrihet domethënie statistikore për shkak të numrit të vogël të rasteve.

Tabela 2.10. Shtrirja gjatësore e tumorit në varësi të lokalizimit segmentar të CRC

Shtrirja në gjatësi	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum
≤ 5 cm	56 (49.6) [†]	21 (33.3)	2 (25)	1 (16.7)	0	3 (42.8)	1 (8.3)	7 (46.6)
> 5cm	57 (50.4)	42 (66.7)	6 (75)	5 (83.3)	2 (100)	4 (57.2)	11 (91.7)	8 (53.4)
Totali	113(100)	63 (100)	8 (100)	6 (100)	2 (100)	7 (100)	12 (100)	15 (100)
P	0.938	0.030	0.251	0.183	0.263	0.763	0.015	0.834

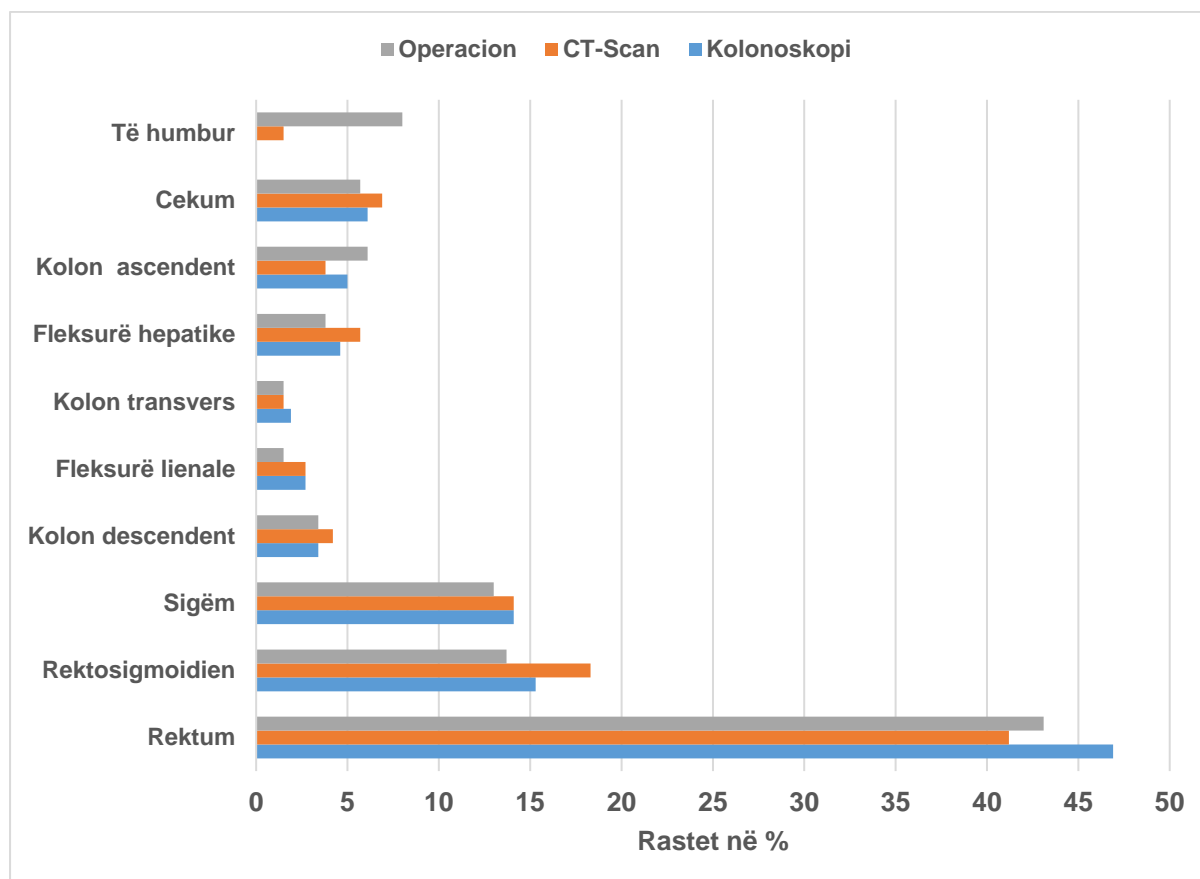
[†]Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa; P totale: 0.047.

3. Vlera e kolonoskopisë dhe imazherisë në përcaktimin e lokalizimit të CRC.

Në tabelën 3.1 paraqitet përcaktimi i lokalizimit të tumorit më anë të tre metodave, kolonoskopi, CT-scan si dhe gjatë ndërhyrjes kirurgjikale. Rektumi është lokalizimi më i shpeshtë në të treja metodat dhe së bashku me rajonin rektosigmoidien dhe sigmën përbëjnë lokalizimin e mbi 50% të tumoreve. E njëjta gjë është paraqitur edhe vizualisht me anë të grafikut 3.1.

Tabela 3.1. Lokalizimi i tumorit në kolonoskopi, CT-Scan dhe gjatë operacionit

Lokalizimi	Mënyra e vlerësimit		
	Kolonoskopi (%)	CT-Scan (%)	Intraoperator (%)
Rektum	123 (46.9)	108 (41.2)	113 (43.1)
Rektosigmoidien	40 (15.3)	48 (18.3)	36 (13.7)
Sigëm	37 (14.1)	37 (14.1)	34 (13)
Kolon descendent	9 (3.4)	11 (4.2)	9 (3.4)
Fleksurë lienale	7 (2.7)	7 (2.7)	4 (1.5)
Kolon transvers	5 (1.9)	4 (1.5)	4 (1.5)
Fleksurë hepatike	12 (4.6)	15 (5.7)	10 (3.8)
Kolon ascendent	13 (5.0)	10 (3.8)	16 (6.1)
Cekum	16 (6.1)	18 (6.9)	15 (5.7)
Totali	262 (100)	258 (98.5)	241 (92)
Të humbur	0	4 (1.5)	21 (8)
Totali	262 (100)	262 (100)	262 (100)

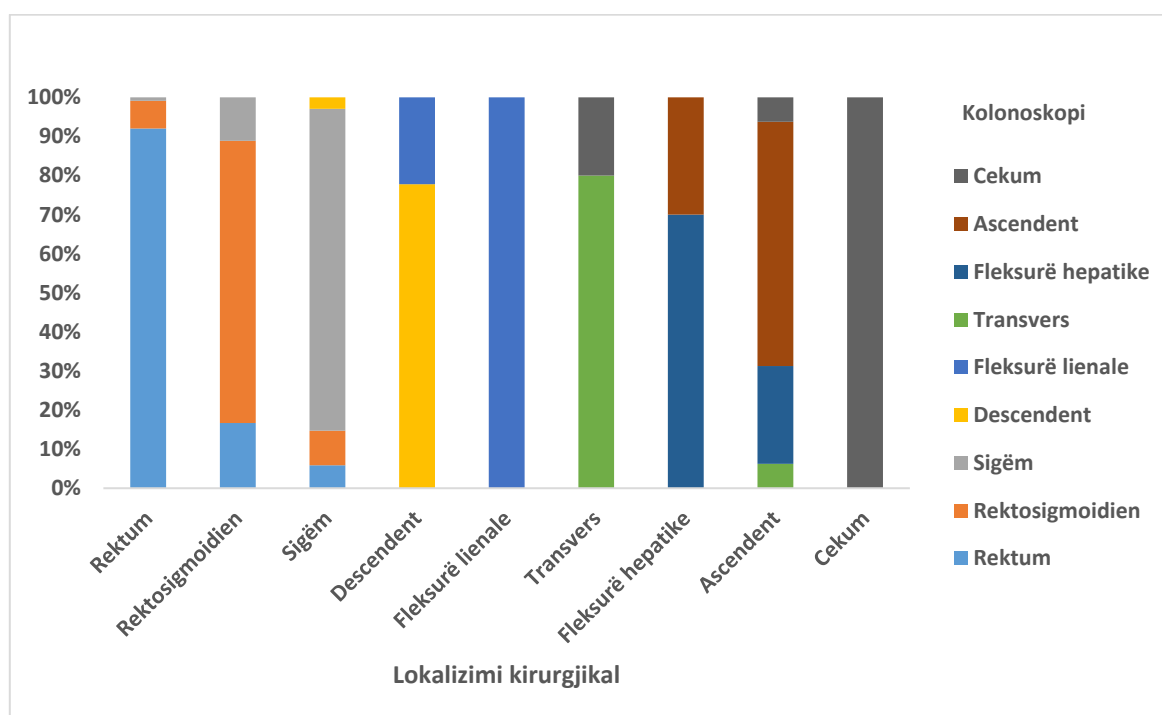


Grafiku 3.1. Lokalizimi i CRC në kolonoskopi, CT-Scan dhe gjatë operacionit.

Gjatë krahasimit të lokalizimit midis kolonoskopisë dhe kirurgjisë (tabela 3.2), e cila konsiderohet dhe si standarti i artë, vërehet se ka përputhje në 205/241 (85%) dhe mospërputhje në 36/241 (15%) të rasteve. Lokalizimet me numrin më të lartë të mospërputhjeve janë ai i rektumit, rektosigmoidien dhe sigmoidien 24/36 (66.7%) ose 24/241 (9.9%). Në 32/36 (88.9%) ose 32/241 (13.3%) raste janë konstatuar mospërputhje me 1 segment ndërsa 4/36 (11.1%) ose 4/241 (1.7%) kanë mospërputhje me 2 segmente. Ndërsa në kolonin e majtë kjo mospërputhje ishte 27/36 (75%) ose 27/241 (11.2%), në kolonin e djathtë kjo ishte 9/36 (25%) ose 9/241 (3.7%). Këto të dhëna paraqiten edhe me anë të grafikut 3.2.

Tabela 3.2. Krahasimi i lokalizimit kolonoskopik me atë kirurgjikal

Kirurgji										
Kolonoskopi	Rektum	Rektosigmoidien	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatiche	Ascendent	Cekum	Total
Rektum	104	6	2	0	0	0	0	0	0	112
Rekto sigmoidien	8	26	3	0	0	0	0	0	0	37
Sigëm	1	4	28	0	0	0	0	0	0	33
Descendent	0	0	1	7	0	0	0	0	0	8
Fleksurë lienale	0	0	0	2	4	0	0	0	0	6
Transvers	0	0	0	0	0	4	0	1	0	5
Fleksurë hepatiche	0	0	0	0	0	0	7	4	0	11
Ascendent	0	0	0	0	0	0	3	10	0	13
Cekum	0	0	0	0	0	0	0	1	15	16
Total	113	36	34	9	4	4	10	16	15	241



Grafiku 3.2. Shpërndarja e lokalizimit kolonoskopik në atë intraoperator.

Në tabelën 3.3 paraqitet vlerësimi i accuracy, sensitivitetit, specificitetit, VPP dhe VPN në përcaktimin e lokalizimit të tumorit në të gjithë segmentet e rektumit dhe kolonit gjatë kolonoskopisë.

Tabela 3.3. Vlera e kolonoskopisë në përcaktimin e lokalizimit të tumorit

Lokalizimi	Rektum	Rekto-sigmoidien	Sigëm	Descendens	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatiche	Ascendens	Cekum
Accuracy	90.46	90.04	94.19	98.34	99.17	98.76	97.10	96.27	99.59
Sensitivitet	92.04	72.22	82.35	77.78	100	100	70	62.50	100
Specificitet	89.06	93.17	96.14	99.14	99.16	98.73	98.27	98.67	99.56
VPP	88.14	65	77.78	77.78	66.67	57.14	63.64	76.92	93.75
VPN	92.68	95.02	97.07	99.14	100	100	98.70	97.37	100

Përputhshmëria midis kolonoskopisë dhe ndërhyrjes kirurgjikale si kriter i të vërtetës në përcaktimin e lokalizimit të tumorit është shumë e mirë (substantial agreement), koeficienti kappa 0.709 (95% CI: 0.639-0.778), $p=0.001$ (tabela 3.4).

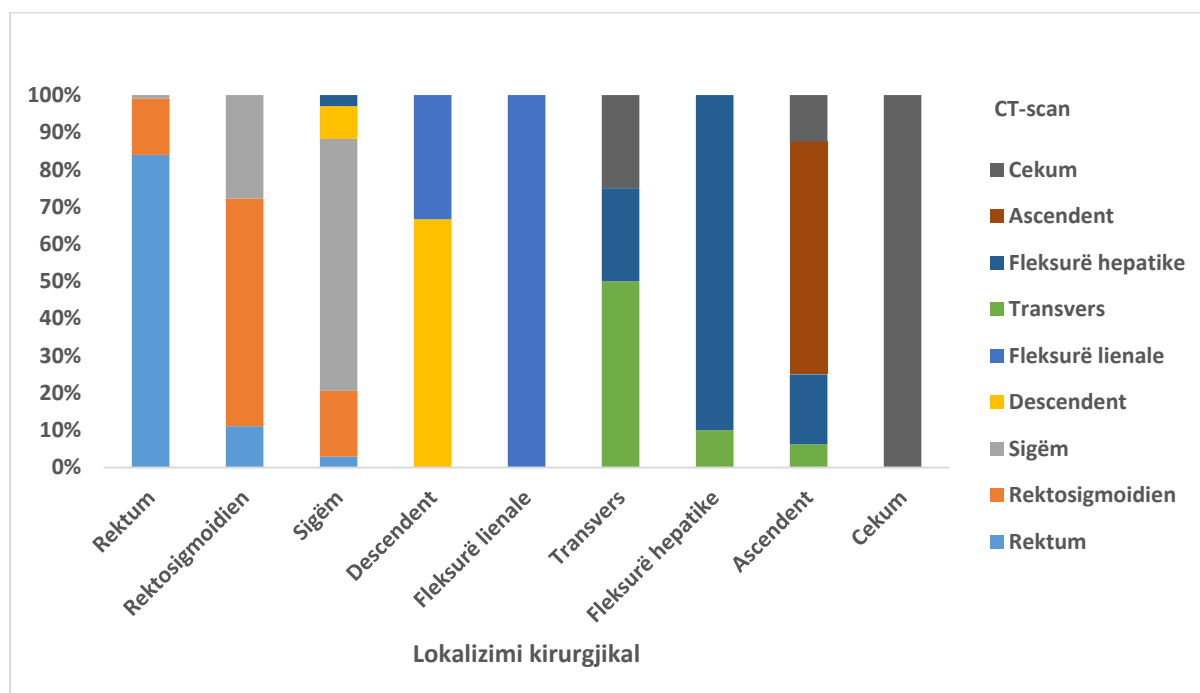
Tabela 3.4. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me lokalizimin

	K_w (95% CI)	Vlera e P
Kolonoskopi vs Operacion	0.709 (0. 639-0.778)	0.001

Në tabelën 3.5, paraqitet përcaktimi i lokalizimit të tumorit nga CT-Scan krahasuar me atë gjatë kirurgjisë. Midis dy metodave ka përputhshmëri në 185/240 (77.1%) dhe mospërputhje në 55/240 (22.9%) të rasteve. Edhe në CT-scan sikundërse gjatë kolonoskopisë numri më i lartë i rasteve që nuk përputhen lokalizohen kryesisht në rektum, regjionin rektosigmoidien e sigëm 39/55 (71%) ose 39/240 (16.3%). Në 50/55 (90.9%) ose 50/240 (20.8%) raste pasaktësia ka qenë me vetëm 1 segment, ndërsa në 5 rastet e tjera kjo pasaktësi ka qenë me 2 (3 raste), 3 (1 rast) dhe 4 (1 rast) segmente. Në kolonin e majtë mospërputhja u vu re në 46/55 (83.6%) ose 46/240 (19.1%), ndërsa në kolonin e djathtë 9/55 (16.4%) ose 9/240 (3.8%). Këto të dhëna paraqiten dhe me anë të grafikut 3.3.

Tabela 3.5 Krahasimi i lokalizimit me CT-Scan me atë kirurgjikal

CT-Scan	Kirurgji									Total
	Rektum	Rekto sigmoidien	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum	
Rektum	94	4	1	0	0	0	0	0	0	99
Rekto-sigmoidien	17	22	6	0	0	0	0	0	0	45
Sigëm	1	10	23	0	0	0	0	0	0	34
Descendent	0	0	3	6	0	0	0	0	0	9
Fleksurë lienale	0	0	0	3	4	0	0	0	0	7
Transvers	0	0	0	0	0	2	1	1	0	4
Fleksurë hepatike	0	0	1	0	0	1	9	3	0	14
Ascendent	0	0	0	0	0	0	0	10	0	10
Cekum	0	0	0	0	0	1	0	2	15	18
Total	112	36	34	9	4	4	10	16	15	240

**Grafiku 3.3.** Shpërndarja e lokalizimit të CT-Scan në atë intraoperator.

Në tabelën 3.6, paraqitet vlerësimi i accuracy, sensitivitetit, specificitetit, VPP dhe VPN në përcaktimin e lokalizimit të tumorit në të gjithë segmentet e kolonit gjatë CT-Scan.

Tabela 3.6. Vlera e CT-scan në përcaktimin e lokalizimit të tumorit

Lokalizimi	Rektum	Rektosigmoidien	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum
Accuracy	90.46%	84.65%	90.87 %	97.51%	98.76%	98.34%	97.51%	97.51%	98.75%
Sensitivitet	83.93%	61.11%	67.65 %	66.67%	100%	50%	90%	62.50%	100%
Specificitet	96.12%	94.69%	88.78%	98.71%	98.73%	99.16%	97.84%	100%	98.67%
VPP	94.95%	48.89%	67.65%	66.67%	57.14%	50 %	64.29%	100%	83.33%
VPN	87.32%	92.86%	94.69%	98.71%	100%	99.16 %	99.56%	97.40%	100%

Përputhshmëria midis CT-scan dhe kirurgjisë në përcaktimin e lokalizimit të tumorit ishte shumë e mirë (substantial agreement); Koeficienti kappa rezultoi 0.693 (95%CI: 0.624-0.761) dhe $p=0.001$ (tabela 3.7).

Tabela 3.7. Vlera e koeficientit kappa (Kw) në lidhje me lokalizimin

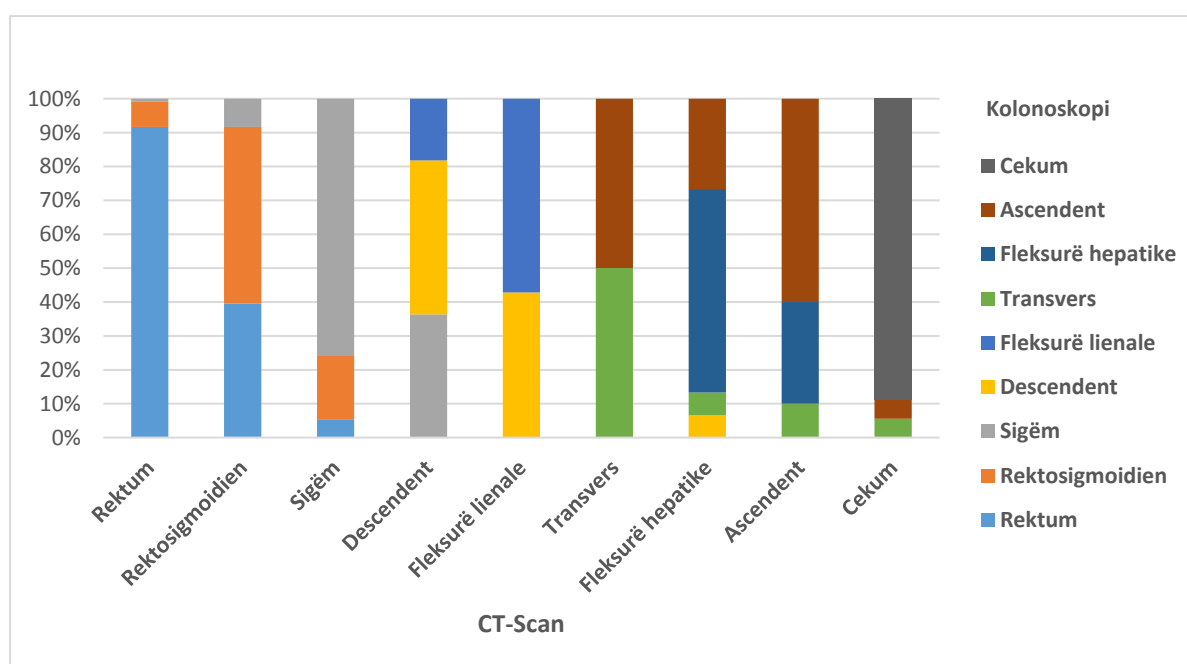
	Kw (95% CI)	Vlera e P
CT-Scan vs Operacion	0.693 (0.624-0.761)	0.001

Në tabelën 3.8, paraqitet krahasimi i lokalizimit të tumorit midis kolonoskopisë dhe CT-Scan. Këto metoda përputhen në 194/258 (75.2%), ndërsa nuk përputhen në 64/258 (24.8%) të rasteve. Vihen re mospërputhje kryesisht në rektum, në regjionin rektosigmoidien dhe në sigëm por edhe në segmentet e tjera të kolonit, gjë që është paraqitur edhe me anë të grafikut 3.4.

Tabela 3.8. Krahasimi i lokalizimit midis kolonoskopisë dhe CT-Scan

CT-Scan

Kolonoskopi	Rektum	Rekto sigmoidien	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatiche	Ascendent	Cekum	Total
Rektum	99	19	2	0	0	0	0	0	0	120
Rekto sigmoidien	8	25	7	0	0	0	0	0	0	40
Sigëm	1	4	28	4	0	0	0	0	0	37
Descendent	0	0	0	5	3	0	1	0	0	9
Fleksurë lienale	0	0	0	2	4	0	0	0	0	6
Transvers	0	0	0	0	0	2	1	1	1	5
Fleksurë hepatiche	0	0	0	0	0	0	9	3	0	12
Ascendent	0	0	0	0	0	2	4	6	1	13
Cekum	0	0	0	0	0	0	0	0	16	16
Total	108	48	37	11	7	4	15	10	18	258



Grafiku 3.4. Shpërndarja e lokalizimit kolonoskopik në atë skanerik.

Pavarësisht numrit relativisht më të lartë të diskordancave, përputhshmëria midis kolonoskopisë dhe CT-scan në përcaktimin e lokalizimit të tumorit ishte sërisht shumë e mirë (substantial agreement), koeficienti kappa rezultoi 0.667 (95% CI: 0.598-0.735) dhe $p=0.001$ (tabela 3.9).

Tabela 3. 9. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me lokalizimin

	K_w (95% CI)	Vlera e P
Kolonoskopi vs CT-scan	0.667 (0.598- 0.735)	0.001

Për më tepër, nga 36 rastet me diskordanca në kolonoskopi, CT-Scan ka përcaktuar saktë lokalizimin e 20 prej tyre, pra të 55.5% të rasteve. Në tabelën 3.10 këto të dhëna jepen të detajuara për çdo segment të kolonit.

Tabela 3.10. Korigjimi i lokalizimeve kolonoskopike nga CT-Scan

LOKALIZIMI NË KOLONOSKOPI NUMRI		RASTE TË KORRIGJUARA NË CT-SCAN (%)	LOKALIZIMI I SAKTË KIRURGJI NUMRI	
Rektum	8	5 (62.5)*	Rektosigmoidien	6
			Sigëm	2
Rektosigmoidien	11	6 (54.5)	Rektum	8
			Sigëm	3
Sigëm	5	1 (20)	Rektum	1
			Rektosigmoidien	4
Kolon descendent	1	0	Sigëm	1
Fleksurë lienale	2	2 (100)	Kolon descendent	2
Kolon transvers	1	1 (100)	Kolon ascendent	1
Fleksurë hepatike	4	3 (75)	Kolon ascendent	4
Kolon ascendent	3	2 (66.6)	Fleksurë hepatike	3
Cekum	1	0	Kolon ascendent	1
Totali	36	20 (55.5)		

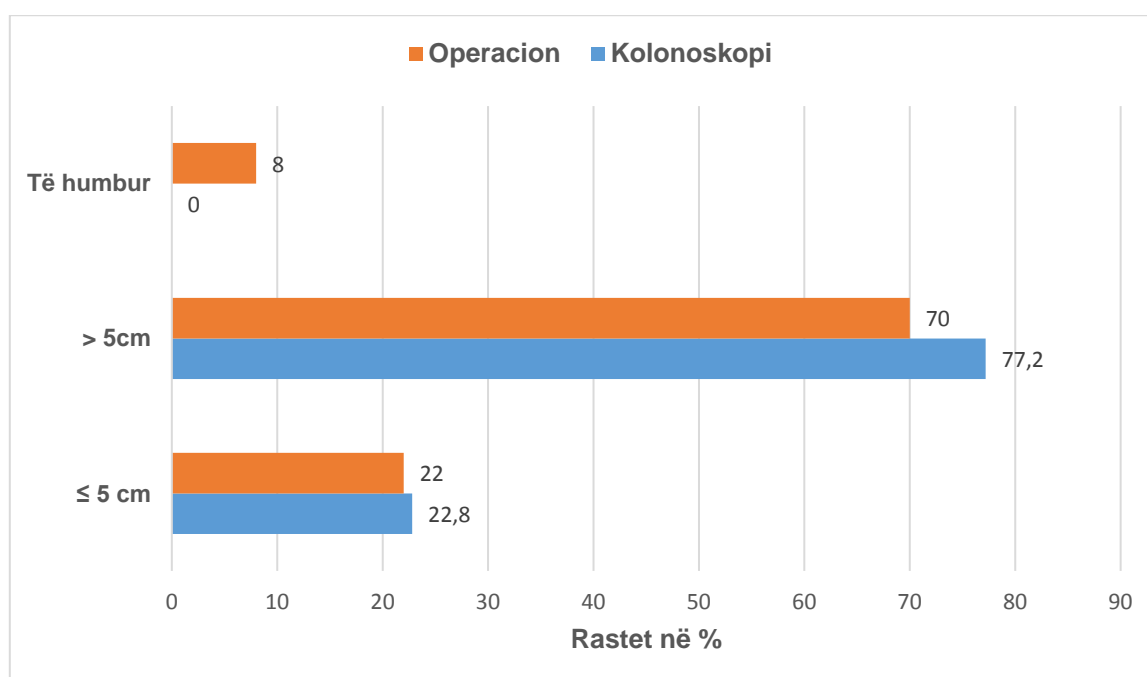
* Përqindja sipas rreshtave.

Vlera e kolonoskopisë në përcaktimin e distancës nga margo anale

Në tabelën 3.11, paraqitet vlerësimi kolonoskopik dhe ai kirurgjikal i largësisë së tumorit nga margo anale, ku kufiri është marrë distanca 5cm. Shumica e rasteve në të dy metodat e vlerësimit i takojnë grupit > 5cm. E njëjta gjë është paraqitur edhe me anë të grafikut 3.5.

Tabela 3.11. Vlerësimi i distancës nga margo anale të tumorit të rektumit në kolonoskopi dhe operacion

Distanca nga margo anale	Mënyra e vlerësimit	
	Kolonoskopi (%)	Intraoperator (%)
≤ 5 cm	28 (22.8)	27 (22)
> 5 cm	95 (77.2)	86 (70)
Të humbur	0	10 (8)
Totali	123 (100)	123 (100)



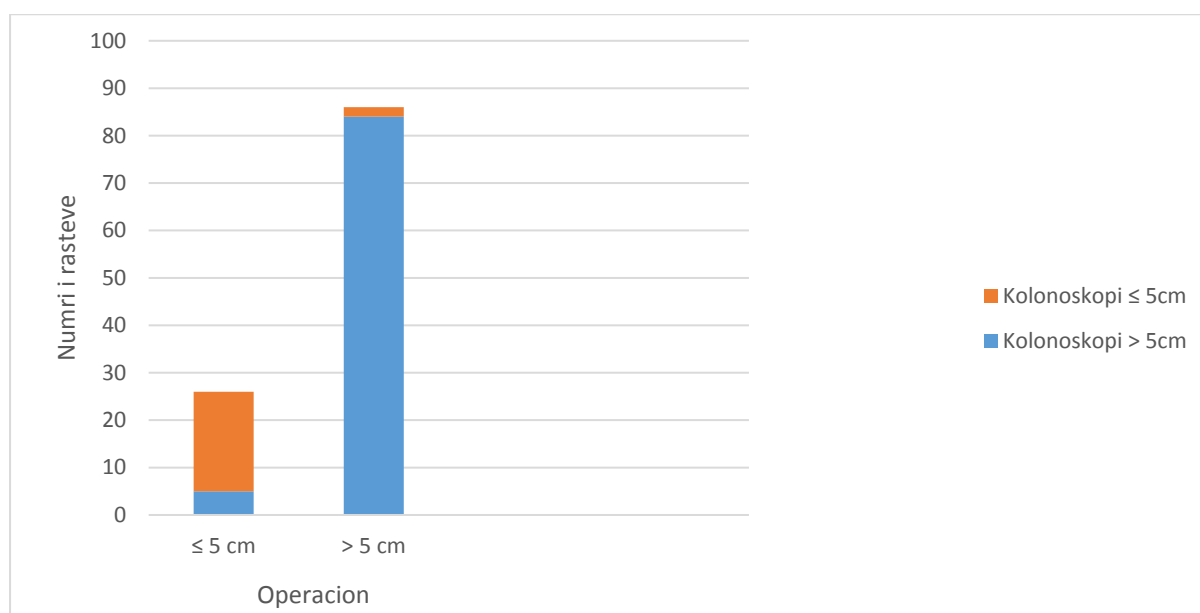
Grafiku 3.5. Vlerësimi i distancës nga margo anale të tumorit të rektumit në kolonoskopi dhe operacion.

Në tabelën 3.12, është paraqitur krahasimi i vlerësimit të distancës nga margo anale i kolonoskopisë më kirurgjinë. Këto dy metoda përputhen në 105/112 raste (93.8%) dhe

mospërputhen në 7/112 (6.2%) të rasteve; të dhëna të cilat janë paraqitur gjithashtu me anë të grafikut 3.6. Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) në përcaktimin e saktë të distancës nga margo anale nëpërmjet kolonoskopisë, u përlogarit 93.8%; sensitiviteti 91.3% (95% CI: 86.7-95.3%) dhe specificiteti 94.4% (95% CI: 90.1-98.3%). Përputhshmëria midis kolonoskopisë dhe kirurgjisë është thujse perfekte (almost perfect); koeficienti kappa 0.817 (95% CI: 0.694-0.922), $p < 0.001$.

Tabela 3.12. Krahasimi i distancës nga margo anale për tumoret e rektumit midis kolonoskopisë dhe kirurgjisë

Kolonoskopi	Operacioni		Totali
	≤ 5 cm	> 5 cm	
≤ 5cm	21	2	23
> 5 cm	5	84	89
Totali	27	26	112



Grafiku 3.6. Shpërndarja e distancës nga margo anale të kolonoskopisë në atë të operacionit.

4. STADIFIKIMI PRE, INTRA DHE POSTOPERATOR SIPAS TNM

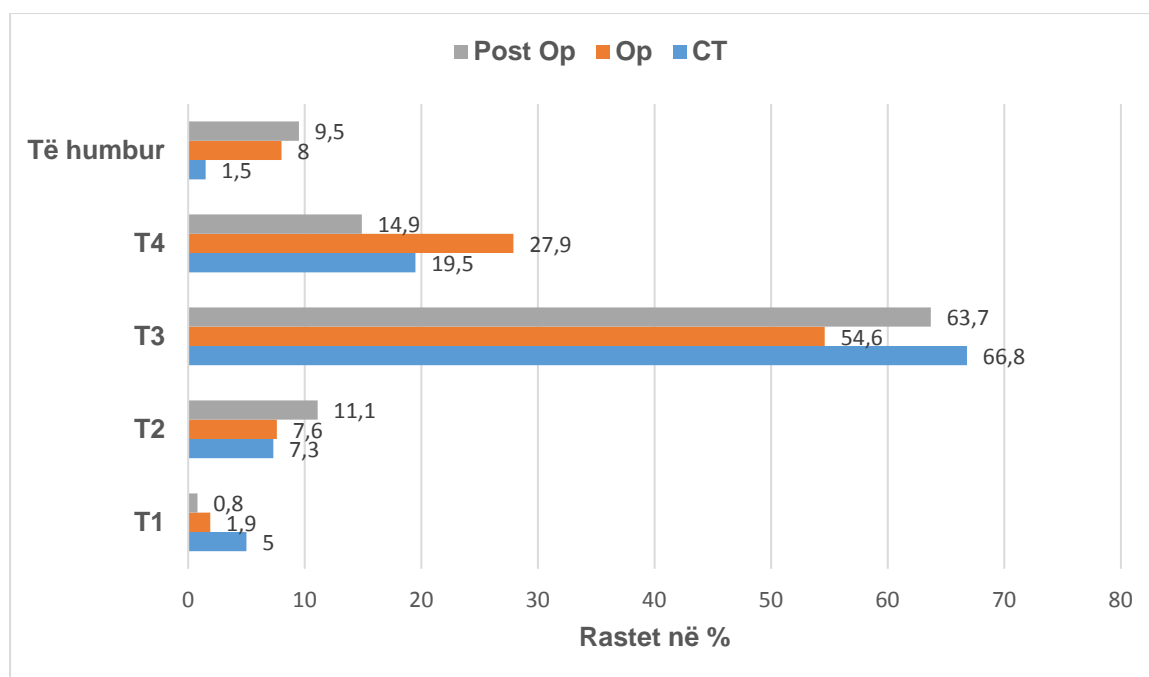
Synimi bazë i studimit tonë është vlerësimi i stadifikimit klinik/preoperator të CRC (i bazuar kryesisht mbi atë imazherik); vlerësimi intraoperator (i bazuar mbi gjykimin e kirurgut) dhe ballafaqimi i këtyre të dhënave me njëra tjetrën dhe me rezultatet e vlerësimeve morfologjike postoperatore.

Krahasimi i Stadi T Pre, Intra dhe Postoperator

Në tabelën 4.1 paraqitet vlerësimi i stadi T me anë të të tre procedurave, CT-scan, gjatë operacionit si dhe me anë të studimit histopatologjik të pjesës së rezekuar, që është edhe ekzaminimi i zgjedhur. Stadi i diagnostikuar më shpesh në të tre metodat është ai T3, gjë që flet për një diagnostikim të CRC në stad të avancuar. Vërejmë që stadi T1 është konstatuar më shpesh në CT-Scan (5%) krahasuar me ndërhyrjen kirurgjikale (1.9%) dhe anatominë patologjike (0.8%). Në lidhje me T2 shihet që haset thuajse në të njëjtat vlera në CT-Scan (7.3%) dhe gjatë ndërhyrjes kirurgjikale (7.6%), e shumë më shpesh pas vlerësimit histopatologjik postoperator (11.1%). Stadi T3 ishte më i shpeshtë në CT-Scan dhe anatomi patologjike (66.8%, 63.7% përkatësisht) krahasuar me vlerësimin gjatë interventit (54.6%). Ndërsa në lidhje me T4, incidenca më e lartë u has gjatë ndërhyrjes kirurgjikale (27.9%), e pasuar nga imazheria e vlerësimi postoperator (19.5%, 14.9% përkatësisht) E njëjta gjë është paraqitur edhe vizualisht me anë të grafikut 4.1.

Tabela 4.1. Stadi T në CT-scan, intraoperator dhe postoperator

Stadi T	Mënyra e vlerësimit		
	CT-Scan (%)	Intraoperator (%)	Postoperator (%)
T1	13 (5)	5 (1.9)	2 (0.8)
T2	19 (7.3)	20 (7.6)	29 (11.1)
T3	175 (66.8)	143 (54.6)	167 (63.7)
T4	51 (19.5)	73 (27.9)	39 (14.9)
Totali	258 (98.5)	241 (92)	237 (90.5)
Të humbur	4 (1.5)	21 (8)	25 (9.5)
Totali	262 (100)	262 (100)	262 (100)



Grafiku 4.1. Stadi T në CT-scan, intraoperator dhe postoperator.

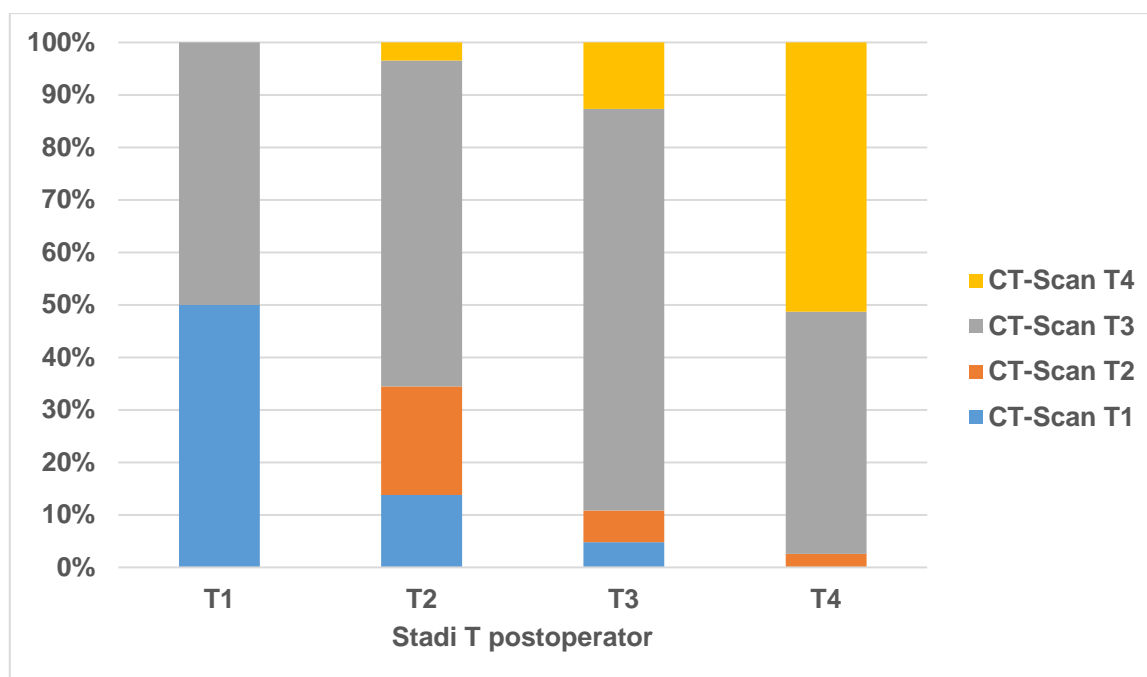
Në vazhdim, stadin T të vlerësuar në CT-scan, si edhe gjatë ndërhyrjes operate, e kemi krahasuar me stadin T të përcaktuar nga ekzaminimi histopatologjik i pjesës së rezekuar gjatë ndërhyrjes kirurgjikale, gjë që konsiderohet si standarti i artë. Parametrat e përdorur për këto krahasime janë: saktësia (accuracy), sensitiviteti, specifiteti, VPP dhe VPN.

Gjatë krahasimit të CT-së me pjesën postoperatore (tabela 4.2) u konstatua që vlerësimi i stadi T përputhej në 65.3% (154/236) të rasteve dhe nuk përputhej në 34.7% (82/236) të rasteve. Në 17.37% (41/236) të rasteve kemi mbivlerësim dhe po në të njëjtën përqindje (17.37%, 41/236) kemi nënvlerësim të këtij stadi. Përsa i përket T1, kemi mbivlerësim në 1/2 raste (50%). Në T2 kemi mbivlerësim në 19/29 (65.5%) dhe nënvlerësim në 4/29 (13.8%) raste, ndërsa në T3 kemi mbivlerësim në 21/166 (12.7%) dhe nënvlerësim në 18/166 (10.9%) të rasteve. Së fundi, T4 është nënvlerësuar në 19/39 (48.7%) të rasteve.

Tabela 4.2. Krahasimi i stadifikimit T midis CT dhe Anatomisë Patologjike

CT-Scan	Anatomia Patologjike				Totali
	T1	T2	T3	T4	
T1	1	4	8	0	13
T2	0	6	10	1	17
T3	1	18	127	18	164
T4	0	1	21	20	42
Totali	2	29	166	39	236

Në grafikun 4.2, paraqitet si është shpërndarë stadi T i vlerësuar me CT-Scan në vlerësimin postoperator që i është bërë këtij stadi.



Gafiku 4.2. Shpërndarja e stadi T në CT, në stadin T të pjesës postoperatore.

Në tabelën 4.3, pasqyrohet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, specificiteti, VPP si dhe VPN së CT-scan në përcaktim e saktë të stadi T. Nisur nga këto parametra mund të themi që CT-Scan është disi më i saktë në përcaktimin e drejtë të stadi T3 dhe T4 në raport me T2 e sidomos T1.

Tabela 4.3. Vlera e CT-Scan në vlerësimin e stadi T

Vlerësimi i T	T1	T2	T3	T4
Accuracy	94.49%	85.59%	67.80%	82.63%
Sensitiviteti	50%	20.69%	76.51%	51.28%
Specificiteti	94.87%	94.69%	47.14%	88.83%
VPP	7.69%	35.29%	77.44%	47.62%
VPN	99.55%	89.49%	45.83%	90.21%

Përputhshmëria midis CT dhe pjesës postoperatore ishte e kënaqshme (fair agreement) koeficienti kappa 0.265 (95% CI: 0.207-0.322) dhe $p=0.001$ (tabela 4.4).

Tabela 4.4. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin T

	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT-Scan vs Postop	0.265 (0.207-0.322)	0.001

Në tabelën 4.5 paraqitet krahasimi i stadi T të grupuar në të hershëm (T1+T2) dhe të avancuar (T3+T4) midis CT-scan dhe anatomisë patologjike. Ky grupim është përcaktuar saktë në 197/236 (83.5%) të të sëmurëve. Nënvlërësimi është bërë në 19/236 (8.1%) të sëmurë, kurse mbivlërësimi në 20/236 (8.5%) raste. Pra, saktësia e përgjithshme (overall accuracy) ishte 83.5%, ndërsa parametrat e tjerë si vijon: sensitiviteti 90.7% (95% CI: 85.9-94.3), specificiteti 35.5% (95% CI: 19.2-54.6), VPP 90.3% (95% CI: 87.7-92.4) dhe VPN 36.7% (95% CI: 23.4-52.3).

Tabela 4.5. Krahasimi i stadi T të hershëm dhe atij të vonshëm midis CT-scan dhe anatomisë patologjike

Anatomia Patologjike			
CT-Scan	T3+T4	T1+T2	Totali
T3+T4	186	20	206
T1+T2	19	11	30
Totali	205	31	236

Pavarësisht se pas grupimit në stadi T të hershme dhe të avancuara u përcaktuan saktë një numër më i madh rastesh, përputhshmëria midis CT dhe pjesës postoperatore është thajse e njëjtë me përcaktimin e stadi T të pagrupuar, koeficienti kappa: 0.266 (95% CI: 0.211-0.309) dhe $p=0.001$ (tabela 4.6). Kjo vlerë konsiderohet e kënaqshme (fair agreement).

Tabela 4.6. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin T të grupuar

	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT-Scan vs Postop	0.266 (0.211 -0.309)	0.001

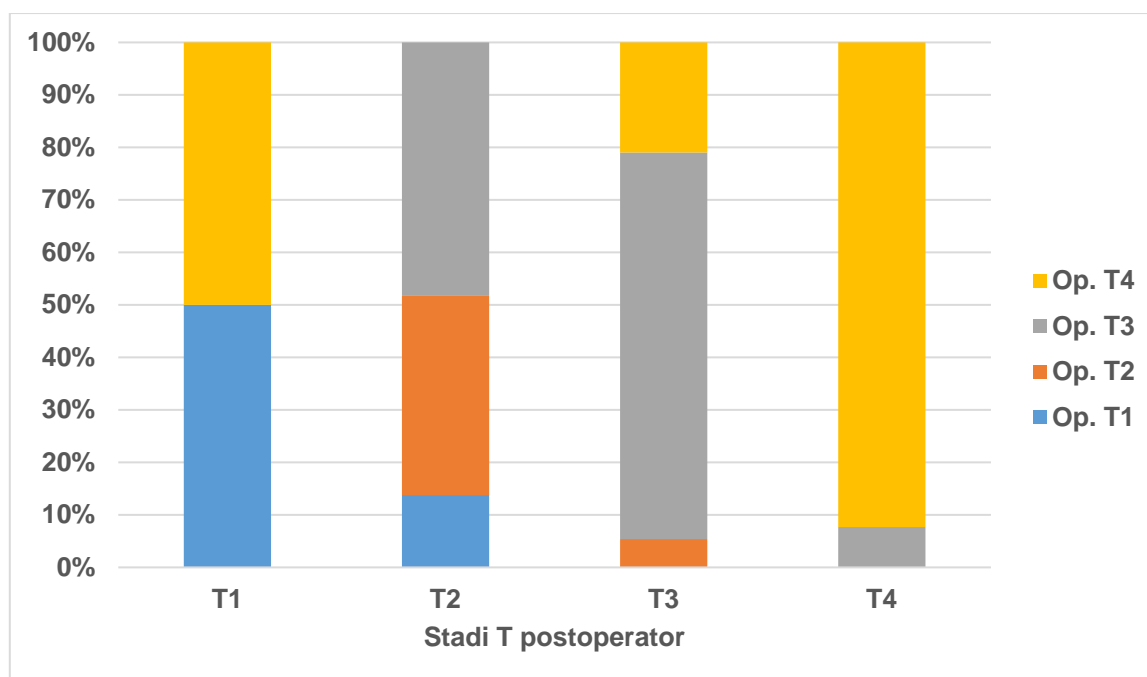
Krahasimi i Stadit T midis Ndërhyrjes Kirurgjikale dhe Anatomisë Patologjike

Në tabelën 4.7, pasqyrohet krahasimi i vlerësimit të stadit T gjatë dhe pas operacionit. Vihet re që ky stad është përcaktuar saktë në 171/237 (72.2%) dhe jo saktë 66/237 (27.8%) të rasteve. Në 16/237 (6.75%) të rasteve ky stad u mbivlerësua dhe u nënvlerësua në 50/237 (21.09%) të rasteve. Kur krahasuam nëndarjet e stadit T, vumë re që stadi T1 u mbivlerësua në 1/2 (50%), të rasteve; stadi T2 u mbivlerësua në 14/29 (48.27%) të rasteve dhe u nënvlerësua në 4/29 (13.79%) të rasteve; T3 u nënvlerësua në 9/167 (5.38%) dhe mbivlerësua në 35/167 (20.95%) të rasteve, ndërsa T4 u nënvlerësua në 3/39 (7.69%) të rasteve.

Tabela 4.7. Krahasimi i stadit T midis operacionit dhe pjesës postoperatore

Anatomia Patologjike					
Operacion	T1	T2	T3	T4	Totali
T1	1	4	0	0	5
T2	0	11	9	0	20
T3	0	14	123	3	140
T4	1	0	35	36	72
Totali	2	29	167	39	237

Në grafikun 4.3 shihet edhe më qartë se si janë të shpërndara stadet T të vlerësuar gjatë ndërhyrjes kirurgjikale në stadet T të gjetura në pjesën postoperatore.



Gafiku 4.3. Shpërndarja e stadi T intraoperator, në T e pjesës postoperatore.

Në tabelën 4.8, pasqyrohet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit, VPP dhe VPN të kirurgut gjatë ndërhyrjes kirurgjikale për secilën nëndarje të stadi T. Vlerat e larta të accuracy për T1 fatkeqësisht nuk mund të përgjithësohen për shkak të numrit të vogël të rasteve. Edhe gjatë operacionit mund të themi që përgjithësisht vlerësimi T3 dhe T4 ka qenë më i saktë se ai i T1 e T2.

Tabela 4.8. Vlera e operacionit në përcaktimin e stadi T

Vlerësimi i T	T1	T2	T3	T4
Accuracy	97.89%	88.61%	74.26%	83.54%
Sensitiviteti	50%	37.93%	73.65%	92.31%
Specificiteti	98.3%	95.67%	75.71%	81.82%
VPP	20%	55%	87.86%	50%
VPN	99.56%	91.70%	54.64%	98.18%

Përputhshmëria midis ndërhyrjes kirurgjikale dhe pjesës postoperatore ishte e moderuar (moderate agreement), më e lartë se ajo midis CT-Scan dhe anatomisë patologjike. Koeficienti kappa rezultoi 0.468 (95% CI: 0.416-0.520) dhe $p=0.001$ (tabela 4.9).

Tabela 4.9. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin T

	K_w (95%CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.468 (0.416-0.520)	0.001

Në tabelën 4.10 paraqitet krahasimi i stadi T të grupuar në të lokalizuar (T1+T2) dhe të avancuar (T3+T4), midis operacionit dhe pjesës postoperatore. Ky stad i grupuar u përcaktua saktë gjatë interventit në 213/237 (89.9%) raste; u mbivlerësua në 15/237 (6.3%) dhe u nënvlerësua në 9/237 (3.8%) raste. Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) është 89.9%. Sensitiviteti, specificiteti, VPP dhe VPN janë përkatësisht 95.6% (95%CI: 91.9-97.9), 51.6% (95%CI: 33.1-69.9), 92.9% (95%CI: 90.1-94.9) dhe 64% (95%CI: 16.3-78.6).

Tabela 4.10. Krahasimi i përcaktimit të stadi T të hershëm e të vonshëm midis operacionit dhe pjesës postoperatore

Anatomia Patologjike			
Operacioni	T3+T4	T1+T2	Totali
T3+T4	197	15	212
T1+T2	9	16	25
Totali	206	31	237

Përputhshmëria midis dy metodave është e më e mirë se për stadin T jo të grupuar por mbetet sërisht e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.514 (95%CI: 0.345-0.683), $p=0.001$ (tabela 4.11).

Tabela 4.11. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin T të grupuar

	K_w (95%CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.514 (0.345- 0.683)	0.001

Në tabelën 4.12 paraqiten në mënyrë të përmbledhur parametrat që kemi përdorur për të vlerësuar stadin T të hershëm dhe të vonshëm nga CT-Scan dhe kirurgjia. Duke u bazuar në këto të dhëna vlerësimi i këtij stadi nga mjeku kirurg është më i mirë se ai preoperator me anë të CT-scan.

Tabela 4.12. Krahasimi i vlerave të CT-Scan dhe operacionit në përcaktimin e stadi T të hershëm e të vonshëm

	Accuracy	Sensitiviteti	Specificiteti	VPP	VPN
CT-Scan	83.5%	90.7%	35.5%	90.3%	36.7%
Operacion	89.9%	95.6%	51.6%	92.9%	64%

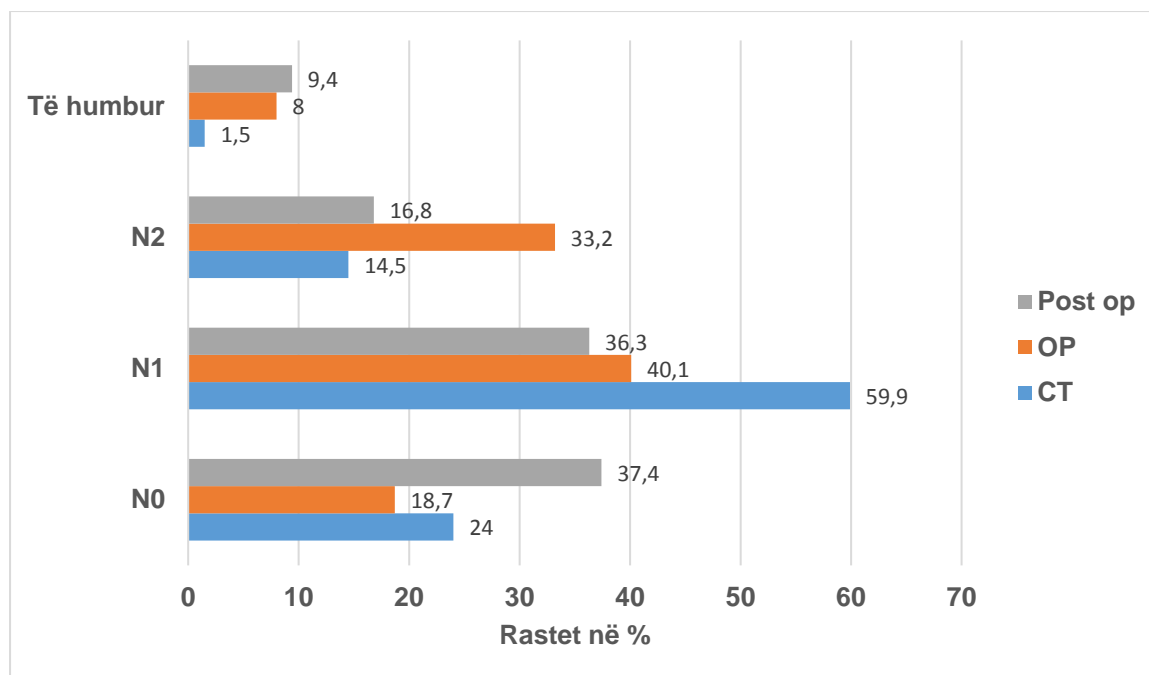
Ndërsa, kur krahasojmë vlerësimin e stadi T të grupuar midis CT-scan dhe ndërhyrjes kirurgjikale, vërejmë që këto dy metoda përputhen në 202/240 (84.2%) të rasteve. Përputhshmëria midis tyre ishte e kënaqshme (fair agreement), koeficienti kappa rezultoi 0.233 (95%CI: 0.061-0.404), $p=0.001$.

Krahasimi i Stadi N midis CT-Scan, Operacionit dhe Anatomisë Patologjike

Në tabelën 4.13 paraqitet vlerësimi i stadi N në të tre metodat e vlerësimit, CT-Scan, ndërhyrje kirurgjikale dhe anatomi patologjike. Stadi i diagnostikuar më shpesh me anë të të tre metodave është N1, tregues i diagnostikimit në stad të avancuar të CRC. N0 është vëne re më shpesh në pjesën postoperatore (37.4%) se sa në CT-Scan (24%) dhe gjatë operacionit (18.7%). N1 vihet re më shpesh në CT-Scan (59.9%) se sa në operacion (40.1%) e në ekzaminimin anatomopatologjik postoperator (36.3%). N2 diagnostikohet gati dy herë më shumë gjatë interventit (33%) krahasuar me CT-scan (15%) dhe ekzaminimin histopatologjik postoperator (17%). E njëjta gjë është paraqitur dhe në grafikun 4.4.

Tabela 4.13. Stadi N në CT, intraoperator dhe postoperator

Stadi N	Mënyra e vlerësimit		
	CT-Scan (%)	Intraoperator (%)	Postoperator (%)
N0	63 (24)	49 (18.7)	98 (37.4)
N1	157 (59.9)	105 (40.1)	95 (36.3)
N2	38 (14.5)	87 (33.2)	44 (16.8)
Totali	258 (98.5)	241 (92)	237 (90.5)
Të humbur	4 (1.5)	21 (8)	25 (9.5)
Totali	262 (100)	262 (100)	262 (100)



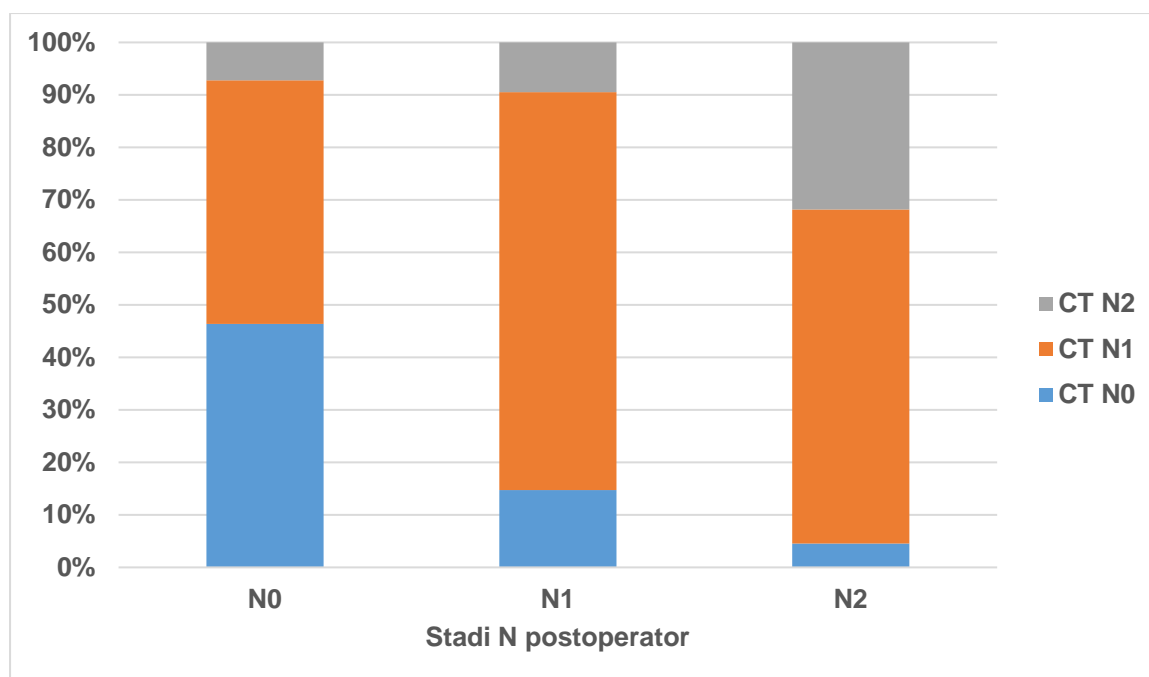
Grafiku 4.4. Stadi N në CT-Scan, intraoperator dhe postoperator.

Krahasimi i Stadi N midis CT-Scan dhe pjesës Postoperatore

Gjatë krahasimit të CT-së me anatominë patologjike (tabela 4.14), vërehet që stadi N është përcaktuar saktë në 131/236 të rasteve (55.5%). Ky stad u mbivlerësua në 61/236 të rasteve (25.9 %) dhe u nënvlerësua në 44/236 të rasteve (18.6%). Duke studiuar nëndarjet e stadi N, konstatojmë që kemi mbivlerësim në 52/97 të rasteve (53.6%) të N0, mbivlerësim 9/95 të rasteve (9.5%) dhe nënvlerësim 14/95 të rasteve (14.7%) të N1 si dhe nënvlerësim të 30/44 të rasteve (68.2%) të N2. Kjo shpërndarje paraqitet edhe me anë të grafikut 4.5.

Tabela 4.14. Krahasimi i stadifikimit të N midis CT-Scan dhe Anatomisë Patologjike

CT-Scan	Anatomia Patologjike			Totali
	N0	N1	N2	
N0	45	14	2	61
N1	45	72	28	145
N2	7	9	14	30
Totali	97	95	44	236



Grafiku 4.5. Shpërndarja e N në CT në N e pjesës postoperatore.

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e CT në lidhje me N rezultoi 55.5%. Kjo vlerë është më e ulët se ajo e përlogaritur për stadin T (65.3%). Në tabelën 4.15 paraqitet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit dhe VPP dhe VPN të CT për secilën nëndarje të stadi N.

Tabela 4.15. Vlera e CT në përcaktimin e stadi N

Vlerësimi i N	N0	N1	N2
Accuracy	71.19%	59.32%	80.51%
Sensitiviteti	46.39%	75.79%	31.82%
Specificiteti	88.49%	48.23%	91.67%
VPP	73.77%	49.66%	46.67%
VPN	70.28%	74.72%	85.43%

Përputhshmëria midis CT dhe pjesës postoperatore (tabela 4.16) është e kënaqshme (fair agreement); koeficienti kappa 0.286 (95% CI: 0.237-0.334), $p=0.001$.

Tabela 4.16. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin N

	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT vs Postop	0.286 (0.237-0.334)	0.001

Në tabelën 4.17 paraqitet krahasimi i stadi N të grupuar në N+ (N1+N2) dhe N- (N0) midis CT-scan dhe pjesës postoperative të rezekuar. Ky grupim është përcaktuar saktë në 168/236 (71.2%) të të sëmurëve. Nënvlërësimi është bërë në 16/236 (6.8%) të sëmurë, kurse 52/236 (22%) raste janë mbivlerësuar. Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) u vlerësua me 71.2%, sensitiviteti 88.5% (95%CI: 82.0-93.3), specifikiteti 46.4% (95%CI: 36.2-56.8), VPP 70.29% (95%CI: 66.1-74.2) dhe VPN 73.77.67% (95%CI: 62.9-82.4).

Tabela 4.17. Krahasimi i stadi N+ dhe N- midis CT-scan dhe anatomisë patologjike

CT-Scan	Anatomia Patologjike		Totali
	N+	N-	
N+	123	52	175
N-	16	45	61
Totali	139	97	236

Përputhshmëria midis CT dhe pjesës postoperative ishte pak më e lartë se për stadin N të pagrupuar por sërisht mbetet në kategorinë e kënaqshme (fair agreement) koeficienti kappa 0.370 (95% CI: 0.275-0.433) dhe $p=0.001$ (tabela 4.18).

Tabela 4.18. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin N të grupuar

	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT vs Postop	0.370 (0.275-0.433)	0.001

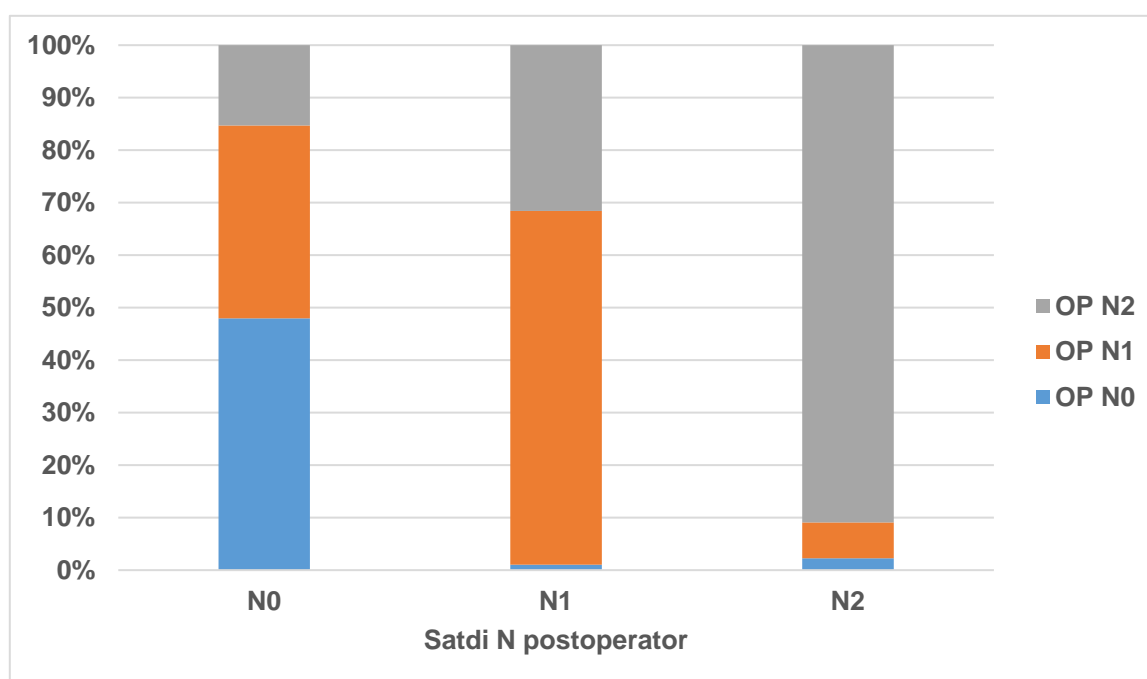
Krahasimi i Stadi N midis Ndërhyrjes Kirurgjikale dhe Anatomisë Patologjike

Tabela 4.19, paraqet krahasimin e përcaktimit të stadi N gjatë ndërhyrjes operatore me atë të vlerësimit histopatologjik postoperator. Stadi N është vlerësuar saktë në 151/237 të rasteve (63.71%). Ky stad u nënvlerësua në 5/237 të rasteve (2.1%) dhe mbivlerësua në 81/237 të rasteve (34.17%). Përsa u përket nëndarjeve të stadi N, vumë re që stadi N0 u mbivlerësua në 51/98 të rasteve (52.04%), stadi N1 u mbivlerësua në 30/95 të rasteve (31.6%) dhe u nënvlerësua në 1/95 të rasteve (1.05%), ndërsa N2 u nënvlerësua në 4/44 të rasteve (9.09%).

Shpërndarja e N gjatë ndërhyrjes operatore me ato të gjetura në ekzaminimin histopatologjik paraqitet edhe me anë të grafikut 4.6.

Tabela 4.19. Krahasimi i stadi N midis operacionit dhe anatomisë patologjike

Anatomia Patologjike				
Operacioni	N0	N1	N2	Totali
N0	47	1	1	49
N1	36	64	3	103
N2	15	30	40	85
Totali	98	95	44	237



Grafiku 4.6. Shpërndarja e stadi N në operacion në stadin N të pjesës postoperatore.

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e ndërhyrjes operatore në lidhje me përcaktimin e stadit N rezultoi 63.7%. Në tabelën 4.20 paraqitet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit, VPP dhe VPN për secilën nëndarje të stadit N.

Tabela 4.20. Vlera e operacionit në përcaktimin e stadit N

Vlerësimi i N	N0	N1	N2
Accuracy	77.64%	70.46%	79.32%
Sensitiviteti	47.96%	67.37%	90.91%
Specificiteti	98.56%	72.54%	76.68%
VPP	95.92%	62.14%	47.06%
VPN	72.87%	76.86%	97.36%

Përputhshmëria e ndërhyrjes kirurgjikale me ekzaminimin histopatologjik postoperator është e moderuar (moderate agreement), një kategori më lartë se ajo e CT me pjesën postoperatore. Koeficienti kappa rezultoi 0.461 (95%CI: 0.417-0.506) dhe $p=0.001$ (tabela 4.21).

Tabela 4.21. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin N

	K_w (95%CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.461 (0.417-0.506)	0.001

Në tabelën 4.22 paraqitet krahasimi i stadit N+ dhe N- midis operacionit dhe pjesës postoperatore. Ky stad u përcaktua saktë gjatë interventit në 184/237 (77.6%) raste; u mbivlerësua në 51/237 (21.2%) raste dhe u nënvlerësua në 2/237 (0.8%) raste. Pra, saktësia e përgjithshme (overall accuracy) është 77.6%, sensitiviteti, specificiteti, VPP dhe VPN janë përkatësisht 98.6% (95%CI: 94.9-99.8), 48.0% (95%CI: 37.8-58.3), 72.9% (95%CI: 68.9-76.5) dhe 95.9% (95%CI: 85.4-99.0).

Tabela 4.22. Krahasimi i N+ dhe N- midis operacionit dhe pjesës postoperatore

Operacioni	Anatomia Patologjike		Totali
	N+	N-	
N+	137	51	188
N-	2	47	49
Totali	139	98	237

Përputhshmëria midis dy metodave është pak më e lartë se kur përcaktojmë nënstadet e N, por mbetet sërisht në kategorinë e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.502 (95%CI: 0.470-0.588), $p=0.001$ (tabela 4.23).

Tabela 4.23. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin N të grupuar

	K_w (95%CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.502 (0.470- 0.588)	0.001

Në tabelën e mëposhtme (4.24), janë përmbledhur parametrat me anë të të cilave u vlerësua roli i imazherisë dhe ndërhyrjes kirurgjikale në përcaktimin e saktë të stadi N+ dhe atij N-. Ndërhyrja kirurgjikale paraqitet superiore ndaj CT-Scan në të gjitha parametrat e studiuar për vlerësimin e prezencës së metastazave në limfonoduj.

Tabela 4.24. Vlera e CT-scan dhe operacionit në përcaktimin e stadi N+/N-

	Accuracy	Sensitiviteti	Specificiteti	VPP	VPN
CT-scan	71.2%	88.5%	46.4%	70.29%	73.77%
Operacion	77.6%	98.6%	48.0%	72.87%	95.92%

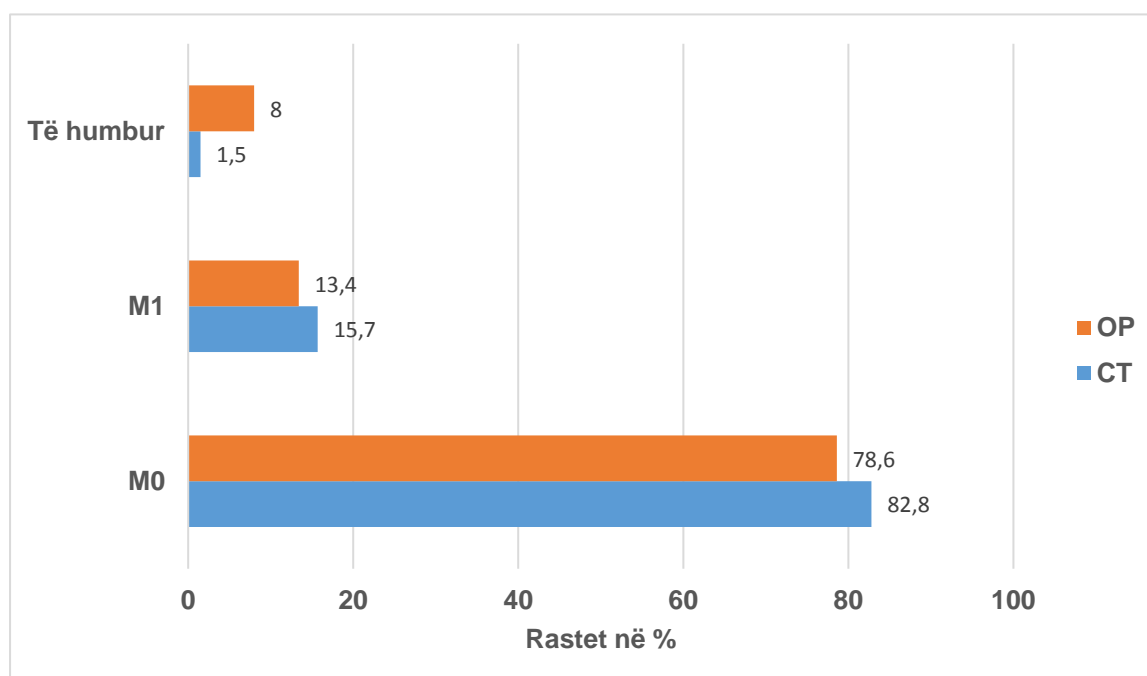
Kur krahasojmë vlerësimin e stadi N të grupuar midis CT-scan dhe ndërhyrjes kirurgjikale, vërejmë që këto dy metoda konkordojnë në 193/240 (80.4%) të rasteve. Përputhshmëria midis tyre ishte e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.444 (95%CI: 0.311-0.577) dhe $p=0.001$.

Krahasimi i Stadi M

Tabela 4.25 paraqet vlerësimin e stadi M në CT-scan dhe gjatë operacionit. Vihet re se qoftë stadi M0 (83% vs 79%), qoftë M1 (16% vs 13%) konstatohen më shpesh në CT-scan sesa gjatë operacionit. E njëjta gjë është paraqitur edhe në grafikun 4.7.

Tabela 4.25. Stadi M në CT-Scan dhe intraoperator

Stadi M	Mënyra e vlerësimit	
	CT-Scan (%)	Intraoperator (%)
M0	217 (82.8)	206 (78.6)
M1	41 (15.7%)	35 (13.4)
Totali	258 (98.5)	241 (92)
Të humbur	4 (1.5)	21 (8)
Totali	262 (100)	262 (100)



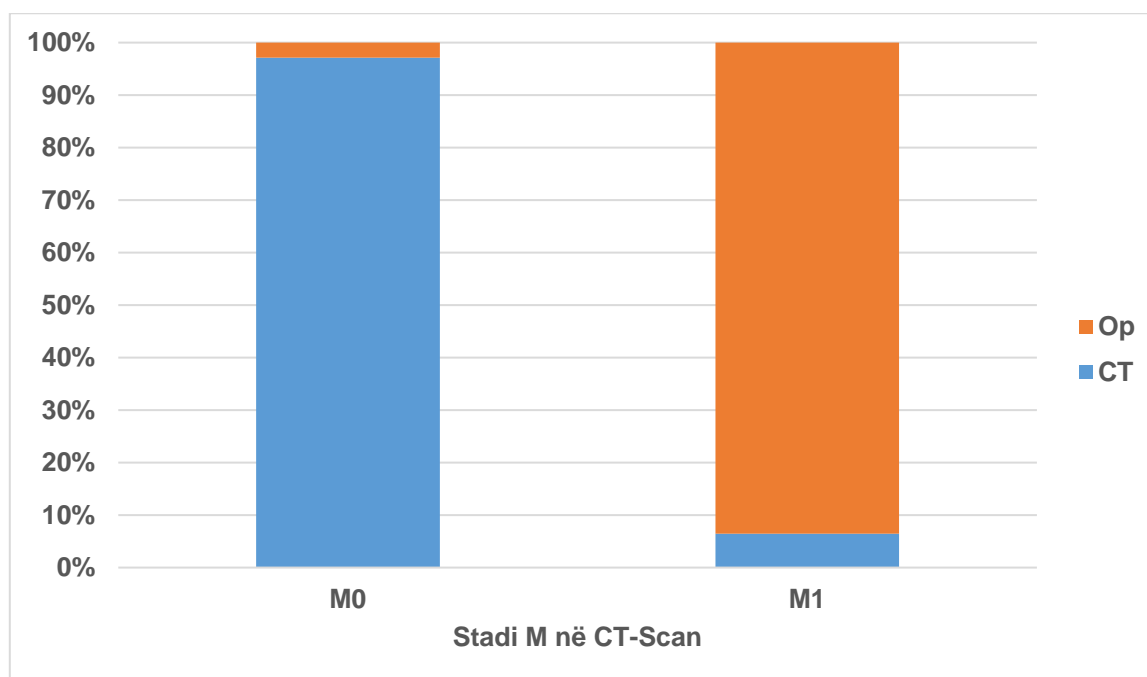
Grafiku 4.7. Stadi M në CT dhe intraoperator.

Ndërkohë, kur krahasojmë ndërhyrjen operatore me CT-në, në lidhje me stadin M (tabela 4.26), vërejmë se stadi M përputhet në 231/240 raste (96.25%). Nga 6 rastet M1 të evidentuara vetëm gjatë operacionit, 5 i atribuohen metave peritoneale dhe 1 asaj hepatiche. 2 rastet të vlerësuara si M0 gjatë interventit vijnë për shkak se lezionet hepatiche të para në CT nuk janë konsideruar lezione metastatike gjatë interventit.

Tabela 4.26. Krahasimi i stadi M midis ndërhyrjes operatore dhe CT-Scan

CT-Scan			
Operacioni	M0	M1	Totali
M0	203	2	205
M1	6	29	35
Totali	209	31	240

Të dhënat e mësipërme paraqiten dhe me anë të grafikut të mëposhtëm (4.8).



Grafiku 4.8. Shpërndarja e stadi M të operacionit në CT-scan.

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e operacionit në lidhje me stadin M rezultoi 96.7%. Në tabelën 4.27 paraqitet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit VPP dhe VPN të operacionit për secilën nëndarje të stadi M.

Tabela 4.27. Vlera e operacionit në përcaktimin e stadi M

Vlerësimi i M	M0	M1
Accuracy	96.67%	96.67%
Sensitiviteti	97.13%	93.55%
Specificiteti	93.55%	97.13%
VPP	99.02%	82.86%
VPN	82.86%	99.02%

Përputhshmëria midis ndërhyrjes operatore dhe CT-scan (tabela 4.28) ishte thuajse perfekte (almost perfect agreement), koeficienti kappa 0.860 (95% CI: 0.811-0.908).

Tabela 4.28. Vlera e koeficientit kappa (Kw) në lidhje me stadin M

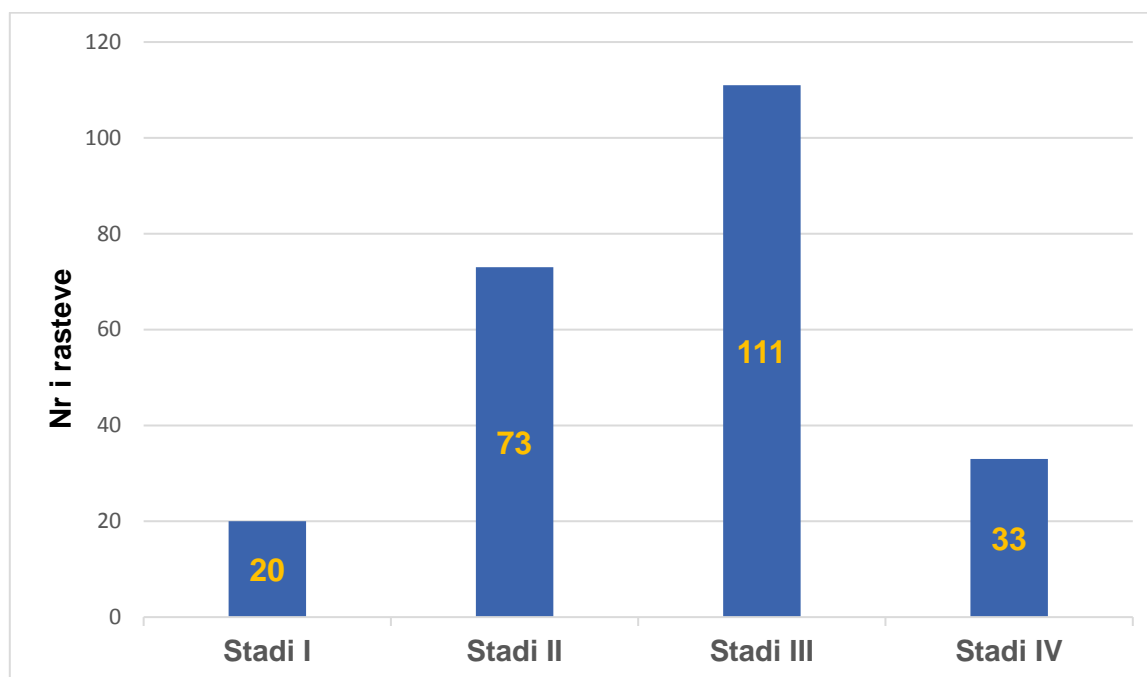
	K _w (95% CI)	Vlera e P
Operacion vs CT-scan	0.860 (0.811-0.908)	0.001

5. Stadifikimi përfundimtar sipas klasifikimit TNM

Në tabelën dhe grafikun 5.1 është paraqitur stadifikimi përfundimtar, ai postoperator, i grupit tonë me CRC. Vihet re që shumica e të sëmurëve tanë janë diagnostikuar në stadin e tretë (111, 46.6%), ndërsa 33 (14%) raste u diagnostikuan me stadin e katërt. Tumoret në stadet shumë të hershme u diagnostikuan në një numër të vogël rastesh (20, 8.4%).

Tabela 5.1. Stadifikimi përfundimtar sipas sistemit TNM

Stadi TNM	Numri	Përqindja
I	20	8.4
II	73	30.8
III	111	46.8
IV	33	14
Totali	237	100



Grafiku 5.1. Stadifikimi përfundimtar sipas sistemit TNM.

Në tabelën 5.2, paraqitet kohëzgjatja e anamnezës në raport me stadifikimin postoperator të tumorit. Kemi konsideruar tumore të hershëm tumoret e stadi të I dhe të II dhe të avancuar ato të stadi të III dhe të IV. Në të sëmurët tanë, nuk vërehet lidhje midis kohëzgjatjes së anamnezës dhe avancimit të tumorit, $p=0.242$.

Tabela 5.2. Krahasimi i stadifikimit postoperator me kohëzgjatjen e anamnezës

Stadi TNM	Numri	Anamneza (javë)†	Vlera e P
Stadi I+II	93	22.87 ± 19.481	0.242
Stadi III+IV	144	20.22 ± 13.918	
Totali	237	21.22 ± 16.240	

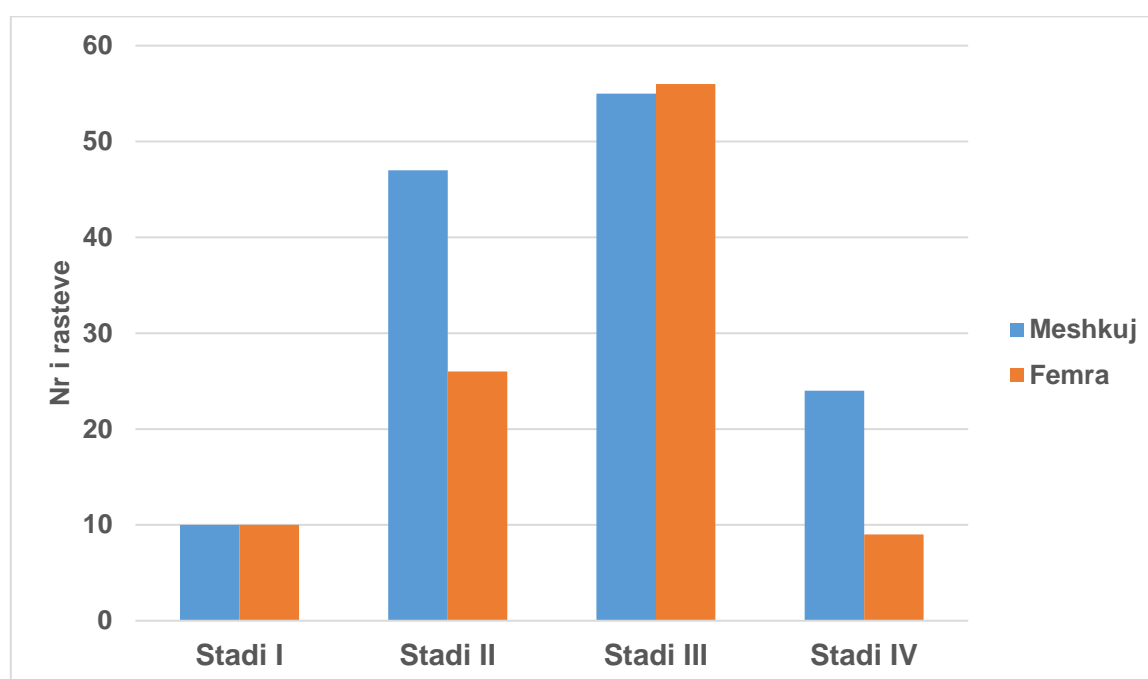
†Vlera mesatare \pm deviacion standard

Në tabelën 5.3 paraqitet korrelacioni i stadifikimit postoperator me gjininë. Vihet re që në stadin e I-rë dhe të III-të shpërndarja sipas gjinisë është thuhajse e barabartë. Në stadin e II-të ka më shumë meshkuj se femra të diagnostikuara (64.4% vs 35.6%), ndërsa në të IV-in e kundërta (72.7% vs 27.3%), $p=0.042$. E njëjta gjë është paraqitur dhe në grafikun 5.2.

Tabela 5.3. Lidhja e stadifikimit TNM me gjininë

Stadi TNM	Meshkuj (%)	Femra (%)	Totali (%)	Vlera e P
I	10 (50) [†]	10 (50)	20 (100)	0.042
II	47 (64.4)	26 (35.6)	73 (100)	
III	55 (49.5)	56 (50.5)	111 (100)	
IV	24 (72.7)	9 (27.3)	33 (100)	
Totali	136 (57.4)	101 (42.6)	237 (100)	

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

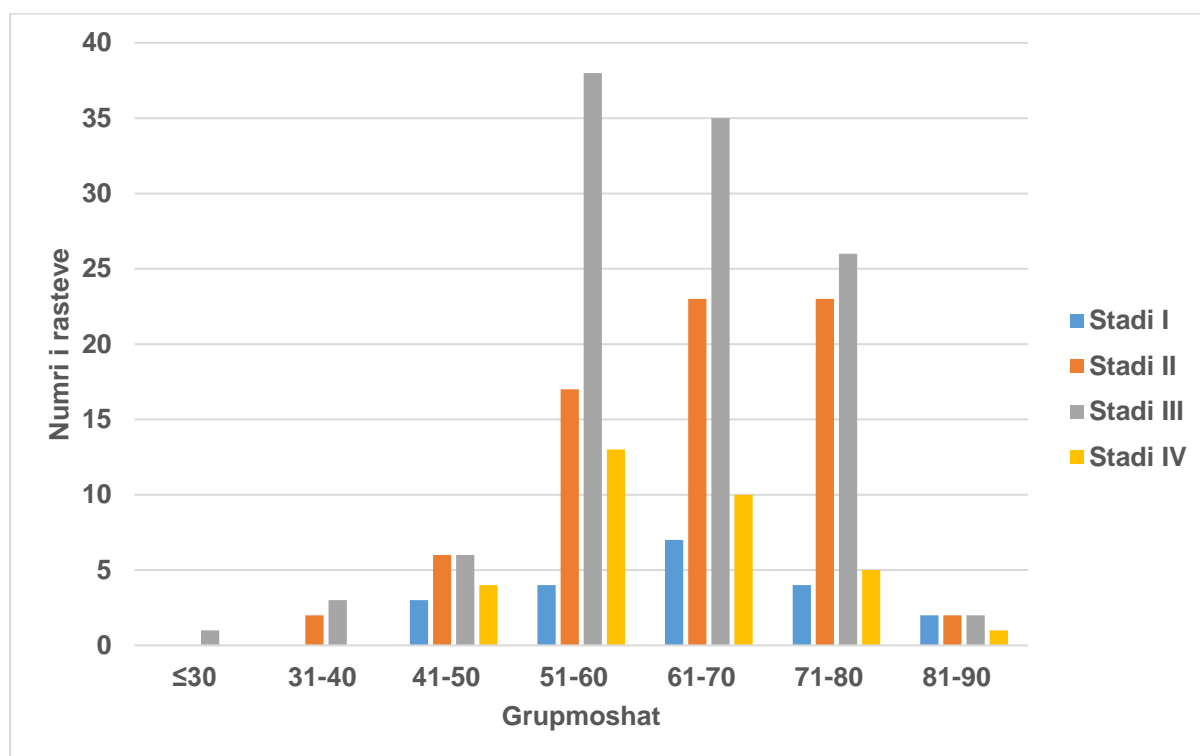
**Grafiku 5.2. Krahasimi i stadi TNM me gjininë.**

Në tabelën 5.4, paraqitet shpërndarja e stadifikimit TNM postoperator në varësi të grupmoshave. Vihet re që stadet a avancuara III dhe IV hasen më shpesh një dekadë më herët (dekada e 6-të) se sa dekada ku shpeshtësia e CRC është më e lartë (dekada e 7-të) përkatësisht me 34.3 dhe 39.4%. Ndërsa stadet më të hershme I dhe II hasen më shpesh në dekadën e 7-të dhe të 8-të përkatësisht me 35 dhe 31.5%, $p=0.010$, $F=2.334$. E njëjta gjë paraqitet edhe me anë të grafikut 5.3.

Tabela 5.4. Krahasimi i stadifikimit me grupmoshat

Stadifikimi postoperator sipas sistemit TNM						
Grupmosha	Stadi I (%)	Stadi II (%)	Stadi III (%)	Stadi IV (%)	Totali (%)	P
≤30	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4) [†]	
31-40	0	2 (2.7)	3 (2.7)	0	5 (2.1)	
41-50	3 (15)	6 (8.3)	6 (5.4)	4 (12.1)	19 (8.1)	
51-60	4 (20)	17 (23.3)	38 (34.3)	13 (39.4)	72 (30.4)	0.010
61-70	7 (35)	23 (31.5)	35 (31.5)	10 (30.3)	75 (31.6)	
71-80	4 (20)	23 (31.5)	26 (23.4)	5 (15.1)	58 (24.5)	
81-90	2 (10)	2 (2.7)	2 (1.8)	1 (3.1)	7 (2.9)	
Totali	20 (100)	73(100)	111 (100)	33 (100)	237 (100)	

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

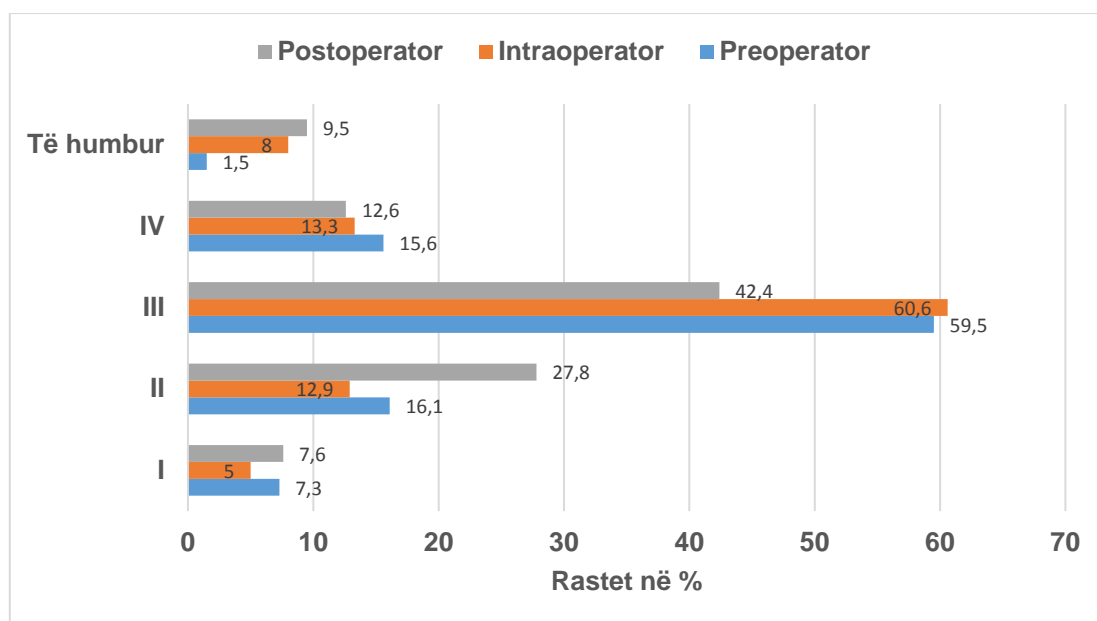
**Grafiku 5.3. Krahasimi i stadifikimit postoperator me grupmoshat.**

KRAHASIMI I STADIT TNM MIDIS CT-SCAN, OPERACIONIT DHE ANATOMISË PATOLOGJIKE

Në tabelën 5.5 paraqitet stadifikimi TNM i CRC preoperator bazuar kryesisht në CT-scan, operator si dhe postoperator, bazuar në ekzaminimin histopatologjik të pjesës operatore. Stadi i III është hasur më shpesh në të treja metodat, gjë që flet për diagnostikim të vonshëm të CRC në grupin tonë të të sëmurëve. Vërehet që stadi II është diagnostikuar më shpesh në pjesën e rezekuar postoperatore (27.8%), krahasuar me atë preoperator (16.1%) dhe intraoperator (13%). Përsa i përket stadi III-të, më shumë raste janë diagnostikuar pre dhe intraoperator (përkatësisht 59.5 dhe 60.7%) në krahasim me vlerësimin postoperator (42.4%). Ndërsa për stadin I dhe IV, nuk vërehet ndonjë ndryshim i rëndësishëm në të treja metodat e vlerësimit. E njëjta gjë paraqitet edhe në mënyrë figurative me anë të grafikut 5.4.

Tabela 5.5. Stadi TNM në CT-Scan, intraoperator dhe postoperator

Stadi TNM	Metoda		
	CT-Scan (%)	Operacion (%)	Postoperator (%)
I	19 (7.3)	13 (5)	20 (7.6)
II	42 (16.1)	34 (13)	71 (27.8)
III	156 (59.5)	159 (60.7)	111 (42.4)
IV	41 (15.6)	35 (13.3)	33 (12.6)
Totali	258 (98.5)	241 (92)	237 (90.5)
Të humbur	4 (1.5)	21 (8)	25 (9.5)
Totali	262 (100)	262 (100)	262 (100)



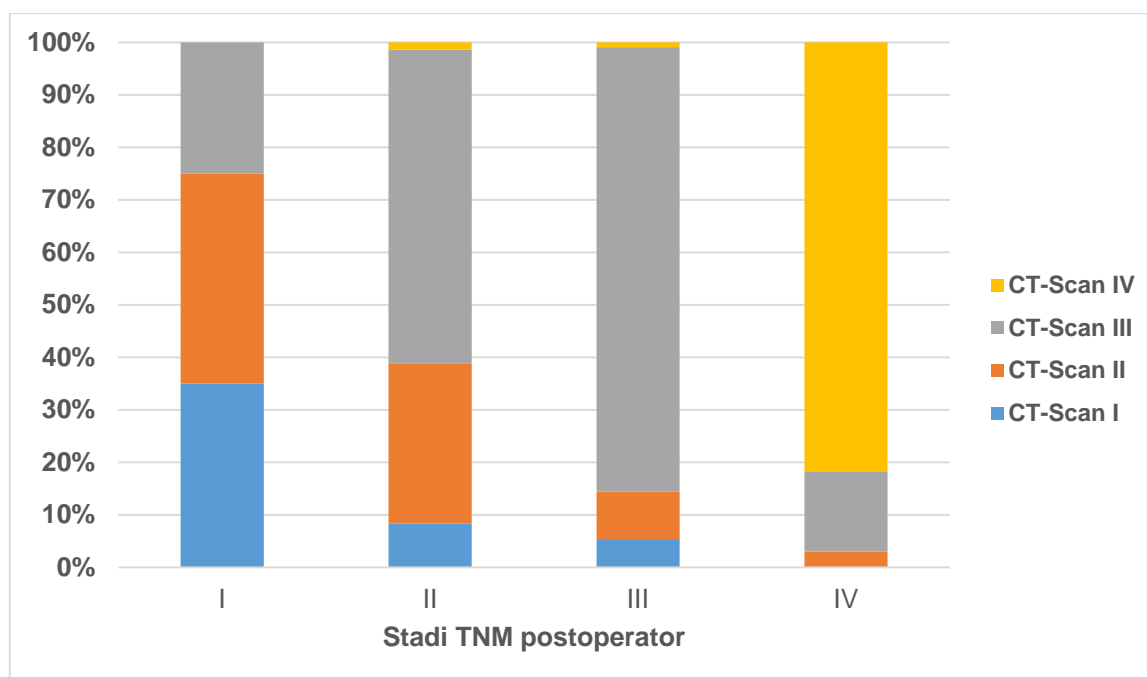
Grafiku 5.4. Stadi TNM në CT-Scan, intraoperator dhe postoperator

Krahasimi i stadifikimit TNM midis CT-scan dhe pjesës postoperatore

Në tabelën 5.6 është paraqitur krahasimi i stadi TNM preoperator me atë postoperator. Ky stadifikim përcaktohet saktë në 150/236 (63.6%). Stadifikimi TNM u nënvlerësua në 28/236 (11.9%) dhe mbivlerësua në 58/236 (24.5%) të rasteve. Duke studiuar nënndarjet e TNM, vërejmë që stadi I mbivlerësohet në 13/20 (65%) të rasteve; stadi II në 44/72 (61.1%) dhe nënvlerësohet në 6/72 (5.4%) të rasteve; stadi III është mbivlerësuar në 1/111 (0.6%) dhe nënvlerësuar në 16/111 (14.4%) të rasteve, ndërsa stadi IV është nënvlerësuar në 6/33 (18.2%). Mënyra se si stadifikimi TNM i bazuar në imazheri shpërndahet në stadifikimin real postoperator është paraqitur edhe në mënyrë figurative me anë të grafikut 5.5.

Tabela 5.6. Krahasimi i stadi TNM midis CT-scan dhe anatomisë patologjike

Anatomia Patologjike					
CT-scan	I	II	III	IV	Totali
I	7	6	6	0	19
II	8	22	10	1	41
III	5	43	94	5	147
IV	0	1	1	27	29
Totali	20	72	111	33	236



Grafiku 5.5. Shpërndarja e stadi TNM të CT-Scan në atë të anatomisë patologjike.

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e CT në lidhje me përcaktimin e stadi TNM rezultoi 63.6%. Në tabelën 5.7 paraqitet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit dhe VPP e VPN të CT për secilin stad TNM.

Tabela 5.7. Vlera e CT në përcaktimin e stadi TNM

Vlerësimi i TNM	Stadi I	Stadi II	Stadi III	Stadi IV
Accuracy	89.4%	70.8%	70.4%	96.6%
Sensitiviteti	35.0%	30.6%	84.7%	81.8%
Specificiteti	94.5%	88.4%	57.6%	99.0%
VPP	36.8%	53.6%	63.9%	93.1%
VPN	94%	74.3%	80.8%	97.1%

Përputhshmëria midis vlerësimit të stadi TNM me anë të CT me atë postoperator ishte e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.422 (95%CI: 0.373-0.469), $p=0.001$ (tabela 5.8).

Tabela 5.8. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin TNM

	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT-Scan vs Postop	0.422 (0.373-0.469)	0.001

Në tabelën 5.9 paraqitet krahasimi midis CT-scan dhe pjesës postoperatore i stadi TNM të hershëm (I+II) dhe të vonshëm (III+IV). Stadifikimi i këtij grupimi është përcaktuar saktë në 170/236 (72%) të të sëmurëve, është nënvlerësuar në 17/236 (7.2%) dhe mbivlerësuar në 49/236 (20.7%) të rasteve. Pra, saktësia e përgjithshme (overall accuracy) u vlerësua me 72%, sensitiviteti me 88.2% (95%CI: 81.8-93.0), specificiteti me 46.8% (95%CI: 36.3-57.5), VPP 72.2% (95%CI: 68.0-76.0) dhe VPN 71.7% (95%CI: 60.6-80.6).

Tabela 5.9. Krahasimi i përcaktimit të stadi TNM të vonshëm vs atij të hershëm midis CT-scan dhe anatomisë patologjike

CT-Scan	Anatomia Patologjike		Totali
	III+IV	I+II	
III+IV	127	49	176
I+II	17	43	60
Totali	144	92	236

Përputhshmëria midis CT dhe pjesës postoperatore ishte e kënaqshme (fair agreement), më e ulët se përputhshmëria e këtyre dy metodave në përcaktimin e stadifikimit TNM jo të grupuar; koeficienti kappa 0.373 (95%CI: 0.255-0.411) dhe $p=0.001$ (tabela 5.10).

Tabela TNM 5.10. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin TNM të hershëm vs të vonshëm

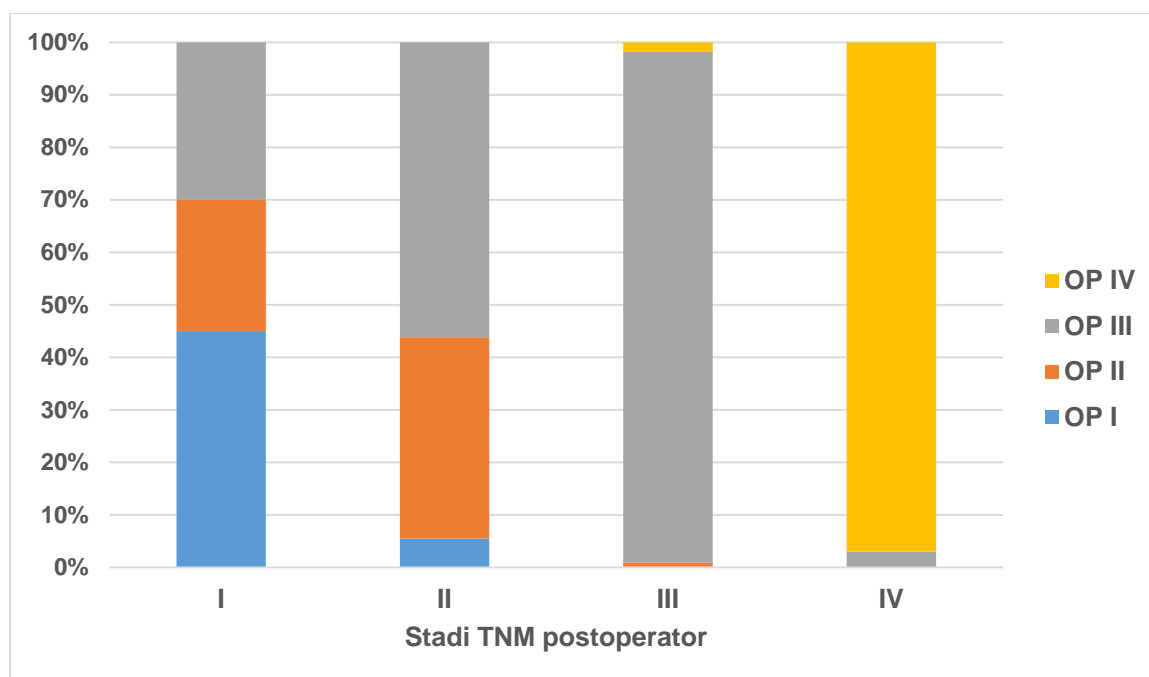
	K_w (95% CI)	Vlera e P
CT-Scan vs Postop	0.373 (0.255- 0.411)	0.001

KRAHASIMI I STADIFIKIMIT TNM MIDIS NDËRHRYJES KIRURGJIKALE DHE ANATOMISË PATOLOGJIKE

Në tabelën 5.11 paraqitet krahasimi i stadifikimit të tumorit sipas sistemit TNM gjatë operacionit me atë postoperator. Ky stadifikim u krye saktë në 177/237 (74.7%) të pacientëve, u nënvlerësua në 6/237 (2.5%) dhe mbivlerësua në 54/237 (22.8) të pacientëve. Kur studiojmë nëndarjet e këtij klasifikimi, vërejmë që stadi I u mbivlerësua në 11/20 (55%) të rasteve, stadi II u nënvlerësua në 4/73 (5.5%) dhe mbivlerësua në 41/73 (56.2%) të rasteve, stadi III u nënvlerësua në 1/111 (0.9%) dhe mbivlerësua në 2/111 (1.8%), ndërsa stadi IV është nënvlerësuar në 1/33 (3.03%) të rasteve. Këto të dhëna janë paraqitur edhe në mënyrë figurative me anë të grafikut 5.6.

Tabela 5.11. Krahasimi i stadifikimit TNM midis ndërhyrjes kirurgjike dhe anatomisë patologjike

Anatomia Patologjike					
Operacion	I	II	III	IV	Totali
I	9	4	0	0	13
II	5	28	1	0	34
III	6	41	108	1	156
IV	0	0	2	32	34
Totali	20	73	111	33	237



Grafiku 5.6. Shpërndarja e stadi TNM gjatë operacionit në atë të anatomisë patologjike.

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e përcaktimit të stadi TNM gjatë operacionit ishte 74.7%. Në tabelën 5.12 paraqitet vlerësimi i saktësisë (accuracy), sensitivitetit, sensibilitetit, VPP dhe VPN për secilin stad gjatë operacionit.

Tabela 5.12. Vlera e operacionit në përcaktimin e stadi TNM

Vlerësimi i TNM	Stadi I	Stadi II	Stadi III	Stadi IV
Accuracy	93.67%	78.48%	78.48%	98.73%
Sensitiviteti	45.00%	38.36%	97.30%	96.97%
Specificiteti	98.16%	96.34%	61.90%	99.02%
VPP	69.2%	82.3%	69.2%	94.1%
VPN	95%	77.8%	96.2%	99.5%

Përputhshmëria midis vlerësimit të stadifikimit gjatë operacionit me atë postoperator ishte më e mirë se ajo midis CT dhe pjesës postoperatore, por sërish mbetet në kategorinë e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.594 (95% CI: 0.550-0.637) dhe $p=0.001$ (tabela 5.13).

Tabela 5.13. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin TNM

	K_w (95% CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.594 (0.550-0.637)	0.001

Në tabelën 5.14 paraqitet krahasimi i përcaktimit të stadi TNM të lokalizuar (I+II) dhe të avancuar (III+IV) midis operacionit dhe anatomisë patologjike. Këto stade janë vlerësuar korrekt në 189/237 (79.7%) të të sëmurëve. Nënvlërësimi është bërë vetëm në 1/237 (0.4%) të sëmurë, kurse 47/237 (19.8%) raste janë mbivlerësuar. Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) u vlerësua me 79.7%, sensitiviteti 99.3% (95%CI: 96.2-99.0), specificiteti 49.5% (95%CI: 38.9-60.0), VPP 75.3% (95%CI: 71.3-78.8) dhe VPN 97.9% (95%CI: 86.6-99.7).

Tabela 5.14. Krahasimi i përcaktimit të stadi TNM të avancuar vs atij të lokalizuar midis operacionit dhe anatomisë patologjike

Operacion	Anatomia Patologjike		
	III+IV	I+II	Totali
III+IV	143	47	190
I+II	1	46	47
Totali	144	93	237

Përputhshmëria midis operacionit dhe anatomopatologjisë në këtë rast ishte në të njëjtën kategori si për stadin TNM jo të grupuar, e moderuar (moderate agreement) koeficienti kappa 0.534 (95% CI: 0.478-0.599) dhe $p=0.001$ (tabela 5.15).

Tabela 5.15. Vlera e koeficientit kappa (K_w) në lidhje me stadin TNM të hershëm vs të vonshëm

	K_w (95% CI)	Vlera e P
Operacion vs Postop	0.534 (0.478-0.599)	0.001

Në tabelën 5.16 pasqyrohet në mënyrë të përmbledhur vlera e imazherisë dhe operacionit (kirurgut) në përcaktimin e CRC së lokalizuar vs asaj të avancuar. Duket qartë që vlerësimi intraoperator i stadifikimit të CRC është më i saktë se ai imazherik pavarësisht se këto vlera janë vetëm lehësisht më të larta gjatë operacionit në krahasim me CT-Scan.

Tabela 5.16. Vlera e CT-scan dhe operacionit në përcaktimin e stadi të avancuar vs atij të lokalizuar

	Accuracy	Sensitiviteti	Specificiteti	VPP	VPN
CT-Scan	72%	88.2%	46.7%	72.2%	71.7%
Operacion	79.7%	99.3%	49.5%	75.3%	97.9%

Kur krahasojmë vlerësimin e stadi TNM të grupuar në të lokalizuar dhe të avancuar midis CT-scan dhe ndërhyrjes kirurgjikale, vërejmë që këto dy metoda konkordojnë në 297/240 (81.7%) të rasteve. Përputhshmëria midis tyre ishte e moderuar (moderate agreement), koeficienti kappa 0.470 (95% CI: 0.337- 0.602) dhe $p=0.001$.

A na orientojnë shenjat klinike drejt stadifikimit?

Për t'iu përgjigjur kësaj pyetjeje, kemi krahasuar shenjat klinike në momentin e paraqitjes së të sëmurit me stadifikimin real, atë postoperator (tabela 5.17). Nga të gjitha shenjat e shqyrtuara, anemia paraqet një lidhje të fortë, $p<0.0001$ dhe OR 6.15 (95% CI: 3.21-9.97) lidhur me format e avancuara të CRC.

Tabela 5.17. Krahasimi i shenjave klinike me stadin TNM

Shenjat	TNM I+II (%)	TNM III+IV (%)	P	OR	95% CI
Rektorragji	62/93 (66.7)	96/144 (66.7)	0.557	1	0.57-1.74
Çrregullime defekimi	71/93 (76.3)	120/144 (83.3)	0.184	0.65	0.33-1.23
Anemi	51/93 (54.8)	127/144 (88.1)	<0.0001	6.15	3.21-9.97
Obstruksion	6/93 (6.5)	15/144 (10.4)	0.294	1.69	0.96-2.33
Masë abdominale	3/93 (3.2)	7/144 (4.3)	0.744	0.65	1.16-2.58

Në vijim të studimit të anemisë në raport me stadin e CRC, tabela e mëposhtme (5.18) paraqet shpërndarjen e shkallës së anemisë me stadifikimin e tumorit. Për klasifikimin e anemisë janë përdorur kriteret e OBSH-së ku anemi e lehtë janë konsideruar vlerat e hemoglobinës 12.9-10g/dL për meshkujt dhe 11.9-10 g/dL për femrat, anemi e moderuar 10.9-8 g/dL për të dy gjinitë dhe e rëndë më e ulët se 8mg/dL për të dy gjinitë. Forma e avancuar dhe moderuar e anemisë vërehet më shpesh në CRC e avancuara por vetëm kjo e fundit merr rëndësi statistikore $p<0.001$, OR= 4.39 (95% CI: 1.37-9.24).

Tabela 5.18. Shkalla e anemisë në raport me stadifikimin TNM

Anemia	TNM I+II (%)	TNM III+IV (%)	P	OR	95% CI
E lehtë	23/93 (24.7)	29/144 (20.1)	0.406	1.30	0.69-2.48
E mesme	22/93 (23.6)	83/144 (57.6)	<0.001	4.39	1.37-9.24
E rëndë	6/93 (6.4)	15/144 (10.4)	0.293	0.59	0.22-1.58

A na orienton lokalizimi kolonoskopik drejt prognozës?

Në vijim të kësaj pyetje kemi analizuar lokalizimin në varësi të stadifikimit TNM postoperator si një ndër elementët më të rëndësishëm të prognozës, në mënyrë që të shohim se çfarë pritet nga sjellja e tumoreve malinje të zhvilluar në rektum apo kolon, si edhe kolon i majtë vs i djathtë. Kemi realizuar regresionin logjistik të dyfishtë midis stadi T, N, dhe TNM të hershëm e të vonshëm dhe lokalizimit të CRC të pasqyruar në tabelën 5.19. Vërehet që format T3 dhe T4 fatkeqësisht dominojnë, si në rektum, edhe në kolon në tërësi por në kolon hasen edhe më shpesh se në rektum, $p=0.037$, OR 2.29 (95%CI: 1.04-5.03).

Tabela 5.19. Krahasimi i lokalizimit me stadifikimin TNM

Stadifikimi	Rektum	Kolon	P	OR 95% CI	Kolon i majtë	Kolon i djathtë	P	OR 95%CI
T1+T2	20 (18) [†]	11 (8.7)	0.037	2.29 (1.04 -5.03)	8 (9.7)	3 (6.8)	0.579	0.48 (0.03-2.87)
T3+T4	91 (82)	115 (91.3)			74 (90.2)	41 (93.2)		
N0	47 (42.3)	51 (40.4)	0.771	0.88 (0.64-1.81)	33 (40.2)	18 (40.9)	0.942	0.97 (0.46-2.05)
N1+N2	64 (57.7)	75 (59.6)			49 (59.8)	26 (59.1)		
I+II	45 (40.5)	48 (38.1)	0.700	0.620 (0.29-1.13)	33 (40.2)	15 (34.1)	0.498	0.768 (0.36-1.65)
III+IV	66 (59.5)	78 (61.9)			49 (59.8)	29 (65.9)		
Totali	111(100)	126 (100)			82 (100))	44(100)		

[†]Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa.

Duke u përpjekur të thellohem në mënyrën e avancimit të tumorit sipas segmenteve kolonike, kemi marrë në studim stadi TNM në varësi të lokalizimit specifik segmentar brenda kolonit (tabela 5.20). Ajo që vumë re është se stadi e avancuara TNM (III+IV), hasen në mënyrë domethënëse më të shpeshtë në rektum ($p=0.005$), sigëm e fleksurë lienale në rastin e kolonit të majtë ($p=0.011$) dhe fleksurë hepatiche e cekum në kolonin e djathtë ($p=0.003$).

Tabela 5.20. Stadi TNM në varësi të lokalizimit sipas segmenteve rektokolonike

Stadi TNM	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum
I+II	45 (40.6) †	26 (38.2)	6 (75)	1(16.7)	1 (20)	2 (18.1)	6 (50)	6 (37.5)
III+IV	66 (59.4)	42 (61.8)	2 (25)	5 (83.3)	4 (80)	9 (81.2)	6 (50)	10 (62.5)
Totali	111 (100)	68 (100)	8 (100)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	12 (100)	16 (100)
P	0.005	0.011			0.003			

†Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Në këtë kuadër, studiuam në mënyrë të posaçme avancimin e stadiit T dhe N, gjithmonë në raport me segmentet kolonike. Në mënyrë të ngjashme me tabelën e mësipërme, vërejmë stadin T3+T4 më të shprehur në rektum ($p<0.001$), sigëm e fleksurë lienale ($p<0.001$), si edhe në shumicën e segmenteve të kolonit të djathtë ($p<0.001$). Mund të shohim se në segmentet nga fleksura lienale, proksimalisht deri në kolon ascendent, të gjithë tumoret malinje të kolonit janë T3/T4 (tabela 5.21).

Tabela 5.21. Stadi T postoperator sipas nënlokalizimeve segmentare rekto-kolonike

Stadi T	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum
T1+T2	20 (18) †	5 (7.3)	3 (37.5)	0	0	0	0	3 (18.7)
T3+T4	91 (82)	63 (92.7)	5 (62.5)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	12 (100)	13 (81.3)
Totali	111 (100)	68 (100)	8 (100)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	12 (100)	16 (100)
P	<0.001	<0.001			<0.001			

†Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Sikurse shihet në tabelën e mëposhtme (5.22), edhe zhvillimi i infiltrimit malinj të limfonodulave rajonale, vërehet kryesisht në tumoret e rektumit ($p=0.023$), sigmës dhe fleksurës lienale ($p=0.013$), e më pas shihet një tendencë më e shprehur për metastazim limfatik në tumoret e kolon transvers dhe fleksurës hepatike, ndonëse jo plotësisht sinjifikative në planin statistikor ($p=0.059$).

Tabela 5.22. Stadi N postoperator në varësi të nënlokalizimeve të CRC

Stadi N	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. lienale	Transvers	Fl. hepatike	Ascendent	Cekum
N0	47 (42.3) †	26 (38.2)	6 (75)	1(16.7)	1 (20)	3 (27.2)	6 (50)	7 (43.7)
N1+N2	64 (58.7)	42 (61.8)	2 (25)	5 (83.3)	4 (80)	8 (72.8)	6 (50)	9 (57.3)
Totali	111 (100)	68 (100)	8 (100)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	12 (100)	16 (100)
P	0.023	0.013			0.059			

†Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Më poshtë (tabela 5.23), kemi vlerësuar metastazimin e CRC në të 262 rastet tona, duke përfshirë edhe ato raste që u vlerësuan të paoperueshëm dhe nuk u përfshinë në studimin kryesor ku u bazuam mbi stadin M postoperator. Sipas kësaj pasqyre, vërehet se në pacientët tanë, dominojnë rastet pa metastaza ndaj atyre me metastaza, ndërkohë që kanceret e kolonit duket se kanë metastazuar disi më shumë se ato të rektumit $p=0.012$. Nuk vërehet ndryshim në metastazim në vija të përgjithshme midis kolonit të majtë e të djathtë.

Tabela 5.23. Krahasimi i stadi M me lokalizimin në momentin e diagnozës

Stadi M	Rektum	Kolon	P	OR 95% CI	Kolon i majtë	Kolon i djathtë	P	OR 95% CI
M0	108 (87.8) †	105 (75.5)	0.012	2.33 (1.19-4.53)	69 (74.2)	36 (78.2)	0.600	0.79 (0.34-1.85)
M1	15 (12.2)	34 (24.5)			24 (25.8)	10 (21.8)		
Totali	123 (100)	139 (100)			93 (100)	46 (100)		

†Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Duke u thelluar në rajonet e metastazimit të CRC, përpilua tabelën e mëposhtme (5.24). Në vështrim të përgjithshëm, vihet re se organi ku vërehen më shumë metastazat nga CRC është hepari, e pas tij peritoneumi. Tumoret e kolonit metastazojnë disi më shpesh në hepar e peritoneum se ato të rektumit, pavarësisht se këto të dhëna gjejnë një mbështetje jo krejt domethënëse statistikore.

Tabela 5.24. Shpërndarja e metastazave në momentin e paraqitjes së sëmurit

Stadi M	Rektum N=123	Kolon N=139	P	Kolon Sinister N=93	Kolon Dekster N=46	P
Hepar	13 (10.6%) [†]	30 (21.6%)	0.061	21 (22.6%)	9 (19.6%)	0.534
Peritoneum	1 (0.8%)	7 (5%)		6 (6.4%)	1 (2.2%)	
Pulmon	2 (1.6%)	3 (2.2%)		3 (3.2%)	0	
Të tjera	0	1 (0.7%)		1 (1.1%)	0	
Totali	16 (13%)	41 (29.5%)		31 (33.3%)	10 (21%)	

[†]Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Përsa i përket metastazimit në varësi të lokalizimit rektal e kolonik, vërehet një tendencë e metastazimit kryesisht nga tumoret e rektumit dhe sigmës. Vlen të theksohet se kemi gjashtë raste me metastaza multiple; dy nga kanceri rektal me metastazim në hepar e pulmon dhe 4 kancer sigme njëri nga të cilët me metastaza hepatike dhe në omentum, një me metastaza hepatike dhe peritoneale dhe dy të tjerë me metastaza hepatike dhe pulmonare; si edhe një tumor të sigmës me metastaza në hepar, peritoneum dhe pulmon (tabela 5.25) $p=0.033$, $F=3.910$.

Tabela 5.25. Shpërndarja e metastazave sipas segmenteve kolonike në momentin e diagnozës

Metastaza	Rektum N=123	Sigëm N=77	Descend. N=9	Fl. Lien. N=7	Transv. N=5	Fl. Hepat. N=12	Ascend. N=13	Cekum N=16
Hepar	13 (10.6) [†]	19 (24.7)	0	2 (28.6)	0	6 (50)	0	3 (18.8)
Peritoneum	1 (0.8)	5 (6.5)	0	1 (14.3)	1 (20)	0	0	0
Pulmon	2 (1.6)	3 (3.9)	0	0	0	0	0	0
Të tjera	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
Totali	16 (13)	28 (36.4)	0	3 (42.9)	1 (20)	6 (50)	0	3 (18.8)

[†]Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave në kllapa.

Roli i CEA, shtrirjes gjatësore dhe formës makroskopike në prognozën e CRC

Në tabelat në vijim (5.26, 5.27) paraqitet prevalenca e nivelit të CEA në lidhje me stadifikimin postoperator të tumorit. Nga grupi ynë i të sëmurëve, 115 raste ishin të kompletuar me CEA, nga të cilat vetëm 95 iu nështruan ndërhyrjes kirurgjikale. Nivele të larta të CEA janë konsideruar ato mbi 5 ng/mL dhe u gjetën në 49/95 (51.6%) të pacientëve tanë. Në tabelën 5.26 paraqitet prevalenca e CEA përkatësisht në stadet T, N (të grupuara) dhe M postoperator. Vëmë re që prevalenca e CEA rritet me avancimin e stadin T, N dhe M, pavarësisht se sinjifikanca e fortë statistikore në regresionin logjistik binar arrihet për stadin T, $p=0.043$, OR= 3.54 (95%CI: 1.04-12.05) dhe M, $p=0.022$, OR =11.54, (95%CI: 1.41-94.22). Për stadin M1 prezenca e CEA patologjike është thuajse absolute, në 10/11 (90.9%) raste krahasuar me 1/11(9.1%) me nivele normale të CEA, $p<0.001$.

Tabela 5.26. Krahasimi i stadifikimit postoperator të T, N dhe M me nivelin e CEA

	≤5ng/mL (%) N=46 (48.4)	>5ng/mL (%) N=49 (51.6)	Totali (%) 95 (100)	P	OR	95%CI
Stadi T:						
T1 +T2	11 (73.3) [†]	4 (26.7)	15 (100)	0.043	3.54	1.04-12.05
T3+T4	35 (43.8)	45 (56.3)	80 (100)			
Stadi N:						
N0	20 (54.1)	17 (45.9)	37 (100)	0.381	1.45	0.63-3.31
N1+N2	26 (44.8)	32 (55.2)	58 (100)			
Stadi M:						
M0	45 (53.6)	39 (46.4)	84 (100)	0.022	11.54	1.41-94.22
M1	1 (9.1)	10 (90.9)	11 (100)			

[†] Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Tabela 5.27 përmbledh gjetjet e prevalencës së CEA patologjike në stadet TNM postoperative. Edhe këtu vërehet rritje graduale e prevalencës me avancimin e stadi TNM (nga 25% në stadin e I në 90.9% në stadin e IV), mbështetur edhe nga ana statistikore, $p=0.024$.

Tabela 5.27. Krahasimi i stadit TNM postoperator me nivelin e CEA

Stadi TNM	≤5ng/mL (%)	>5ng/mL (%)	Totali (%)	Vlera e P
I	6 (75) †	2 (25)	8 (100)	0.024
II	14 (50)	14 (50)	28 (100)	
III	25 (52.1)	23 (47.9)	48 (100)	
IV	1 (9.1)	10 (90.9)	11 (100)	
Totali	46 (48.4)	49 (51.6)	95 (100)	

† Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Në tabelën 5.28, është pëmbledhur përlogaritja me anë të regresionit logjistik të dyfishtë të shpërndarjes së gjatësisë së tumorit në stadifikimin postoperator. Pacientët janë ndarë në dy grupe në varësi të shtrirjes gjatësore të tumorit: grupi i parë ≤5cm dhe grupi i dytë >5cm. Shumica e rasteve tona i përkasin grupit të dytë të pacientëve (60.1% vs 39.9%, p=0.004). Për më tepër, përqindja e rasteve me shtrirje >5 cm është më e lartë sa ajo ≤5cm në stadin T të avancuar (62.9% vs 37.1%, p < 0.001); në rastet me prekje të limfonodulave (63.9% vs 36.1%, p<0.001); në rastet me metastaza (68.2% vs 31.8%, p=0.017) dhe në stadet TNM të avancuara (36.1% vs 63.9, p<0.001). Ndërkohë kur krahasuam shtrirjen në gjatësi me secilin stad, u gjet korrelacion i rëndësishëm statistikor vetëm me stadin T, ku sa më i avancuar tumori, aq më e lartë prevalenca e rasteve me shtrirje >5cm, p=0.048, OR 2.26 (95%CI: 1.01-5.07).

Tabela 5.28. Krahasimi i shtrirjes gjatësore endoskopike me stadifikimin postoperator

	≤ 5cm (%) N=81 (39.9)	> 5cm (%) N=122 (60.1)	Totali (%) N=203 (100)	P	OR	95% CI
Stadi T:						
T1 +T2	16 (57.1) †	12 (42.9)	28 (100)	0.048	2.26	1.01-5.07
T3+T4	65 (37.1)	110 (62.9)	175 (100)			
Stadi N:				0.215	1.43	0.81-2.53
N0	39 (44.8)	48 (55.2)	87 (100)			
N1+N2	42 (36.1)	74 (63.9)	116 (100)			
Stadi M:				0.414	1.48	0.58-3.81
M0	74 (40.8)	107 (59.2)	181 (100)			
M1	7 (31.8)	15 (68.2)	22 (100)			
Stadi TNM:				0.192	1.46	0.83-2.58
I+II	38 (45.2)	46 (54.8)	84 (100)			
III+IV	43 (36.1)	76 (63.9)	119 (100)			

† Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Për sa i përket shpërndarjes së formave makroskopike të identifikuar gjatë kolonoskopisë, u vu re që forma e përzier dominon ndjeshëm në të gjitha stadet e vlerësuara postoperator. Forma infiltrative dhe ulçerative hasen më shpesh në stadin e tretë ndërsa format ekzofite në stadin e parë dhe të dytë $p=0.016$ (tabela 5.29).

Tabela 5.29. Shpërndarja e formave makroskopike endoskopike me stadifikimin TNM postoperator

Stadi	Infiltrative	Ekzofite	Ulçerative	Përzier	Totali	P
I	0	5 (25) †	1 (5)	14 (70)	20 (100)	0.016
II	3 (4.1)	13 (17.8)	0	57 (78.1)	73 (100)	
III	12 (10.8)	13 (11.7)	13 (11.7)	73 (65.8)	111 (100)	
IV	0	5 (15.1)	2 (6.1)	26 (78.8)	33 (100)	
Totali	15 (6.3)	36 (15.2)	16 (6.8)	170 (71.7)	237 (100)	

† Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Në tabelën 5.30 paraqitet shpërndarja e formave stenoze endoskopike sipas stadi TNM. 14.8% e rasteve të operuara kanë patur stenoze të konfirmuar në ekzaminim endoskopik. Vihet re që me avancimin e stadi, rritet dhe prevalenca e formave stenoze duke arritur në 36.4% në stadin IV ($p=0.003$).

Tabela 5.30. Krahasimi i stadi TNM postoperator me format stenoze endoskopike

	Stadi I N=10		Stadi II N=73		Stadi III N=111		Stadi IV N=33		Totali N=237		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Format stenoze	2	20	3	4.1	18	16.2	12	36.4	35	14.8	0.003

6. HISTOPATOLOGJIA

Në tabelën 6.1 paraqiten të dhënat përfundimtare postoperatore në lidhje me llojin histopatologjik të rasteve tona. Siç shihet, 94.5% e rasteve përbëhen nga adenokarcinoma dhe 5.5% nga format mucinoze. Adenokarcinoma që haset më shpesh është ajo mesatarisht e diferencuar me 62.9% të rasteve, pasuar nga e keq-diferencuara me 16%, e më pas e mirë-diferencuara me 15.6% të rasteve.

Tabela 6.1. Lloji histopatologjik përfundimtar i CRC

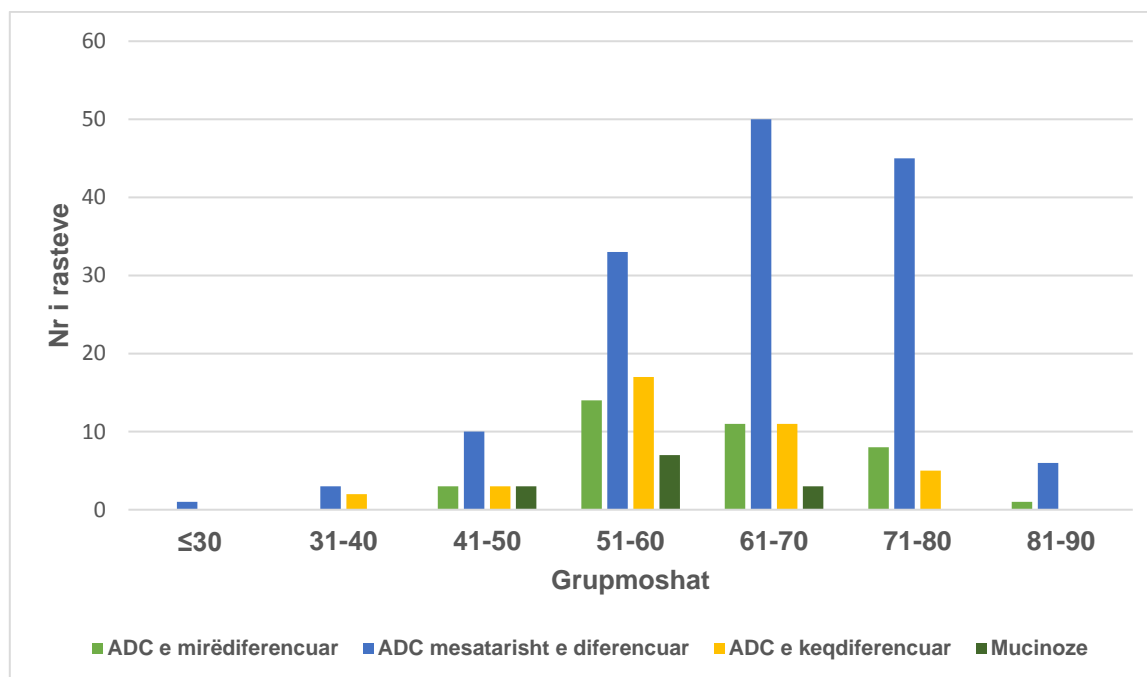
Lloji histopatologjik	Numri	Përqindja
ADC e mirë-diferencuar	37	15.6
ADC mesatarisht e diferencuar	149	62.9
ADC e keq-diferencuar	38	16
Mucinoze	13	5.5
Totali	237	100

Në tabelën 6.2 dhe grafikun 6.1, paraqitet korrelacioni midis llojit histopatologjik dhe grupmoshave të pacientëve tanë me CRC. Adenokarcinoma mesatarisht e diferencuar haset më shpesh në dekadën e 7-të me 33.6%, ndërsa forma e mirë, keq-diferencuar dhe mucinoze kanë prevalencë më të lartë në dekadën e 6-të përkatësisht me 37.8%, 44.7% dhe 53.8%; $p=0.018$ $F=4.060$.

Tabela 6.2. Shpërndarja e llojit histopatologjik sipas grupmoshave

Lloji histopatologjik postoperator						
Grupmosha	Adc.mirëdif	Adc.mesdif.	Adc. keqdif.	Adc.mucinoze	Totali	P
≤30	0	1 (0.7) [†]	0	0	1 (0.4)	0.018
31-40	0	3 (2)	2 (5.3)	0	5 (2.1)	
41-50	3 (8.1)	10 (6.7)	3 (7.9)	3 (23.1)	19 (8.1)	
51-60	14 (37.8)	34 (22.8)	17 (44.7)	7 (53.8)	72 (30.4)	
61-70	11 (29.8)	50 (33.6)	11 (28.9)	3 (23.1)	75 (31.6)	
71-80	8 (21.6)	45 (30.2)	5 (13.2)	0	58 (24.5)	
81-90	1 (2.7)	6 (4)	0	0	7 (2.9)	
Totali	37 (100)	149 (100)	38 (100)	13 (100)	237 (100)	

[†]Numri absolut dhe përqindjet sipas kllonave në kllapa.



Grafiku 6.1. Lloji histopatologjik sipas grupmoshave.

Në tabelën 6.3 paraqitet krahasimi i llojit histopatologjik me gjininë e të sëmurëve tanë. Pavarësisht një tendence për të patur më shumë forma të keqdiferencuara dhe mucinoze tek meshkujt, këto nuk shfaqën rëndësi statistikore, $p=0.114$.

Tabela 6.3. Shpërndarja e llojit histopatologjik sipas gjinisë

Lloji histopatologjik	Meshkuj (%)	Femra (%)	Totali (%)	P
ADC e mirëdiferencuar	15 (40.5) †	22 (59.5)	37 (100)	0.114
ADC mesatarisht e diferencuar	91 (61.1)	58 (38.9)	149 (100)	
ADC e keqdiferencuar	21 (55.3)	17 (44.7)	38 (100)	
Mucinoze	9 (69.2)	4 (30.8)	13 (100)	
Totali	136 (57.4)	101 (42.6)	237 (100)	

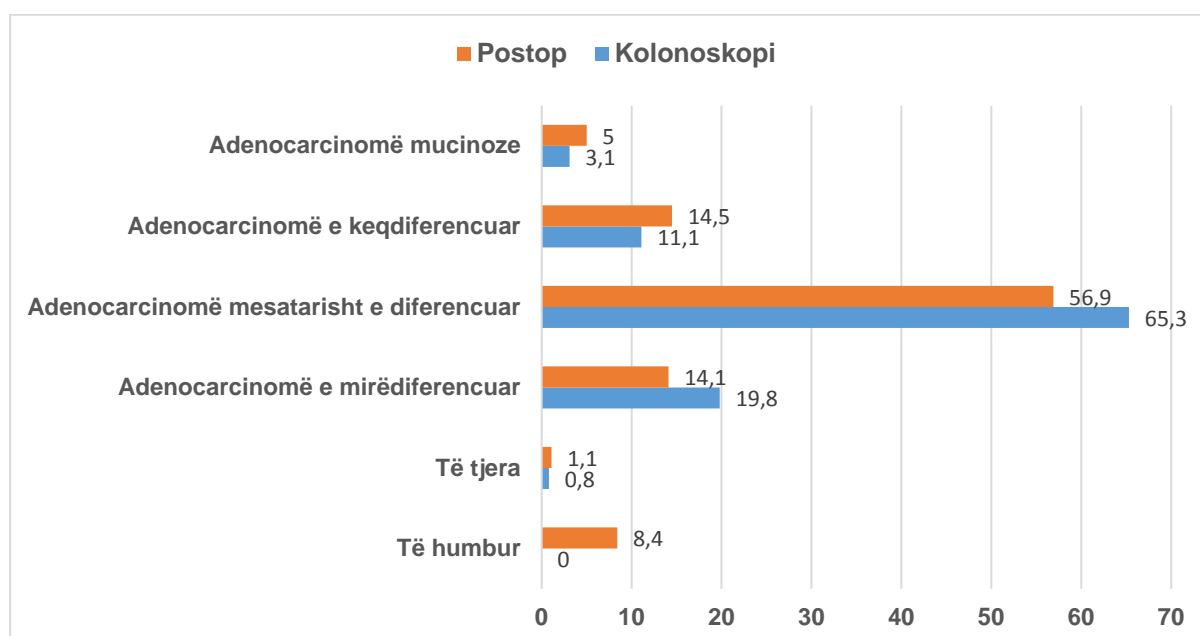
†Numri absolut dhe përqindjet sipas rreshtave në kllapa.

Krahasimi midis Biopsisë Pre dhe Postoperatore

Në tabelën 6.4 paraqitet lloji histologjik i tumorit i gjetur në biopsinë endoskopike përkundrejt asaj të pjesës së rezekuar postoperatore. Vëmë re që në të dyja rastet, lloji i gjendur më shpesh është ADC mesatarisht e diferencuar. Këto të dhëna janë paraqitur dhe me anë të grafikut 6.2.

Tabela 6.4. Vlerësimi i tipit histologjik në kolonoskopi dhe pjesën postoperatore

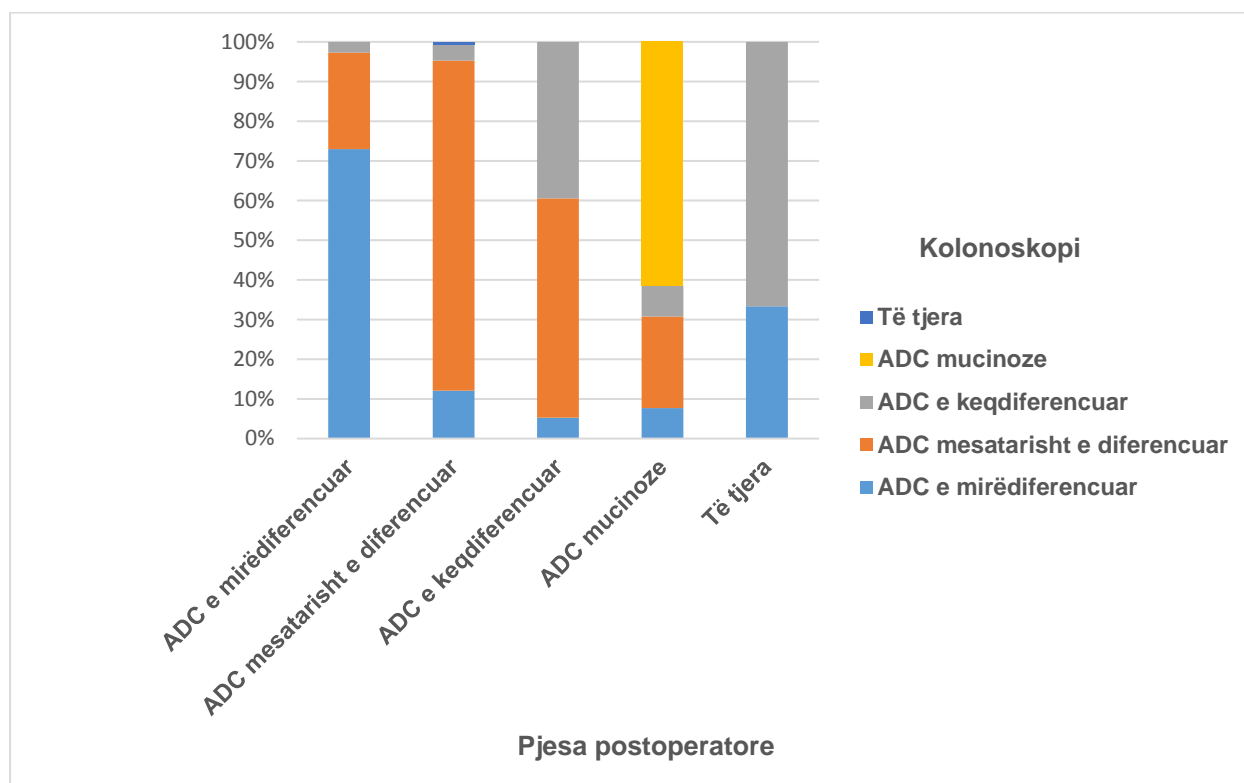
Tipi histologjik	Kolonoskopi (%)	Postoperacion (%)
Adenokarcinomë e mirëdiferencuar	52 (19.8)	37 (14.1)
Adenokarcinomë mesatarisht e diferencuar	171 (65.3)	149 (56.9)
Adenokarcinomë e keq diferencuar	29 (11.1)	38 (14.5)
Adenokarcinomë mucinoze	8 (3.1)	13 (5)
Të tjera	2 (0.8)	3 (1.1)
Të humbur	0	22 (8.4)
Totali	262 (100)	262 (100)

**Grafiku 6.2. Vlerësimi i biopsisë kolonoskopike dhe asaj postoperatore.**

Në tabelën 6.5 është paraqitur krahasimi i vlerësimit histopatologjik të tumorit midis biopsisë kolonoskopike dhe asaj postoperatore. Kjo është përcaktuar saktë në 174/240 (72.5%) raste. Mbivlerësimi u vu re në 17/240 (7.1%) raste dhe nënvlerësimi në 49/240 (20.4%) raste. ADC e mirëdiferencuar u mbivlerësua në 10/37 (27%) raste, ADC mesatarisht e diferencuar në 7/149 (4.7%) raste dhe nënvlerësuar në 18/149 (12.1%), ADC e keq diferencuar u nënvlerësua në 23/38 (60.5%) raste dhe ajo mucinoze në 4/13 (30.7%) raste. Të njëjtat të dhëna janë paraqitur dhe me anë të grafikut 6.3. Koeficienti i korrelacionit Kappa u përlogarit 0.494 (95%CI: 0.384-0.597), që do të thotë që përputhshmëria midis këtyre dy vlerësimeve është e moderuar.

Tabela 6.5. Krahasimi i biopsisë kolonoskopike me atë postoperatore

Pjesa postoperatore						
Kolonoskopi	ADC e mirëdiferencuar	ADC mesatarisht e diferencuar	ADC e keqdiferencuar	ADC mucinoze	Të tjera	Totali
ADC e mirëdiferencuar	27	18	2	1	1	49
ADC mesatarisht e diferencuar	9	124	21	3	0	157
ADC e keqdiferencuar	1	6	15	1	2	25
ADC mucinoze	0	0	0	8	0	8
Të tjera	0	1	0	0	0	1
Totali	37	149	38	13	3	240



Grafiku 6.3. Shpërndarja e biopsisë kolonoskopike në atë postoperatore.

7. VLERËSIMI TË DHËNAVE KOLONOSKOPIKE DHE STADIFIKIMIT POSTOPERATOR ME TË DHËNAT HISTOPATOLOGJIKE

Për të përcaktuar nëse forma të ndryshme histopatologjike (adenokarcinomë vs mucinoze) të CRC mund të kenë lidhje me lokalizimin rektal apo kolonik, bëmë krahasimet e mëposhtme nëpërmjet regresionit logjistik të dyfishtë. Ndonëse shohim një shifër më të lartë karcinomash mucinoze në kolon se sa në rektum, kjo e dhënë nuk gjen mbështetje statistikore ($p=0.091$). Për sa i përket shpërndarjes së llojeve histopatologjike, në kolon ajo duket thujtëse njëllor midis kolonit të majtë e të djathtë (tabela 7.1)

Tabela 7.1. Krahasimi i lokalizimit në varësi të llojit histopatologjik

Lloji histopatologjik	Rektum	Kolon	P	OR 95% CI	Kolon Sinister	Kolon Dekster	P	OR 95% CI
Adenoca	108 (97.3) †	116 (92.1)	0.091	3.11 (0.83- 11.57)	77 (93.9)	39 (88.6)	0.304	1.97 (0.53- 7.23)
Ca Mucinoze	3 (2.7)	10 (7.9)			5 (6.1)	5 (11.4)		
Totali	111 (100)	126 (100)			82 (100)	44(100)		

†Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa.

Më poshtë (tabela 7.2) kemi bërë krahasime duke u bazuar mbi shkallën e malinjitetit të CRC në varësi të lokalizimit. Adenokarcinoma e mirë dhe mesatarisht e diferencuar është klasifikuar me malinjitet të ulët, ndërsa adenokarcinoma e keq-diferencuar dhe ajo mucinoze, me malinjitet të lartë. Format me malinjitet të ulët dominojnë kryesisht në segmentin rektal nëse krahasohen me kolonin në përgjithësi ($p=0.029$, OR: 2.04, 95% CI: 1.06 -3.91). Nga ana tjetër, brenda kolonit dominojnë format me malinjitet të ulët, ndërkohë që format me malinjitet të lartë paraqiten më shumë në segmentet e kolonit e djathtë ($p=0.031$, OR: 2.41, 95% CI: 1.07 -5.40).

Tabela 7.2. Krahasimi i shkallës së malinjitetit të tumorit në varësi të lokalizimit

Shkalla e malinjitetit	Rektum	Kolon	P	OR 95% CI	Kolon i majtë	Kolon i djathtë	P	OR 95% CI
E ulët	94 (84.7) †	92 (73.1)	0.029	2.04 (1.06 - 3.91)	65 (79.3)	27 (61.4)	0.031	2.41 (1.07 - 5.40)
E lartë	17 (15.3)	34 (26.9)			17 (20.7)	17 (38.6)		
Totali	111 (100)	126 (100)			82 (100)	44 (100)		

†Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa.

Në të njëjtin këndvështrim, analiza e të dhënave të shkallës së malinjitetit në raport me segmente të caktuara kolonit, bën të qartë se format me malinjitet të ulët dominojnë në mënyrë sinjifikative në të gjitha segmentet e kolonit të majtë ndërsa, në kolonin e djathtë kjo domethënie statistikore arrihet vetëm për cekumin. Format me malinjitet të lartë sikundërse e pamë dhe në tabelën paraardhëse, janë më të shpeshta në kolonin e djathtë e përkatësisht në transvers, ascendent dhe fleksurë hepatiche.

Tabela 7.3. Krahasimi i shkallës së malinjitetit të CRC sipas lokalizimit segmentar kolorektal.

Shkalla e malinjitetit	Rektum	Sigëm	Descendent	Fl. Lienale	Transvers	Fl. hepatiche	Ascendent	Cekum
E ulët	94 (84.7) †	53 (77.9)	7 (87.5)	5 (83.3)	2 (40)	7 (63.6)	7 (50.3)	11 (68.7)
E lartë	17 (15.3)	15 (22.1)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (60)	4 (36.4)	5 (41.7)	5 (31.3)
Totali	111 (100)	68 (100)	8 (100)	6 (100)	5 (100)	11 (100)	12 (100)	16 (100)
P	<0.001	<0.001	0.003	0.027	0.548	0.212	0.679	0.037

†Numri absolut dhe përqindja sipas kolonave në kllapa.

Kur vlerësuam prezencën e CEA patologjike me tiparet histopatologjike të tumorit, pavarësisht se vërehet një tendencë për prevalencë më të lartë tek tumoret me shkallë të lartë të malinjitetit, dhe tek lloji mucinoz, këto nuk arritën sinjifikancë të rëndësishme statistikore për shkak të numrit të vogël të rasteve. (tabela 7.4).

Tabela 7.4. Lidhja e CEA me të dhënat histopatologjike postoperatore

		≤ 5ng/mL (%) N=46 (48.4)	> 5ng/mL (%) N=49 (51.6)	Totali (%) 95 (100)	P	OR (95%CI)
Shkalla e malinjitetit:	E ulët	41(51.2) †	39 (48.8)	80 (100)	0.209	1.10 (0.66-6.71)
	E lartë	5 (33.3)	10 (66.7)	15 (100)		
Tipi histologjik:	Adenokarcinomë	44 (50)	44 (50)	88 (100)	0.288	2.50 (0.46-13.58)
	Mucinoze	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100)		

† Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

Tabela më poshtë (7.5) paraqet shpërndarjen e gjatësisë së tumorit në varësi të karakteristikave histopatologjike postoperatore të tumorit. Shtrirja >5cm u has më shpesh në

tumoret me shkallë të lartë malinjiteti (73.3% vs 26.7%, $p=0.005$) dhe në format mucinoze (80% vs 20%, $p=0.008$) Gjithashtu, u gjet korrelacion i rëndësishëm statistikor midis shkallës së malinjitetit dhe shtrirjes së tumorit: sa më e lartë shkalla e malinjitetit, aq më e gjatë shtrirja e tumorit $>5\text{cm}$, $p=0.042$, $OR=2.13$ (95%CI: 1.03-4.43). E njëjta gjë u vu re edhe për tipin histologjik, ku tumoret me shtrirje $>5\text{cm}$ vihen re më shpesh tek format mucinoze sesa tek ato jo mucinoze (adenokarcinoma), 80% vs 59.1%, $OR=2.78$ (95%CI: 0.57-13.40).

Tabela 7.5. Lidhja e shtrirjes në gjatësi me të dhënat histopatologjike postoperatore

		$\leq 5\text{cm}$ (%) N=81 (39.9)	$> 5\text{cm}$ (%) N=122 (60.1)	Totali (%) 203 (100)	P	OR (95%CI)
Shkalla e malinjitetit:	E ulët	69 (43.7) †	89 (51.6)	158 (100)	0.042	2.13 (1.03-4.43)
	E lartë	12 (26.7)	33 (73.3)	45 (100)		
Tipi histologjik:	Adenokarcinomë	79 (40.9)	114 (59.1)	193 (100)	0.204	2.78 (0.57-13.40)
	Mucinoze	2 (20)	8 (80)	10 (100)		

† Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave në kllapa.

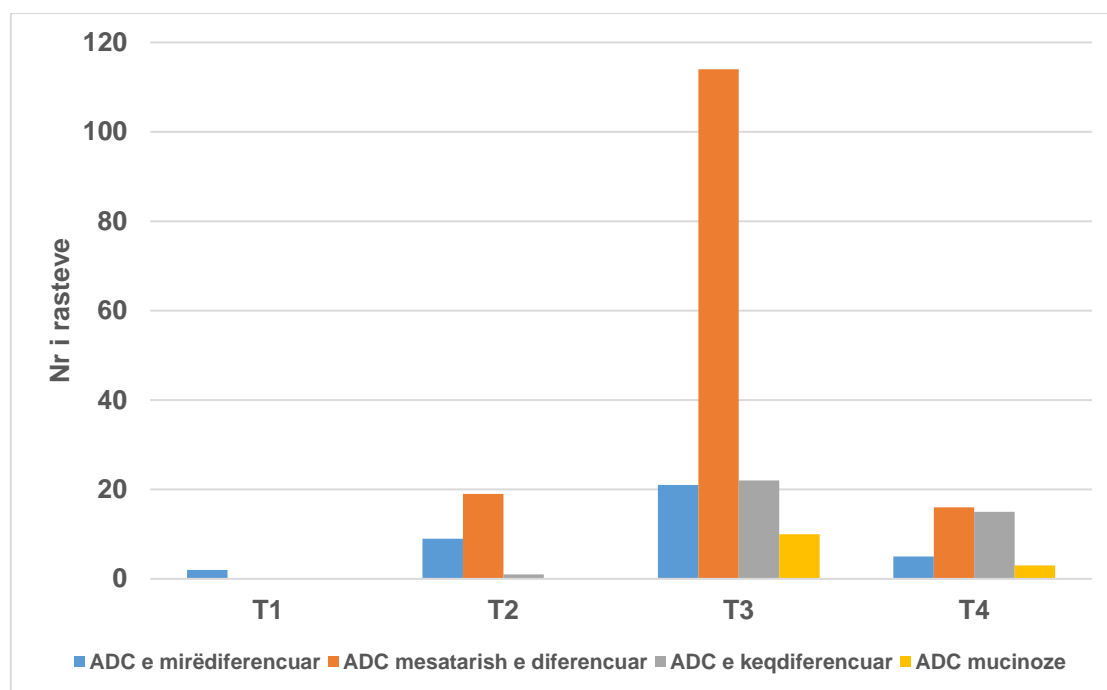
Lidhja midis Stadi TNM dhe histopatologjisë

Në tabelën 7.6 paraqitet korrelacioni midis stadi T të përcaktuar postoperator si dhe ekzaminimit histopatologjik përkatës. Siç dallohet qartë edhe nga grafiku 7.1, format më të avancuara T3 dhe T4 karakterizohen nga një tip histologjik më agresiv (ADC e keqdifercuar dhe ajo mucinoze shihen pothuajse ekskluzivisht në stadin T3 dhe T4), gjë e cila merr edhe rëndësi statistikore, $p=0.001$.

Tabela 7.6. Lidhja e stadi T me tipin histopatologjik

Stadi T	ADC e mirë diferencuar (%)	ADC mesatarisht e diferencuar (%)	ADC e keq diferencuar (%)	Mucinoze (%)	Totali (%)	Vlera e P-së
T1	2 (100) †	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0.001
T2	9 (31.1)	19 (65.5)	1 (3.4)	0 (0)	29 (100)	
T3	21 (12.6)	114 (68.3)	22 (13.2)	10 (5.9)	167 (100)	
T4	5 (12.8)	16 (41)	15 (38.5)	3 (7.7)	39 (100)	
Totali	37 (15.6)	149 (62.9)	38 (16)	13 (5.5)	237 (100)	

†Numri absolut dhe përqindjet sipas rreshtave në kllapa.



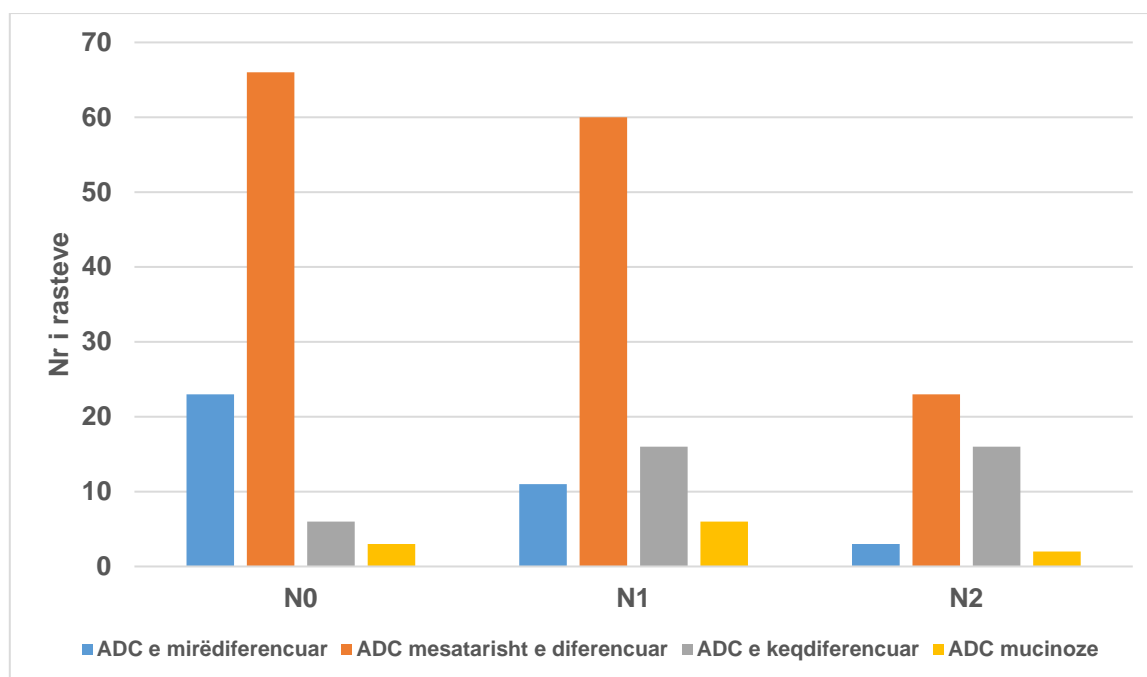
Grafiku 7.1. Krahasimi i stadi T me llojin histopatologjik.

Në tabelën 7.7 paraqitet stadi N postoperator në varësi të agresivitetit histopatologjik të tumorit. ADC e mirëdiferencuar gjendet me shpesh në N0 krahasuar me N1 dhe N2 (23.4% vs 11.6% vs 6.8%). Përkundrazi, ADC e keqdiferencuar (6.1% vs 16.8% vs 36.4%) dhe mucinoze (3.1% vs 8.4% vs 4.5%), konstatohen më shpesh në stadet N1+N2 krahasuar me N0. Këto të dhëna marrin rëndësi statistikore, $p=0.001$. Këto gjetje paraqiten dhe me anë të grafikut 7.2.

Tabela 7.7. Krahasimi i stadi N me llojin histopatologjik

Stadi N	ADC e mirëdiferencuar (%)	ADC mesatarisht e diferencuar (%)	ADC e keq diferencuar (%)	ADC Mucinoze (%)	Totali (%)	P
N0	23 (23.4) [†]	66 (67.4)	6 (6.1)	3 (3.1)	98 (100)	0.001
N1	11 (11.6)	60 (63.2)	16 (16.8)	8 (8.4)	95 (100)	
N2	3 (6.8)	23(52.3)	16 (36.4)	2 (4.5)	44 (100)	
Totali	37 (15.6)	149 (62.9)	38 (16)	13 (5.5)	237 (100)	

[†]Numri absolut dhe përqindjet sipas rreshtave në kllapa.



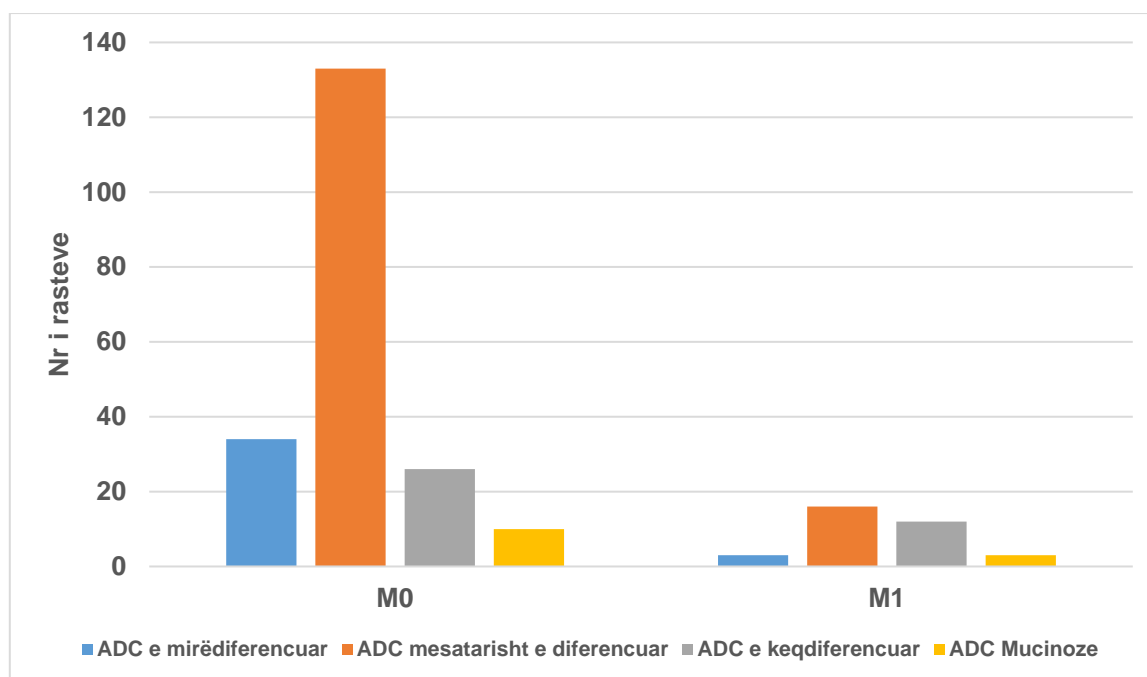
Grafiku 7.2. Krahasimi i stadi N me llojin histopatologjik.

Në tabelën 7.8 paraqitet lidhja e stadi M me llojin histopatologjik të tumorit. Në të dyja stadiet forma më e shpeshtë histopatologjike është adenocarcinoma mesatarisht e diferencuar. Vërehet që forma e mirëdiferencuar (16.7% vs 8.8%) dhe ajo mesatarisht e diferencuar (65.6% vs 47.1%) hasen më shpesh në M0, ndërsa e keqdiferencuara (35.5% vs 12.8%) dhe mucinoze (8.8% vs 4.9%) haset më shumë në M1, $p=0.009$. Kjo paraqitet dhe me anë të grafikut 7.3.

Tabela 7.8. Krahasimi i stadi M me llojin histopatologjik

Stadi M	ADC e mirëdiferencuar (%)	ADC mesatarisht e diferencuar (%)	ADC e keq diferencuar (%)	ADC mucinoze (%)	Totali (%)	Vlera e P-së
M0	34 (16.7) †	133 (65.6)	26 (12.8)	10 (4.9)	203 (100)	0.009
M1	3 (8.8)	16 (47.1)	12 (35.3)	3 (8.8)	34 (100)	
Totali	37 (15.6)	149 (62.9)	38 (16)	13 (5.5)	237 (100)	

†Numri absolut dhe përqindjet sipas rreshtave në kllapa.



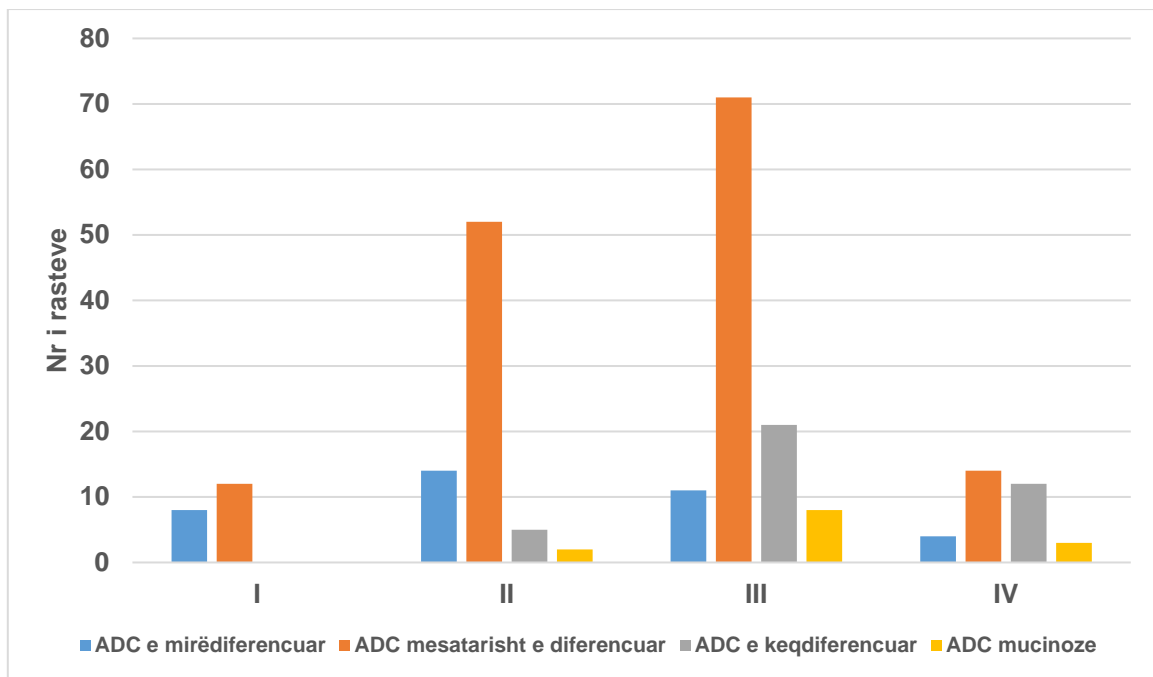
Grafiku 7.3. Krahasimi i stadi M me llojin histopatologjik.

Në tabelën më poshtë (7.9), paraqitet lidhja e stadifikimit TNM me llojin histopatologjik. Në stadet e lokalizuara (I+II) mbizotërojnë format e mirë dhe mesatarisht të diferencuara, ndërsa në stadet e avancuara (III+IV) më shumë format e keqdiferencuara dhe mucinoze, $p=0.001$. Kjo gjë paraqitet dhe me anë të grafikut 7.4.

Tabela 7.9. Krahasimi i stadi TNM me llojin histopatologjik

Stadi TNM	ADC e mirë diferencuar (%)	ADC mesatarisht e diferencuar (%)	ADC e keq diferencuar (%)	ADC mucinoze (%)	Totali (%)	Vlera e P-së
I	8 (40) †	12 (60)	0	0	20 (100)	0.001
II	14 (19.2)	52 (71.2)	5 (6.9)	2 (2.7)	73 (100)	
III	11 (9.9)	71 (64)	21 (18.9)	8 (7.2)	111 (100)	
IV	4 (12.1)	14 (42.4)	12 (36.4)	3 (9.1)	33 (100)	
Totali	37 (15.6)	149 (62.9)	38 (16)	13 (5.5)	237 (100)	

†Numri absolut dhe përqindjet sipas rreshtave në kllapa.



Grafiku 7.4. Krahasimi i stadit TNM me llojin histopatologjik

V

DISKUTIME

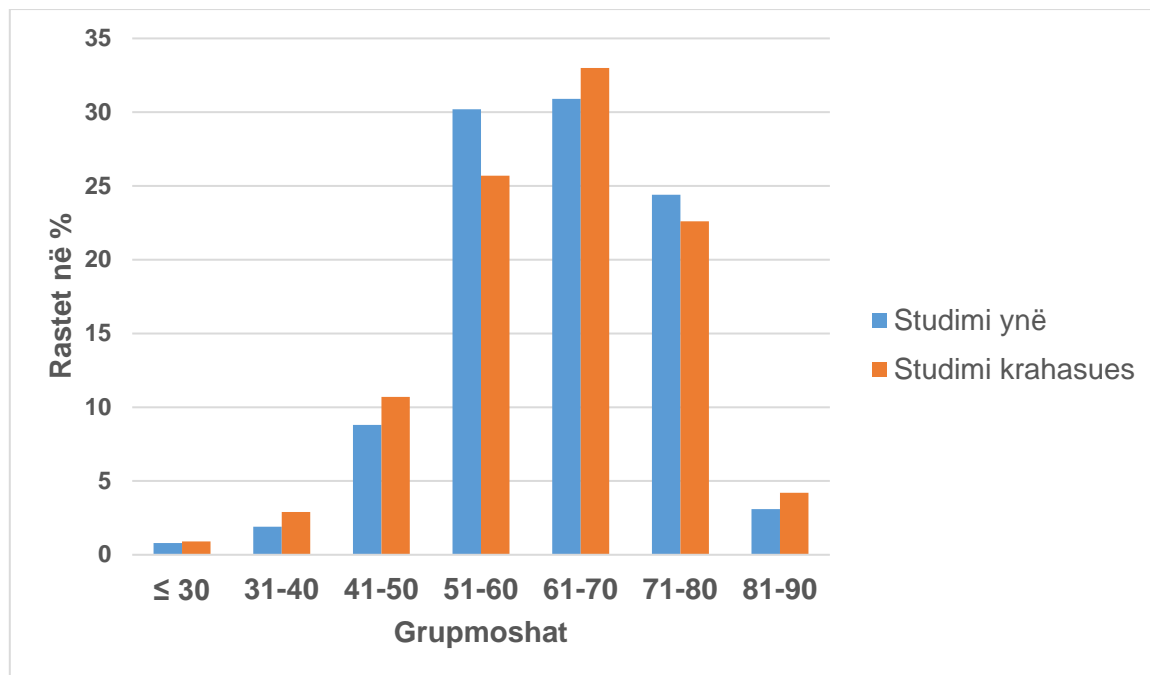
CRC është një ndër patologjitë malinje më të përhapura, kryesisht në vendet e zhvilluara. Ai është kanceri i tretë i diagnostikuar me shpesh te meshkujt dhe i dyti te femrat në botë.¹⁰⁰ Incidenca ndryshon në bazë të rajoneve gjeografike; vendet në zhvillim paraqesin një incidencë rreth 5 për 100 000 banorë, ndërsa vendet e zhvilluara deri në 50 për 100 000 banorë.³ Ky variacion i atribuohet kryesisht ndryshimeve në mënyrën e ushqyerjes dhe në stilin e jetesës që ekziston midis këtyre vendeve. Në këtë përfundim është arritur pas studimeve të shumta të cilat vunë re një rritje të incidencës së CRC tek popullatat që kishin emigruar nga vendet në zhvillim tek ato të zhvilluara.⁴ Gjatë dekadave të fundit, po vihet re që për shkak të zhvillimit ekonomik, incidenca e CRC po rritet edhe në vendet që më parë kanë patur një incidencë të ulët dhe kjo sidomos në zonat urbane.¹⁰¹ Shqipëria, një vend në tranzicion, ka një popullatë e cila po adapton mënyrën perëndimore të jetesës, gjë që reflektohet dhe me rritjen e shkallës së mbipeshës dhe obezitetit. Sipas të dhënave të Institutit të Statistikave të Shqipërisë të vitit 2010, 53% e meshkujve 15-49 vjeç dhe 36% e femrave të së njëjtës grupmoshë janë mbipeshë, nga të cilët 9% e meshkujve dhe 10% e femrave janë obezë.

Për të parë nëse kjo situatë ka ndikuar në incidencën e CRC në vendin tonë, kryem një studim mbi të gjithë të sëmurët të trajtuar në QSUT, në vitet 2011-2016 ku u përfshinë 1529 raste me CRC. Duke patur parasysh që QSUT është qendra spitalore më e madhe në vend, ku trajtohen thuajse të gjitha rastet me CRC në Shqipëri, ne përlllogaritëm që incidenca e CRC prej 9.7 për 100000 banorë, mund të përgjithësohet në nivel popullate.¹⁰² Kjo vlerë mbetet më e ulët në krahasim me vendet e tjera europiane.

Nga ana tjetër, karakteristikë e vendeve me incidencë të ulët është mosha e re e të prekurve me CRC.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Në studimin tonë, mosha mesatare u përlllogarit 62.7 ± 11.0 vjeç (tabela 1.1). Thuajse të njëjtën moshë mesatare (61.74 ± 11.57 vjeç) gjetëm dhe në studimin tjetër tonin të përmendur më sipër.¹⁰² Këto vlera janë të paktën 5 vite më të larta se në vendet e tjera në zhvillim si Turqia, Irani, Egjipti, apo dhe Tajlanda⁴, por rreth 10 vite më të ulëta se mosha mesatare e CRC në vendet e zhvilluara.¹⁰⁶

Në grafikun V.1 është paraqitur shpërndarja sipas grupmoshave e rasteve tona me CRC krahasuar me të dhënat po nga punimi ynë epidemiologjik.¹⁰² Siç edhe duket, grupmosha që paraqet dhe incidencën më të lartë për të dy grupet e marra në studim është ajo 61-70 vjeç pasuar nga ajo 51-60vjeç.

Për sa i përket raportit M: F sërisht në të dy grupet tona mbizotërojnë meshkujt por pa ndonjë ndryshim të rëndësishëm statistikor midis tyre (tabela 1.1). Ajo që është interesante në raport me gjininë dhe grupmoshën është që piku i incidencës së CRC te femrat është një dekadë më herët se te meshkujt, pra në dekadën e 6-të (tabela 1.2). Probabilisht ky ndryshim mund të jetë i lidhur me ndryshimet hormonale komplekse tek femrat në këtë grupmoshë, e pikërisht me menopauzën.¹⁰⁷



Grafiku V.1. Krahasimi i shpërndarjes së CRC sipas grupmoshave në Shqipëri.

Diskutim mbi kohëzgjatjen e anamnezës dhe shenjave klinike në momentin e diagnozës

Shenjat klinike më të shpeshta të hasura te të sëmurët tanë janë çrregullimet e defekimit (80.2%), të pasuara nga anemia (76%), rektorragjia (67%), masë rektale në tushe (12.6%), obstruksioni (9.2%) dhe masa abdominale (5%) (tabela 1.4). Anemia dhe rektorragjia, të dyja së bashku, përbëjnë rreth 84% të paraqitjes së CRC. Alexiusdottir et al, në studimin e tyre bazuar në nivel popullate, konstatuan se shenjat më të shpeshta janë ato të përgjithshme, si lodhje, rënie oreksi, gjendje e përgjithshme jo e mirë (66.6%), të pasuara nga çrregullimet e defekimit (64.7%) dhe rektorragjia (53.4%).¹⁰⁸ Ndërsa për Lasson et al, shenjat më të shpeshta ishin ato të rektorragjisë të kombinuara me aneminë.¹⁰⁹ Krahasuar me studimet e tjera, rektorragjia vërehet më shpesh në rastet tona, pasi dhe numri i rasteve me kancer të rektumit në veçanti është i lartë rreth 47% (tabela 2.1). E njëjta gjë vërehet dhe në studimin e Alrubaie et al¹¹⁰ ku rektumi përbën lokalizimin më të shpeshtë (58.7%) dhe prevalenca e rektorragjisë ishte 76%. Gjithashtu, ajo që vihet re është që për të tre shenjat që hasen më shpesh në rastet tona kohëzgjatja mesatare është e lartë, rreth 21 javë pra rreth 5 muaj (tabela 1.5). Në tabelën V.1 paraqitet një përmbledhje e kohëzgjatjes mesatare të anamnezës së gjetur në studimin tonë së bashku me studimet e tjera. Vlera më të larta se te grupi ynë u vunë re në grupin e Tajlandës dhe atë të Irakut.^{110, 114}

Tabela V.1. Krahasimi i kohëzgjatjes mesatare të anamnezës midis studimeve

Studimet	Viti	Vendi	Numri	Tipi i studimit	Anamneza
Osslon et al ¹¹¹	2004	Suedi	228	Retrospektiv	17 javë
Gonzalez-Hermoso et al ¹¹²	2004	Spanjë	895	Retrospektiv	3 muaj
Ben-Ishay et al ¹¹³	2013	Izrael	236	Retrospektiv	1.8 muaj
Esteva et al ¹¹⁴	2013	Spanjë	795	Prospektiv	128 ditë
Phiphatpatthamaamphan et al ¹¹⁵	2016	Tajlandë	121	Retrospektiv	173 ditë
Patil et al ¹⁰⁴	2017	Indi	800	Retrospektiv	4 muaj
Alrubaie et al ¹¹⁰	2019	Irak	63	Retrospektiv	7.3 muaj
Studimi ynë	2020	Shqipëri	262	Prospektiv	20.8 javë

Në pamundësi për të bërë një krahasim direkt midis studimit tonë dhe studimeve të tjera në lidhje me shpërndarjen e kohëzgjatjes së anamnezës, për shkak të mënyrës së larmishme të raportimit, në tabelën V.2 përmblojdëm vetëm disa nga to, të ndarë sipas javëve. Vihet re që në dy studimet e tjera numri i të diagnostikuarve brenda muajit të parë është në mënyrë të ndjeshme më i lartë se sa në grupin tonë. Po ashtu edhe në grupin e CRC nga Iraku të paraqitur në tabelën 1, pavarësisht se kohëzgjatja mesatare e anamnezës është ndjeshëm më e lartë se e jona (7.3 muaj vs 4.7 muaj), ajo që bie në sy është që brenda muajit të parë u diagnostikuan 20% e rasteve ndërsa 50% brenda 2 muajve.¹¹⁰

Tabela V.2. Krahasimi midis shpërndarjes së anamnezës në studime

Kohëzgjatja e anamnezës	Studimi ynë 2020	Stapley et al 2006 ¹¹⁶	Bedir et al 2016 ¹¹⁷	Gonzales et al 2004 ¹¹²
0-30 ditë	10%	17%	30%	47.6% < 3 muaj
31-90 ditë	33%	26%	20%	
91-180 ditë	35%	18%	14%	
181-365 ditë	19%	30%	20%	52.4% > 3 muaj
1-3 vjet	3%	0	11%	
> 3vjet	0	0	5%	

Kjo merr një rëndësi të veçantë duke patur parasysh që rektorragjia me/pa anemi dhe aq më tepër e shoqëruar me çrregullimet e defekimit përbëjnë shenjat kryesore të alarmit për sa i përket CRC.¹¹⁸ Sipas studimeve, vlera kryesore e kolonoskopisë së pari qëndron në kryerjen e saj tek personat me rektorragji. Lassen et al diagnostikuan leziona të kolonit në rreth 66% të rektorragjive, nga të cilat 45% ishin të lidhura me prezencën e CRC dhe polipeve.¹⁰⁹ Kjo është dhe arsyeja pse të sëmurët tanë me rektorragji +/- anemi, që nga momenti i paraqitjes tek mjeku gastroenterolog dhe deri në kryerjen e kolonoskopisë, kaluan mesatarisht 4.5 javë. Ky interval ishte dhe më i shkurtër në rastet e një anamneze të gjatë, $r=0.982$, $p=0.001$, afate kohore të krahasueshme dhe ndoshta edhe më të shkurtra se shumë studime të tjera. Në këto kushte mund të hamendësojmë që faktori kryesor që lidhet me anamnezën e zgjatur është vonesa e paraqitjes së të sëmurit te mjeku i familjes si dhe vonesat e referimit për konsultë pranë mjekut gastroenterolog. Ka mjaftueshëm studime, që duke krahasuar shenjat klinike me stadin e CRC, gjejnë lidhje midis pranisë së rektorragjisë dhe diagnostikimit në stadi të hershëm të tumorit,^{108,112,113,116,119} gjë që mund të shpjegohet qoftë me shfaqjen e saj që në fazat fillestare të tumorit, qoftë dhe me faktin që mjekët dhe individët mund të jenë më të vëmendshëm ndaj saj. Fatkeqësisht, shumica e rasteve tona sikundër dhe shumica e rasteve me CRC, rektorragjinë, ia atribuojnë hemorroideve.¹²⁰ Pikërisht i tillë është edhe rasti me anamnezën më të gjatë në grupin tonë S.D. 48 vjeç, 104 javë. Nga ana tjetër, hemorroidet u konstatuan vetëm në 43/175 (24.5%) të rasteve me rektorragji shifër kjo e përafërt me incidencën e hemorroideve në popullatë (20%).¹²¹ Mënyra se si individit e percepton dhe reagon ndaj rektorragjisë është një ndër faktorët kyç në paraqitjen pranë mjekut të familjes.^{114,122} Po ashtu, edhe kategorizimi nga ana e mjekut të familjes i rektorragjisë dhe marrja e një anamneze sa më të hollësishme, ndikon në konsultimin e hershëm tek mjeku gastroenterolog. Anamneza e gjatë e rektorragjisë ndoshta mund të jetë një ndër faktorët e mosshoqërimit të saj me diagnostikimin e një tumori të lokalizuar në rastet tona.

Tek të sëmurët tanë, korrelacion midis shenjave klinike dhe stadi TNM u vu re për aneminë (tabela 5.17). Anemia, u has në mënyrë sinjifikative më shpesh në stadi të avancuara sesa në ato të lokalizuara të CRC $p<0.0001$, OR 6.15 (95%CI: 3.21-9.97). Ky korrelacion është gjetur edhe në studime të tjera, ku disa e kanë përshkruar aneminë si simptomë¹⁰⁸ dhe një pjesë tjetër si vlerë të Hb.^{116,123} Në grupin tonë të CRC është forma e moderuar e anemisë që haset më shpesh në stadi të avancuara (tabela 5.18), $p<0.0001$, OR 4.39 (95%CI: 1.37-9.24). Ndërkohë Stapley et al e gjetën këtë korrelacion edhe me format e lehta të anemisë.¹¹⁶

Po pse anemia të jetë e lidhur me stadi të avancuara të tumorit? Anemia në CRC vjen kryesisht si rezultat i humbjeve minimale kronike të gjakut në formën e gjakut okult, rrjedhimisht ajo shfaqet pasi kanë kaluar disa muaj nga prezenca e tumorit e në mënyrë jo shumë alarmante.^{116,124} Në studimin tonë, anemia vërehet në një shkallë më të lartë, rreth 75.6% (tabela 1.4), krahasuar me 47.7% në studimin e Edna et al ku u përfshinë 1189 raste me CRC të shtrirë në 3 dhjetëvjeçarë në Norvegji,¹²⁴ me 25.8% e gjetur nga Leiva et al¹²⁵ apo 59.8% të gjetur nga Alexiusdottir et al.¹⁰⁸ Nga ana tjetër, në po këto studime rektorragjia hasej në një përqindje më të vogël të rasteve krahasuar me studimin tonë (përkatesisht 42.2%, 59% dhe 53% vs 67%). Po ashtu në studimet e sipërpërmendura edhe në studime të tjera, prevalenca e rektorragjisë dhe anamneza ishte më e shkurtër se në grupin tonë të CRC-ve.^{108,126}

Prevalenca më e lartë e rektorragjisë mund të jetë edhe shpjegimi i prevalencës më të lartë të anemisë në të sëmurët tanë ku 74.8% (131/175) e rektorragjive kishin njëkohësisht edhe anemi dhe vetëm 23% (46/198) e anemive nuk shoqëroheshin me rektorragji. Duke patur parasysh se kohëzgjatja e anamnezës tek grupi ynë ishte disi më e lartë krahasuar me studimet e tjera nga vendet europiane, pavarësisht mungesës së korrelacionit midis kohëzgjatjes së anamnezës dhe stadifikimit të tumorit (tabela 5.2), në rastin e anemisë ajo mund të jetë arsyeja se pse në rastet tona mbizotëron forma e moderuar e anemisë në stadet e avancuara krahasuar me format e lehta të gjetura nga Stapley et al.¹¹⁶ Gonzalez-Hermoso et al, vunë re që prevalenca e anemisë ishte më e lartë në grupin e CRC me anamnezë mbi tre muaj krahasuar me grupin nën 3 muaj.¹¹²

Për sa i përket lidhjes midis kohëzgjatjes së anamnezës në raport me stadifikimin CRC të dhënat e literaturës janë kontradiktore. Një pjesë e studimeve nuk kanë gjetur ndonjë lidhje midis tyre,^{112,116,126-129} të tjera kanë gjetur një lidhje inverse pra, sa më e shkurtër anamneza aq më i avancuar CRC.^{125,130} Të tjerë studiues kanë evidentuar se sa më e gjatë anamneza aq më i avancuar është CRC në momentin e diagnozës.¹³¹ Disa autorë mendojnë që këto të dhëna shpjegohen me diapazonin e agresivitetit biologjik që paraqet tumori, ka raste kur ky agresivitet është i lartë, rrjedhimisht dhe kohëzgjatja e simptomave e shkurtër, sikundër ka dhe raste ku tumori rritet më ngadalë dhe paraqitet me një simptomatologji më të butë por më të zgjatur në kohë.¹³²

Diskutim mbi lokalizimin e CRC

Tumoret e rektumit dhe ato të kolonit zakonisht konsiderohen si një entitet i vetëm: CRC. Megjithatë, rektumi, koloni i majtë dhe ai i djathtë paraqesin disa ndryshime përsa i përket origjinës embriologjike, anatomisë, funksionit, florës mikrobiale dhe profilit gjenetik. Kjo ka bërë që shumë studiues t'i analizojnë karakteristikat e CRC në varësi të lokalizimit.¹³³⁻¹³⁵ Tashmë, ka mjaftueshëm të dhëna të botuara në literaturë për të treguar që faktorët e ndryshëm gjenetikë dhe ambientalë që veprojnë në pjesë të ndryshme të kolonit, janë njëkohësisht përgjegjës edhe për tiparet që paraqet tumori në varësi të lokalizimit p.sh. përdorimi i mishit të kuq dhe atij të përpunuar, dieta e pasur me yndyrna, dhe mungesa e aktivitetit fizik lidhet kryesisht me tumoret e kolonit por jo me ato të rektumit.^{59,136-142}

Të dhënat kryesore në lidhje me lokalizimin në studimin tonë (tabela 2.1) janë prevalenca e lartë e tumorit të rektumit (47%) dhe prevalenca e ulët e kancerit të kolonit të djathtë në krahasim me atë të majtë (18%). Shifra të përafërta me grupin tonë të të sëmurëve kemi vënë re kur studiuam lokalizimin e 1529 rasteve me CRC të shtruar në Shërbimin e Onkologjisë QSU Nene Tereza për një periudhë 5 vjeçare, 2011-2016, ku tumori i rektumit u has në 49.6% dhe ai i kolonit të djathtë në 13.4% të rasteve.¹⁰² Duke ditur që këtij shërbimi i drejtohet pothuajse e gjithë popullsia e Shqipërisë, mendojmë që këto shifra mund të përgjithësohen në rang popullate. Ndërkohë, përsa i përket të dhënave të literaturës, ato paraqesin një variacion të gjerë gjeografik. Në studimet e kryera në vendet e Bashkimit Europian, kancerit i rektumit përbën afërsisht 30-35% të rasteve totale të CRC.⁹⁰ Ndërkohë, vlera të përafërta me tonat, vërehen në vendet në zhvillim, ku dhe incidenca e CRC është më e ulët se ajo e hasur në vendet e zhvilluara. Kështu, kanceri i rektumit u gjend në 45% të rasteve

në një studim të kryer nga Abou-Zeid në Egjipt,¹⁴³ në 42% të rasteve në studimin e Patil et al në Indi;¹⁰⁴ në 43% të rasteve në studimin e Bohorquez et al në Kolumbi;¹⁰³ dhe në 58% në studimin e kryer nga Alrubaie et al në Irak.¹¹⁰ Paralelisht me një prevalencë të lartë të kancerit të rektumit, këto studime si dhe studimi ynë, raportojnë, një prevalencë rreth 16-18% të kancerit të lokalizuar në kolonin e djathtë. Ndërkohë, në dekadat e fundit, në vendet e zhvilluara po vërehet një tendencë e zhvendosjes së CRC nga rektumi apo koloni i majtë në atë të djathtë.¹⁴⁴ Aktualisht, kjo prevalencë në këto vende përlogaritet rreth 25%.^{133,145,146}

Duke patur parasysh që të dhënat nga studimet e vendeve në zhvillim, ku bën pjesë dhe vendi ynë, nuk kanë ardhur si pasojë e procesit të depistimit të popullatës, bashkëshoqërimi i kancerit të rektumit me rektorragjinë dhe mungesa e simptomave specifike në kancerin e kolonit të djathtë, mund të justifikojnë pjesërisht diferencat e prevalencës së CRC të hasur në grupin tonë të të sëmurëve.¹⁴⁷ Nga ana tjetër, edhe pse në vendet e zhvilluara ofrohet një program shumë i mirë depistimi, pjesëmarrja në to nuk është e kënaqshme,¹⁴⁸ rrjedhimisht një pjesë e mirë e CRC diagnostikohen kur shfaqen simptomat.

Në studime të kryera mbi një numër shumë të madh rastesh me CRC, në nivel popullate në vendet europiane, përkatësisht në Danimarkë, Gjermani dhe Islandë ku u përfshinë 23487, 17 641 dhe 2293 raste me tumor të kolonit, u pa që kanceri i kolonit të djathtë hasej më shpesh në moshat e avancuara (rreth të 70-ve) dhe tek femrat.^{133,134,149} Megjithatë, të tjerë autorë ashtu si dhe studimi ynë nuk e gjetën këtë korrelacion.^{150,151} Në studimin tonë, qoftë gjinia, qoftë moshë mesatare e kancerit të rektumit krahasuar me atë të kolonit, apo e kolonit të djathtë krahasuar me atë majtë ishin thuajse njëjloj pa ndryshime të rëndësishme statistikore.

Diskutim mbi shenjat klinike dhe lokalizimin

Kur krahasuam shenjat klinike në raport me lokalizimin kolon/rektum (tabela 2.5), vumë re që rektorragjia ishte më e shpeshtë në tumoret e rektumit, [p=0.001, OR= 5.75 (95%CI: 3.15-10.48)], ndërsa masa abdominale [p=0.022, OR=5.19 (95%CI: 2.77-11.43)] dhe obstrukcioni në tumoret e kolonit [p= 0.007, OR=3.74. (95%CI: 1.27-7.33)]. Kur kolonin e ndamë në të majtë e të djathtë (tabela 2.6), u vu re që anemia shfaqej më shpesh në kolonin e djathtë [p=0.001, OR =5.58 (95%CI: 2.055-15.17)] dhe rektorragjia në të majtin [p=0,001, OR= 4.70 (95%CI: 1.97-9.63)]. Këto të dhëna janë konform rezultateve të marra edhe nga studime të tjera.^{108,133,152} Ndërkohë që në kolonin e majtë anemia është bashkëshoqëuese e rektorragjisë, në kolonin e djathtë ajo është mbizotëruese: shfaqet në 12/14 raste në cekum, 4/5 raste në kolon transvers dhe në të gjitha rastet e lokalizuara në kolon ascendens dhe fleksurë hepatike (grafiku 2.4). Kjo mënyrë shpërndarje e anemisë sipas segmenteve, është pjesërisht konform rezultateve të marra dhe nga Edna et al.¹²⁴ Gjithsesi në grupin e tyre anemia nuk ishte kaq e shpeshtë sa në grupin tonë në tumoret e lokalizuar në sigëm, e rektum, probablisht për shkak të përqindjes më të lartë të rasteve tona të lokalizuara pikërisht në këto dy segmente. Kjo është një e dhënë mjaft e rëndësishme, pasi së bashku me dhimbjet abdominale që shpeshherë janë jo specifike anemia është shenja kryesore klinike e shfaqjes së tumoreve proksimalë të kolonit.¹⁵³

Nga ana tjetër, anemia është bashkëshoqëruese edhe e një sërë patologjive të tjera malinje¹⁵⁴ dhe sipas të dhënave të marra nga Demographic and Health Survey in Albania 2017-2018, rreth 27% e femrave dhe 10% e meshkujve të moshës 40-49 vjeç në Shqipëri vuajnë nga anemia. Risku për CRC tek anemitë e formave të rënda përllëgaritet rreth 7%¹⁰⁹ ndërsa për format e lehta rreth 1%.¹⁵⁵ Në këto kushte, është mjaft e rëndësishme filtrimi që i bëhet rasteve që paraqiten me anemi apo që diagnostikohen rishtazi nga check-up, qoftë dhe i atyre të formave të lehta nga ana e mjekut të familjes. Në këtë rast, testimi për feçe gjak okult do të ishte i domosdoshëm për t'u orientuar sidomos në drejtim të një tumori të kolonit të djathtë.¹⁵⁶

Diskutim mbi formën makroskopike dhe shtrirjen gjatësore në raport me lokalizimin

Pamja makroskopike e tumorit është në varësi të fazës që ndodhet tumori në momentin e diagnostikimit. Në rektum tumori mund të shfaqë forma të ndryshme makroskopike, ekzofite, ulçerative dhe ndonjëherë infiltrative si linitis plastika.⁵⁸ Në kolon, përgjithësisht dominojnë format ekzofite, në kolonin e djathtë dhe format ulçerative në atë të majtë.¹⁵⁷

Në studimin tonë (tabela 2.7, 2.8), mbizotëron forma e përzier në të gjithë segmentet. Numri më i lartë i formave ulçerative lokalizohet në rektum por kjo nuk paraqet rëndësi statistikore. Të tjera studime nuk kanë gjetur diferencat e konstatuara në studimin tonë, kjo probabilitet e lidhur me momentin kur është bërë diagnostikimi dhe/ose veçoritë gjenetike të tumorit.^{105,158} Shtrirja gjatësore e tumorit konsiderohet si një element morfologjik i rëndësishëm në përcaktimin e prognozës së tumoreve të traktit tretës e veçanërisht atij gastrik,¹⁵⁹ por të dhënat mbi rolin i tij në prognozën e CRC janë akoma të diskutueshme.^{158,160-162} Në studimin tonë rreth 60% e rasteve paraqesin një shtrirje >5cm (tabela 2.2). Në raport me lokalizimin, shtrirja e tumorit në kolon ishte më e madhe krahasuar me rektumin (tabela 2.9). Në fakt, tumoret e kolonit mund të jenë asimptomatike për një kohë më të gjatë se ato të rektumit gjë që shpjegon dhe shtrirjen më të madhe të tyre në momentin e diagnozës. Kjo është konstatuar edhe nga studime të tjera.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Shtrirja >5cm dominon në të gjithë kolonin pavarësisht se domethënie statistikore merr vetëm për sigmën dhe kolonin ascendent (tabela 2.10). Kur e krahasuam atë në raport me kolonin e majtë dhe atë të djathtë, kjo domethënie statistikore humbi. Kjo e dhënë nuk konfirmohet nga studimet e tjera të cilat kanë treguar që shtrirja në gjatësi në kolonin e djathtë është më e madhe se në të majtë.^{133,134,164}

Diskutim mbi vlerën e kolonoskopisë dhe imazherisë në përcaktimin e lokalizimit të saktë të CRC

Aktualisht ekzaminimi kolonoskopik konsiderohet si i zgjedhuri në diagnostikimin dhe lokalizimin e CRC.^{166,167} Përcaktimi i saktë i këtij lokalizimit është një nga elementët më të rëndësishëm në hartimin e planit të trajtimit të CRC. I rëndësishëm është ky lokalizim edhe në funksion të laparoskopisë, metodë kjo që ofron të gjitha avantazhet e kirurgjisë mini-invasive^{166,168} por që e privon mjekun nga ndjesia e të prekurit.¹⁶⁹ Në një studim të kryer nga Shoqata Amerikane e Kirurgëve të Kolonit dhe Rektumit, 6.5% e kirurgëve të cilët operonin

me anë të laparoskopisë në përditshmërinë e tyre, pohuan që të paktën një herë të kishin rezekuar segmentin e gabuar të kolonit.¹⁷⁰

Në studimin tonë, shkalla e pasaktësisë së kolonoskopisë në përcaktimin e lokalizimit ishte 15% (tabela 3.2). Kjo shifër është brenda vlerave të publikuara nga studimet e mëparshme, 4-34% ku vlerat më të larta i përkasin studimeve më të hershme.^{54,171} Megjithatë, edhe në studime të kohëve të fundit shkalla e pasaktësisë së raportuar ka qenë e konsiderueshme. Në një studim retrospektiv të 2017, shkalla e pasaktësisë ishte 33%,¹⁷² në 2 studime të tjera multicentrike të zhvilluara në Britaninë e Madhe në 2014 dhe 2016 kjo vlerë ishte përkatësisht 19% dhe 18%.^{173,174} Së fundi, në një studim meta-analitik ku u përfshinë 3221 të sëmurë, shkalla e gabimit (pooled incidence of localization errors) u vlerësua me 15.4%. Kjo vlerë reduktohej në 9.5% kur aplikoheshin tatuazhi i lezionit.¹⁷⁵

Nisur nga praktika e përditshme lokalizimi i saktë i tumorit me anë të endoskopisë paraqet vështirësitë e veta. Ndonëse disa segmente janë më të lehta për tu identifikuar, si p.sh. valvula ileocecale dhe fleksura hepatiche, të tjerat janë më të vështira për t'u lokalizuar saktësisht.¹⁷³ Në studimin tonë, pasaktësitë u hasën në të gjitha segmentet e kolonit (tabela 3.2). Në 14.6% të rasteve pasaktësia lidhej me vetëm me një segment, ndërsa në 0.4% me dy segmente të kolonit. Më shpesh këto pasaktësi u vunë re në kolonin e majtë se sa në të djathtin (75% vs 25%, $p < 0.001$). Përsa i përket shpërndarjes së shkallës së diskordancave, të dhënat e përfutuara nga studimet janë kontradiktore; disa raportojnë vështirësi më të mëdha në lokalizimin e segmenteve të kolonit të majtë,^{176,177} ndërsa të tjerë në ato të kolonit të djathtë.^{178,179} Në 24/36 (66.7%) raste diskordanca ndodhi në rajonin e rektumit, segmentit rektosigmoidien dhe sigmoides. Në të 24 rastet, lokalizimi i saktë ndodhej po brenda këtyre segmenteve.

Përgjithësisht tumoret që lokalizohen nga 0-15cm nga margo anale konsiderohen si tumore të rektumit dhe ato > 15 cm si tumore të sigmoides.⁹⁰ Por kjo distancë mund të ndryshojë në varësi të elasticitetit të zorrës gjatë procedurës hyrëse ose dalëse së skopit.¹⁸⁰ Një tjetër arsye e këtyre pasaktësive mund të jetë edhe mungesa në kolonoskopi e shenjave (landmarks) specifike orientuese për këto rajone. Në këto kushte, është e domosdoshme komunikimi në stafet e përbashkëta midis endoskopistëve, mjekëve kirurgë dhe atyre radiologë. Diskordancat në këtë nivel janë mjaft të rëndësishme pasi tumoret e stadit të III-të dhe të II-të të rektumit përgjithësisht trajtohen me kimio-radioterapi neoadjuvante, ndërsa ato të regjionit rektosigmoidien dhe sigmoides me kirurgji dhe kimioterapi adjuvante në rast nevojë.¹⁸¹ Në tumoret e rektumit është mjaft e rëndësishme dhe përcaktimi i distancës nga margo anale, gjë që do të ndikonte si në llojin e ndërhyrjes kirurgjikale: rezeksion anterior i poshtëm kur kjo distancë është ≥ 5 cm, ose rezeksion abdominoperitoneal, kur kjo distancë është < 5 cm ashtu edhe prognozën.^{55,182} Në studimin tonë konkordanca midis kolonoskopisë dhe kirurgjisë për këtë element është thujse perfekte me Kw 0.817 (95% CI: 0.694-0.922). Diskordancat u vunë re vetëm në 7/112 (6.2%) raste nga të cilat 5 janë konsideruar > 5 cm dhe 2 ≤ 5 cm (tabela 3.12). Johnstone et al raportuan që në 5/15 (33%) rastet me diskordanca ose 5/79 (6.3%), rastet totale ndërhyrja kirurgjikale e planifikuar u ndryshua brenda bllokut operator pasi u konstatua vendosja faktike e tumorit.¹⁷³ Moug et al. raportuan se ky ndryshim i planit operator u ndodhi në 19/65 (29.2%) rasteve me diskordanca ose 19/364 (5.2%) të të gjithë rasteve të marra në

studim.¹⁷⁴ Kur analizuan faktorët e mundshëm që ndikonin në lokalizimin e saktë të tumorit ata gjetën se kryerja e plotë e ekzaminimit kolonoskopik (vizualizimi i cekumit), dhe përdorimi i scope guide* ishish ndër faktorët kryesorë.¹⁷⁴ Po ashtu edhe në studimin tonë 7/36 rastet e keqlokalizuara në kolonoskopi, kishin kryer një ekzaminim jo të plotë, ndërsa në vetëm 29/226 rastet e lokalizuara saktë, kolonoskopia ishte jo e plotë ($p < 0.001$). Piscateli et al në studimin e tyre gjetën rezeksionin paraprak të kolonit si të vetmin faktor ndikues në keqlokalizimin e CRC.¹⁸¹ Studime të tjera treguan që dhe eksperiencia e mjekut endoskopist ishte po ashtu faktor i rëndësishëm.¹⁸³ Shumë përpjekje janë ndërmarrë për të përmirësuar lokalizimin kolonoskopik. Përdorimi i tatuazhit ka rritur saktësinë në 98%¹⁸⁴, ndërsa kolonoskopia intraoperatore deri në 100%.⁵³ Po ashtu, dhe përdorimi i klipeve ka ndikuar mjaft në rritjen e saktësisë së lokalizimit.^{167,185} Në rastet e kolonoskopive jo të plota si dhe tek personat e moshuar edhe kolonografia skanerike dhe MRI mund të ndihmojnë në lokalizimin e saktë të CRC.^{166,186,187}

Së fundi, për sa i përket tumoreve të pjesës distale të kolonit (kryesisht rektumit), ESMO rekomandon përdorimin e endoskopisë rigide (rektomanoskopi) për të lokalizuar dhe njëkohësisht për të përcaktuar kufijtë e tumoreve të rektumit.⁹⁰

Indikacioni kryesor i përdorimit të CT-Scan në CRC është stadifikimi dhe më pak lokalizimi apo diagnostikimi i tumorit.^{188,189} Megjithatë ne vlerësuam që saktësia e përgjithshme e CT në përcaktimin e lokalizimit në të sëmurët tanë është 77.1%, vlerë kjo brenda diapazonit të shifrave të publikuara edhe nga studime të tjera (50%-83%).^{167,177,190} Shkalla e diskordancave (tabela 3.5) ishte më e lartë se ajo e kolonoskopisë pavarësisht se kjo nuk merr rëndësi statistikore (22.9% vs 15%, $p=0.249$). Po ashtu sikurse kolonoskopia, numri më i lartë i mospërputhjeve i përkiste kolonit të majtë se sa atij të djathtë (19.1% vs 3.8%, $p < 0.001$), sidomos rajonit të rektumit, rektosigmoidienit dhe sigmës, përqindje kjo statistikisht jo më e lartë se ajo e gjetur gjatë kolonoskopisë (16.3% vs 9.9%, $p=0.161$).

Interpretimi i CT-scan në lidhje me lokalizimin e CRC dhe sidomos të kësaj zone paraqet vështirësitë e veta. Sipas kriterëve radiologjike, çdo tumor që lokalizohet kaudalisht linjës midis promontoriumit dhe simfizës pubike konsiderohet si tumor i rektumit. Ndonjëherë sigma mund të jetë shumë tortuoze dhe të futet në pelvis duke e bërë mjaft të vështirë përcaktimin e lokalizimit sidomos të tumoreve të pjesës distale të saj. Ndonëse duket se kufiri anatomik midis rektumit dhe kolonit të jetë i qartë, me rektumin nën peritoneum e kolonin në kavitetin abdominal, plika peritoneale në këtë nivel nuk është e drejtë, ajo formon disa pala duke krijuar një zonë tranzitore vështirësisht të interpretueshme. Për këtë arsye ndoshta kombinimi i endoskopisë, tushesë rektale dhe imazherisë do të ishte më i arsyeshëm për lokalizimin e tumoreve në këtë zonë.¹⁹¹ Pavarësisht se saktësia (accuracy) e kolonoskopisë dhe CT-scan në lokalizimin e tumorit të rektumit është e njëjtë, 90.46% (tabela 3.3 dhe 3.6), specificiteti i CT është më i lartë se ai i kolonoskopisë (96.12% vs 89.06%,) që do të thotë që kur imazheristët interpretojnë tumorin si të rektumit shanset që të jetë vërtet i tillë janë më të larta se ato të endoskopistit. Po ashtu, i rëndësishëm është dhe fakti që nga 36 rastet e lokalizuara gabim në kolonoskopi, CT arriti të lokalizonte saktë 20 (55.5%) prej tyre duke e rritur saktësinë e përcaktimit të lokalizimit nga 85% në 93.4% (tabela 3.10). Një vlerë të

* Pajisje imazherike që tregon pozicionimin e saktë 3D të kolonoskopit në kolon.

përafërt gjetën edhe Lee et al, 52.4%.¹⁶⁷ Për Yap et al¹⁸³ dhe Quero et al,¹⁹² kjo vlerë ishte më e ulët, përkatësisht me 38.6% dhe 35%. Duhet nënvizuar që tek studimi i Lee et al, gjatësia mesatare e tumorit ishte 57.2mm, ndërsa tek 2 studimet e tjera ku kjo përqindje ishte më e ulët; edhe gjatësia mesatare e tumorit ishte më e vogël (përkatësisht 40.6mm dhe 36.8mm), gjë që mund të ketë kontribuar në shkallën e korigjimit të gabimit nga CT.

Në CT-scan vihet re dhe një tendencë për të patur më shumë raste se kolonoskopia me mospërputhje me më shumë se 1 segment (20.8% vs 13.3%, p=0.223), nga të cilat 1 rast dhe me diskordancë madhore ku në CT tumori u interpretua si fleksurë hepatike dhe realisht ishte i sigmës (tabela 3.5). Interpretimi i kolonoskopisë po për të njëjtin rast ishte sërish i pasaktë por më afër të vërtetës: kolon descendet. Kjo flet edhe njëherë për vështirësitë e interpretimit të tumoreve të sigmës. Për shkak të tortuozitetit dhe lëvizshmërisë së këtij segmenti mund të ndodhë që imazhi i saj t'i mbivendoset segmenteve të tjerë të kolonit në CT-scan. Duke patur parasysh që CT-scan në të sëmuret tanë pati si qëllim kryesor stadifikimin e tumorit, përdorimi në të ardhmen i kolonografisë skanerike, mund të jetë një metodë e mirë në përmirësimin e saktësisë së lokalizimit.¹⁶⁶

Diskutim mbi vlerën e stadifikimit në trajtimin dhe prognozën e CRC

Në të sëmuret me CRC, stadifikimi preoperator është thelbësor në parashikimin e prognozës dhe në përcaktimin e planit paraprak të trajtimit.¹⁹³ Sistemi që përdoret gjerësisht për stadifikimin e CRC është ai TNM, i rekomanduar nga AJCC IUC. ^{194,195} Ky sistem bazohet në 3 komponentë; në stadin T: thellësinë e shtrirjes së tumorit në murin e kolonit; stadin N: numrin e limfonodulave të prekura; si dhe në stadin M: prezencën ose jo të metastazave. Përveç këtij klasifikimi preoperator të CRC, në praktikën e përditshme, përdoret dhe një tjetër klasifikim TNM, ai kirurgjikal. Ky stadifikim mbështetet në të njëjtët komponentë si ai preoperator pra T, N dhe M, por në këtë rast vlerësimi bazohet mbi të dhënat intraoperatore të përftuara nga mjeku kirurg. Në bazë të këtij stadifikimi, pasi bëhet edhe një herë vlerësimi intraoperator i CRC, plani paraprak i trajtimit mund të ndryshojë në drejtim të një trajtimi kirurgjikal të individualizuar.¹⁹⁶ Stadifikimi postoperator nga ana tjetër, i cili është edhe stadifikimi të cilit i jemi referuar si standarti i artë, kryhet nga mjekët anatomopatologë mbi segmentin e rezekuar të zorrës. Ky stadifikim është vendimtar në përcaktimin e fillimit të terapisë adjuvante si dhe në përcaktimin e prognozës.

Aktualisht, në kohën e përdorimit të kimioradioterapisë neoadjuvante, përputhshmëria e stadifikimit pre intra dhe postoperator merr një rëndësi të veçantë.⁸⁹ Në këtë kontekst, qëllimi kryesor i studimit tonë ishte pikërisht të vlerësonim përputhshmërinë e këtyre klasifikimeve tek të sëmuret e hospitalizuar dhe trajtuar në QSUT. Një tjetër qëllim ishte dhe vlerësimi i potencialit të CT dhe operacionit në diferencimin e të sëmurëve me risk të ulët (T1+T2 e N-) nga ata me risk të lartë (T3+T4 dhe/ose N+).

Pavarësisht se rezonanca magnetike dhe endosonografia janë ekzaminime më të sakta se CT-scan në stadifikimin preoperator të CRC (sidomos stadi T),¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ ato janë teknikisht më të vështira dhe jo gjithmonë të disponueshme. Për këtë arsye, ka mjaft studime që sugjerojnë përdorimin rutinë të CT-scan në stadifikimin preoperator të CRC duke e bërë atë metodën

imazherike më të përdorur.^{197,200-202} Edhe në studimin tonë, për stadifikimin preoperator është përdorur pikërisht CT-Scan (më saktë MDCT).

Diskutim mbi saktësinë në përcaktimin e stadi T

Përcaktimi i saktë i stadi T, ka një rëndësi të veçantë për kancerin e rektumit. Përveç rolit që ka në prognozë e mbijetesë,^{203,204} përcaktimi i saktë i tij është thelbësor në zgjedhjen e strategjisë së trajtimit fillestar (terapi neoadjuvante apo kirurgji). Sipas ESMO, të sëmurët me kancer të rektumit trajtohen vetëm më anë të kirurgjisë kur tumori është i lokalizuar (T1+T2 dhe N-) dhe me kimioradioterapi që paraprin ndërhyrjen kirurgjikale kur tumori është i avancuar (T3+T4 si dhe N+).⁹⁰ Krahasuar me kirurgjinë si terapi fillestare, kimioradioterapia e pasuar nga kirurgjia shoqërohet me më pak recidivë lokale, shkallë më të lartë mbijetesë, si dhe toksicitet më të ulët ose të krahasueshem me terapinë adjuvante postoperative.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Po ashtu përcaktimi i saktë i këtij stadi është i rëndësishëm edhe në përcaktimin e llojit të ndërhyrjes kirurgjikale me anë të laparotomisë, laparoskopisë apo endoskopisë.²⁰⁸ Një tumor i kufizuar në mukozë, T1 mund të trajtohet me rrugë endoskopike; po ashtu një tumor i hershëm T1+T2 përgjithësisht trajtohet me ndërhyrje kirurgjikale laparoskopike, ndërsa për një tumor lokalisht i avancuar T3+T4 trajtimi me kirurgji të hapur do të ishte optimali.

Rëndësia klinike e përcaktimit të saktë të këtij stadi në kancerin e kolonit është ende e diskutueshme. Sipas udhërrëfyesve aktualë shumica e të sëmurëve do të nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjikale (laparoskopi ose laparotomi) dhe çdo vendim në lidhje me terapinë adjuvante merret pas vlerësimit postoperator (anatomopatologjik) të TNM.²⁰⁹ Kohët e fundit, falë të dhënave mjaft premtuese të studimit pilot FoxTrot (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin dhe Targeted-Receptor preOperative Therapy) kimioterapia neoadjuvante po shihet me mjaft interes për trajtimin e të sëmurëve me risk të lartë të kancerit të kolonit (T3+T4).^{95,210} Avantazhi i kësaj terapie qëndron në trajtimin e hershëm të mikrometastazave, një shkallë më të lartë compliance nga ana e të sëmurëve si dhe në reduktimin e ndjeshëm lokoregjonal të tumorit në mënyrë që ai të bëhet i rezequeshëm.²¹¹

Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e vlerësimit të stadi T me anë të CT-scan në studimin tonë është e pranueshme 65.3% ndërsa koeficienti i korrelacionit kappa 0.265 (95%CI 0.207-0.322), $p < 0.001$ flet për një përputhshmëri të kënaqshme (fair agreement) të CT dhe pjesës postoperative (tabela 4.4). Ky rezultat është konform rezultateve të gjetura nga shumë studime të tjera ku saktësia e përgjithshme (overall accuracy) raportohet nga 48% në 81%.²¹²⁻²¹⁴ Ky variacion shpjegohet me llojin e CT (prehelicale, helicale dhe MDCT) të përdorur, si dhe me karakterin retrospektiv apo prospektiv të studimit.^{193,215,216} Studimet retrospektive përgjithësisht raportojnë për një overall accuracy më të lartë se ato prospektive. Kjo ndoshta shpjegohet dhe me seleksionimin më të mirë të rasteve ku ato me tumore të hershme dhe ato të avancuar probabilitisht nuk janë përfshirë në studim.²¹⁵ Faktorët madhorë që ndikojnë në sensitivitetin e CT në përcaktimin stadifikimit në CRC janë: madhësia e tumorit, cilësia e ekzaminimit si dhe nga përvoja e mjekut radiolog i cili interpreton ekzaminimin.^{200,217} Në studimin tonë (tabela 4.3) sensitivitet më të ulët e patën tumoret e lokalizuara T1 (50%) e T2 (20.69%) krahasuar me tumoret e avancuara T3 dhe T4 të cilat paraqitën një sensitivitet më të lartë (përkatesisht 76.51% dhe 51.28%) se tumoret e lokalizuara T1 (50%) dhe sidomos T2

(20.69%). Nga ana tjetër specificiteti i stadeve të lokalizuara T1 dhe T2 (përkatësisht 94.87% dhe 94.69%) ishte më i lartë se ai i stadeve të avancuara T3 dhe T4 (përkatësisht 47.14% dhe 88.83%). Nisur nga tabela 4.2, vërehet që vështirësia më e madhe e CT në rastet tona ishte diferencimi i T2 nga T3. Stadi T2 i cili karakterizohet nga sensitiviteti më i ulët në grupin tonë të rasteve (tabela 4.3) është njëkohësisht dhe stadi që është mbivlerësuar më shumë nga të gjitha stadet e tjera T në 65.5% (19/29) të rasteve (tabela 4.2).

Duke patur parasysh që T2 kemi konsideruar tumorin që shtrihet deri në muskularis propria, reaksioni inflamator peritumoral shpesh interpretohet si invazion tumoral nga ana e radiologëve dhe është një problem mjaft i njohur në stadifikimin preoperator të CRC.^{193,209,218} Po ashtu, edhe evidentimi i vetë muscularis propria me anë të CT-së ka vështirësitë e veta. Gjithsesi, këto mund të shpjegojnë pjesërisht këtë sensitivitet mjaft të ulët të hasur në rastet tona. Siç e kemi përmendur dhe më lart, diferencimi i T2 nga T3 është i domosdoshëm për kancerin e rektumit, për të gjykuar mbi fillimin e kimioradioterapisë neoadjuvante. Në grupin tonë të CRC afro 50% e rasteve përbëhen nga tumore të lokalizuara në rektum, gjë që e bën të domosdoshëm rritjen e sensitivitetit në përcaktimin e T2. Nisur nga ky këndvështrim, vlerësuam aftësinë e CT-scan për të përcaktuar nëse tumori është lokalisht i avancuar (pra T3+T4 u studiua si një variabël i vetëm) apo i lokalizuar (T1+T2 u studiua si një variabël i vetëm). Overall accuracy rezultoi më e lartë (83.5% vs 65.3%), se overall accuracy për stadin T të pagrupuar. Sensitiviteti për T3+T4 ishte i mirë 90.7%, ndërsa specificiteti mbetet sërish i ulët 35.5%. Kjo rritje e sensitivitetit mund të shpjegohet sërish me interpretimin e reaksionit inflamator peritumoral si invazion tumoral nga ana e radiologëve për të minimizuar riskun e nënvlerësimit.

Këto vlera nxjerrin edhe një herë në pah vështirësinë e CT në diferencimin midis T2 dhe T3. Koeficienti i korrelacionit kappa edhe kur krahasuam tumoret pas grupimit në të lokalizuar dhe avancuar mbetet në të njëjtën kategori me atë të përlllogaritur për stadin T të pagrupuar, e kënaqshme (fair agreement) 0.266 (95%CI: 0.211-0.309), $p < 0.001$ (tabela 4.6). Numri i rasteve falls pozitive për tumoret lokalisht të avancuar (tabela 4.5) rezultoi 20/236, (8.5%) ndërsa falls negative (19/236, 8%). Në rast se do ishim bazuar vetëm në vlerësimin e CT-scan, 20 (falls pozitivët) të sëmurë do të mbitrajtoheshin pa qenë realisht e nevojshme dhe 19 (falls negativët) të tjerë nuk do të merrnin trajtimin e duhur. Ndërsa specificiteti i ulët, lidhet kryesisht me numrin e rasteve të nënvlerësuar, sidomos për sa i përket T4 (tabela 4.2) dhe që reflektohet edhe me vlerat e ulëta të VPN (36.7%) për tumoret e avancuara (tabela 4.12). Ndërkohë, vlerat shumë më të larta të saktësisë (accuracy) sidomos për T1, shpjegohen me numrin shumë të vogël të të sëmurëve të diagnostikuar me këtë stad.

Shumë përpjekje janë bërë për të përmirësuar vlerësimin e stadi T, preoperator me anë të CT. Balthazar et al, konstatuan se përgatitja e kolonit së bashku me distendimin adekuat të tij kontribuojnë në rritjen e saktësisë së ekzaminimit,²¹² Ka studime që raportojnë vlera edhe më të larta sensitiviteti (98%) dhe specificiteti (88%) në diferencimin e T1+T2 vs T3+T4 kur për distendimin e kolonit është përdorur uji në vend të ajrit.²¹⁹⁻²²¹ Një distendim i mirë minimizon pseudotrashjet e murit të shkaktuara nga kontraksionet duke përmirësuar ndjeshëm vlerësimin e shtrirjes së tumorit. Kjo gjë nuk është realizuar në të sëmurët tanë pasi në vendin tonë nuk është ende pjesë e protokollit të këtij ekzaminimi. Një tjetër element i rëndësishëm

është edhe trashësia e prerjeve skanerike. Elias et al në një studim analitik ku përfshinë rreth 20 studime, arritën në përfundimin se sensitiviteti ishte më i lartë në studimet në të cilat prerjet ishin <5mm krahasuar me ato >5mm (96% vs 71%).^{193,216} Në të njëjtin përfundim arritën dhe Dighe et al, pas një tjetër studimi meta-analitik.²⁰¹ Tek të sëmurët tanë prerjet gjatë CT ishin 5 mm.

Përvoja e mjekut radiolog në leximin e CT është po ashtu mjaft e rëndësishme. Horvat et al, në studimin e tyre meta-analitik, panë që sensitiviteti për vlerësimin e stadi T ishte më i lartë tek radiologët me eksperiencë krahasuar me ato pa eksperiencë (82.9% vs 67.5%).²¹⁷ Në studimin tonë ekzaminimet u lexuan nga i njëjti mjek me eksperiencë 10 vjeçare në leximin e stadifikimit të CRC si dhe pjesë e stafit të përbashkët medikokirurgjikal. Duhet të kemi parasysh që jo të gjitha ekzaminimet skanerike të të sëmurëve tanë janë kryer në QSUT, pavarësisht interpretimit të tyre nga i njëjti mjek radiolog. Në kuadër të vlerave të ulta të gjetura në rastet tona përcaktimi i një protokollit për anën teknike të kryerjes së CT dhe zbatimi i tij nga ana e gjithë laborantëve dhe mjekëve radiolog do të ishte i domosdoshëm në lidhje me përmirësimin e cilësisë së stadifikimit të CRC

Për sa i përket vlerësimit makroskopik intraoperator, saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e tij ishte më e lartë (72.2% vs 65.3% p=0.10) por jo në mënyrë sinjifikative nga ana statistikore se ajo e CT. Duke mos marrë parasysh vlerat për T1 për shkak të numrit të vogël të rasteve, edhe gjatë ndërhyrjes operatore, stadi T2 (tabela 4.7) sërisht ka qenë më i mbivlerësuar por në një shkallë më të ulët se CT-scan (48.7% vs 65.5% p=0.002). Po ashtu për T4 (tabela 4.7) shkalla e nënvlersimit ishte shumë më e ulët se ajo në CT-scan (7.7% vs 48.75%, p<0.001). Kjo tregon sërisht për vështirësitë e vlerësimit makroskopik të masës tumorale pavarësisht faktit që kirurgët kishin njohuri paraprake mbi vlerësimin e stadi T preoperator. Vlera të përafërta saktësie (overall accuracy) gjatë interventit (70%) u gjetën dhe nga Furukawa et al.²²² Kur gjykohet në lidhje me vlerësimin e tumorit lokalisht të avancuar (T3+T4) overall accuracy rritet nga 72.2% në 78.8%. Në fakt të gjithë parametrat e studiuar në lidhje me vlerën e operacionit në përcaktimin e stadi T janë më të larta se ato të CT-scan (tabela 4.12). Në të dyja metodat problemi kryesor mbetet specifikiteti i ulët në përcaktimin e stadi të avancuara (T3+T4) dhe njëkohësisht sensitiviteti i ulët për stadi të lokalizuara (T1+T2). Të njëjtën llogjikë përmirësimi ndjek edhe koeficienti i përputhshmërisë Kw, i cili është ndjeshëm më i lartë midis operacionit dhe anatomisë patologjike se sa midis CT dhe anatomisë patologjike, (Kw 0.468 vs 0.265 përkatësisht, p<0.001) (nga moderate agreement zbret në fair agreement).

Diskutimi mbi vlerësimin e stadi N në imazheri dhe gjatë operacionit

Sikundërse stadi T, stadi N është mjaft i rëndësishëm në prognozën e CRC. Mendohet që qelizat tumorale përhapen me anë të enëve limfatike fillimisht në limfonoduj dhe më pas në organe të largëta. Pra, prekja e limfonodujve është një moment kyç në përhapjen e tumorit dhe është tregues i prognozës jo të mirë të këtyre të sëmurëve.²²³ Për më tepër, metastazimi në limfonoduj mund të ndodhë në mënyrë të pavarur nga shtrirja në thellësi e tumorit në murin e kolonit, duke e bërë këtë stad një faktor prognostik të pavarur nga stadi T në CRC.²²⁴⁻²²⁶

Stadi N është gjithashtu i rëndësishëm në përcaktimin e strategjisë së trajtimit. Për sa i përket kancerit të rektumit, udhërrëfyesit aktualë rekomandojnë përcaktimin e saktë preoperator të stadi N (N- vs N+) për të gjykuar mbi fillimin e terapisë neoadjuvante.²²⁷ Për kancerin e kolonit udhërrëfyesit nuk parashikojnë kimioterapi neoadjuvante bazuar në statusin preoperator të limfonodujve. Megjithatë, pavarësisht se në studimin FoxTrot të përmendur më sipër stadi N nuk u përdor si kriter specifik i përfshirjes së pacientëve me kancer koloni në studim, 52% e atyre që u përfshinë në krahun e terapisë neoadjuvante rezultuan me prekje të limfonodulave në histopatologjinë postoperatore. E parë në këtë këndvështrim, përcaktimi preoperator i stadi N është i rëndësishëm në vlerësimin e të sëmurëve që mund të përfitojnë nga terapia neoadjuvante në një të ardhme të afërt.

Në planin e trajtimit kirurgjikal, në varësi të numrit të limfonodujve të prekur rezeksioni mund të jetë standart ose radikal. Duke qënë se rezeksioni i radikal shoqërohet me një kontroll më të mirë të tumorit dhe njëherazi me shkallë më të lartë morbiditeti, përcaktimi i saktë i stadi N pre dhe intraoperator është element kyç në shmangien e mbi apo nëntrajtimit të këtyre të sëmurëve.^{228,229}

Në studimin tonë, stadi N0 u diagnostikua më pak gjatë vlerësimit pre dhe intraoperator krahasuar me atë postoperator (tabela 4.13), gjë e cila flet për një tendencë mbivlerësimi të N0 si pre ashtu dhe intraoperator. Saktësia e përgjithshme (overall accuracy) e imazherisë për stadin N rezultoi 55.5% (tabela 4.14), vlerë kjo më e ulët se overall accuracy për stadin T. Stadi N0 dhe N2 (tabela 4.15) u karakterizuan nga sensitivitetet të ulëta, përkatësisht 46.4% dhe 31.8% dhe specificitetet më të larta 88.5% dhe 91.7% krahasuar me N1. Kjo për shkak të një numri shumë të lartë rastesh N2 të nënvlerësuar 30/44 (68.2%) kryesisht si N1 (28/44) dhe një numri po të lartë rastesh N0 të mbivlerësuar kryesisht si N1 52/97 (53.6%) siç paraqitet dhe në tabelën 4.14. Ndërsa për N1 sensitiviteti dhe specificiteti ishin përkatësisht 75.8% dhe 48.2%. Këto të dhëna flasin që vështirësitë më të mëdha në rastet tona ekzistojnë në identifikimin e saktë të N0 dhe N2 se sa N1. Ndërsa kur vlerësojmë pre operator ose jo të limfonodulave N+ vs N-, (tabela 4.17) overall accuracy përlllogaritet 71.2%, një shifër e krahasueshme me shumë studime të tjera të ngjashme ku kjo vlerë varion nga 54-80%.^{67,208,230,231} Sensitiviteti për N+ arrin vlera të pëlqyeshme 88.5%, ndërsa specificiteti mbetet në vlera relativisht të ulëta 46.6%. Këto rezultate janë të ngjashme edhe me studime të tjera ku sensitiviteti ka variuar nga 78-85% dhe specificiteti 41-75%.^{231,232} Ky sensitivitet i lartë për N+ ndoshta i atribuohet faktit që radiologu i cili ka lexuar imazhet skanerike, ka qënë i informuar paraprakisht për tumorin dhe i ka interpretuar imazhet në këtë kontekst. Kjo gjë shoqërohet dhe me rënie të specificitetit (46.4%). Choi et al kur krahasuan interpretimet e stadi N të dy radiologëve, njëri në dijeni të tumorit dhe tjetri jo, vunë re që stadi N i interpretuar nga radiologu me njohuri paraprake mbi tumorin karakterizohej nga sensitivitetet më të larta dhe specificitetet më të ulëta në raport me radiologun tjetër.⁶⁷ Bazuar në tabelën 4.17, numri i rasteve falls pozitiv për stadin N të grupuar është 52/236 (22%) ndërsa i falls negativëve 16/236 (6.8%).

Në rast se do të merrnim për bazë vetëm stadin N+ dhe N- në CT-scan, 52 të sëmurë (falls-pozitivët) do të mbitrajtoheshin me terapi neoadjuvante ndërsa 16 prej e tyre (falls-negativët) nuk do t'u ofrohej ky trajtim, pra do të nëntrajtoheshin. Po ashtu në rast se do të

bazoheshim në përcaktimin e N2 vetëm në CT për të bërë rezeksion më të gjerë të tumorit, të gjitha rastet falls-negative 30/236 (12.7%) nuk do ti ishin nënshtruar kësaj ndërhyrje ndërsa rastet falls-pozitive 16/236 (6.7%), do t'u ishin nënshtruar pa qenë e nevojshme, pra do të mbitrajtoheshin (tabela 4.14).

Heterogjeniteti që ekziston në përcaktimin e limfonodulit metastatik me anë të imazherisë nga studime të ndryshme (madhësia $>5\text{mm}^{201}$, $>8\text{mm}^{233}$, $>10\text{mm}^{77,201,208,212}$ një grup prej 3 ose më shumë limfonodulash^{208,226,233,234} buzë të parregullta, përforsimi nga kontrasti venoz⁷⁷) justifikon pjesërisht gamën e rezultateve të gjetura në literaturë. Madhësia e pozitivitetit të limfonodulit është një ndër faktorët më të rëndësishëm për sa i përket sensitivitetit të CT. Studimet tregojnë që sa më i madh diametri i limfonodulit të konsideruar pozitiv, aq më i ulët është sensitiviteti dhe aq më i lartë specificiteti.^{232,235} Në studimin tonë kriteri imazherik i përdorur për limfonodulin metastatik ishte diametri $\geq 10\text{mm}$, buzët e çrregullta, dhe/ose një grup prej 3 limfonodulash pavarësisht diametrit.

Një tjetër element teknik që ndikon në sensitivitetin e CT është dhe trashësia e prerjes së përdorur. Për këtë qëllim Nerad et al, analizuan një sërë studimesh të publikuara dhe vunë re që në punimet ku trashësia e prerjes së CT-scan ishte $> 5\text{mm}$ sensitiviteti dhe specificiteti për të diagnostikuar limfonodulin metastatik ishte përkatësisht 62% dhe 63%, ndërsa në punimet ku trashësia ishte $<5\text{mm}$ këto vlera rriteshin në 78% dhe 68%.²¹⁶ Po ky grup autorësh, konstatuan që sensitiviteti ndryshonte edhe në varësi të llojit të CT-së së përdorur. MDCT karakterizohej nga vlera më të larta sensitiviteti krahasuar me CT pre-helikal dhe atë helikal 77% vs 68% dhe 64%, respektivisht.²¹⁶ Kjo mund të shpjegohet me faktin se MDCT duke bërë prerje më të holla identifikon një numër më të madh limfonodujsh të vegjël të cilët nga ana tjetër janë më të vështirë për tu interpretuar nëse janë metastatikë apo jo. Përgjithësisht tendenca është që këto limfonoduj të mbivlerësohen duke rritur sensitivitetin në kurriz të specificitetit.⁷⁷ Zakonisht rezultatet falls-pozitive vijnë si pasojë e zmadhimit të limfonodulit nga inflamacioni, ndërsa ato falls-negative nga metastazat mikroskopike tek një limfonodul me përmasa normale. Ka studime që kanë treguar që shumica e limfonodujve metastatikë ndodhin në limfonoduj $<5\text{mm}$.²³⁶⁻²³⁹ Përdorimi i metodave imazherike më të avancuara si PET/CT nuk duket të sjellë ndonjë përmirësim në stadifikimin e stadi N qoftë në drejtim të sensitivitetit qoftë në atë të overall accuracy.^{222,240}

Gjatë operacionit, stadi N është vlerësuar me një saktësi të përgjithshme (overall accuracy) më të mirë sesa CT-scan (63.7% vs 55.5%, $p=0.06$), me një sensitivitet shumë më të lartë sesa CT sidomos për N2 (90.9 vs 31.82%, $p<0.001$). Kjo situatë është ndryshe për N0, i cili shfaq sensitivitet (47.9% vs 46.4%) dhe shkallë mbivlerësimi (52.1% vs 53.6%) thuajse të njëjtë me atë të CT (tabela 4.19 dhe 4.20). Kur krahasojmë N+ vs N- (tabela 4.22), edhe gjatë interventit bie në sy një numër i lartë i rasteve falls pozitive (51/237) ndërsa numri i rasteve falls negative është shumë më i vogël krahasuar me CT, vetëm 2/237 raste (6.7% vs 0.8% $p<0.001$). Përputhshmëria midis CT dhe operacionit për stadin N të grupuar është e moderuar, Kw 0.444, (95%CI: 0.311-0.577) Studimet në lidhje me vlerësimin intraoperator të stadifikimit të CRC janë të pakta. Gjithsesi, në këto pak studime të botuara është vënë re e njëjta tendencë mbivlerësimi për stadin N ashtu si dhe në studimin tonë.⁸⁹ Ky fakt flet edhe njëherë për

vështirësinë që ekziston në diferencimin e limfonodulit inflamator nga ai metastatik edhe gjatë vlerësimit intraoperator.

Diskutim mbi vlerësimin e stadit M

Identifikimi i metastazave është vendimtar për prognozën si dhe për planifikimin e trajtimit të tumorit primar e sekondar në CRC. Këta të sëmurë, të lënë të patrajtuar kanë një mbijetesë mesatare rreth 5-20 muaj.²⁴¹ Për shkak të veçorive anatomike, hepari është organi më i shpeshtë ku metastazon CRC dhe CT-scan është një ekzaminim me sensitivitet dhe specificitet të lartë për identifikimin e metastazave të largëta, sidomos atyre hepatike.^{200,215,242} Në mungesë të komplikacioneve lokale (obstruksionit), përgjithësisht prezenca e metastazave do ta përjashtonte të sëmurin nga trajtimi kirurgjikal fillestar. Trajtimi konvencional në këto raste do të ishte kimioterapia neoadjuvante e pasuar nga kirurgjia dhe kimioterapia adjuvante, i ashtuquajtur "trajtimit sanduiç".²⁴³ Kohët e fundit, ka një tendencë për të trajtuar këta të sëmurë që në fillim me kirurgji pavarësisht prezencës së metastazave hepatike. Afërsisht në 20-30% të të sëmurëve me CRC metastatik, metastazat janë të lokalizuara vetëm në hepar. Studimet tregojnë që mbas trajtimit kirurgjikal të metastazave hepatike së bashku tumorin primar mbijetesa 5 vjeçare mund të shkojë deri në 50% dhe mortaliteti intraoperator të reduktohet në 0-6.6%.²⁴⁴ Por, po ashtu studimet tregojnë që në këto raste që i janë nënshtruar metastazektomisë hepatike dhe shkalla e rekurencës është e lartë deri në 75%, sidomos në hepar.⁹⁷ Në këtë këndvështrim, identifikimi i metastazave dhe vlerësimi i rezektabilitetit me anë të imazherisë janë thelbësore. Në grupin tonë të të sëmurëve në 2 raste me metastaza hepatike të identifikuar gjatë CT, metastazat nuk u identifikuan gjatë ndërhyrjes kirurgjikale (tabela 4.26).

Ashtu si në literaturë edhe në studimin tonë (tabela 5.24), hepari është vendi kryesor i metastazimit (43/262, 16.4%) i pasuar nga peritoneumi (8/262, 3.4%) e pulmoni (5/262, 1.9%). Prezenca e metastazave peritoneale konsiderohet si një ndër faktorët e riskut për një shkallë më të lartë të rekurencës lokale.^{245,246} CT-scan ka një sensitivitet më të ulët në evidentimin e metastazave peritoneale krahasuar me ato hepatike.²⁴⁷ Ky sensitivitet varet nga madhësia e metave peritoneale, sa më të vogla metastazat aq më i ulët dhe sensitiviteti dhe anasjelltas, sa më të mëdha metastazat peritoneale aq më i lartë sensitiviteti.²⁴⁸ Në studimin tonë CT-scan gjeti vetëm 1 nga 8 rastet e evidentuara me metastaza peritoneale gjatë interventit. Nga këto 8 raste, 3 kishin njëkohësisht edhe metastaza të tjera të evidentuar në CT, njëri rast në hepar, tjetri hepar e pulmon dhe i treti në omentum.

Diskutim mbi vlerësimin e stadit TNM

Nisur nga tabela 5.5, format e lokalizuara të CRC (stadi I+stadi II) janë diagnostikuar më shpesh postoperator (35.4%) se sa preoperator (23.4%) dhe intraoperator (17.9%). Kur vlerësojmë rolin e CT në stadifikimin TNM vëmë re që saktësia e përgjithshme është 63.6%. Sërisht konstatohet tendenca e mbivlerësimit mbi atë të nënvlerësimit të rasteve (24.5% vs 11.9%). Ky mbivlerësim vjen kryesisht si rezultat i mbivlerësimit të tumorit të lokalizuar, pra stadi të I (65%) dhe të II (61.1%); stadi i III është mbivlerësuar vetëm në 1/111 (0.6%) të

rasteve (tabela 5.6). Edhe kur vlerësimin skanerik e krahasojmë me atë intraoperator (tabela 5.11), vëmë re që tendenca e mbivlerësimit është po ajo (22.8%) ndërsa ajo e nënvlerësimit është më e ulët se CT-scan (2.5% vs 11.9%). Sikundërse e kemi analizuar më sipër, këto rezultate vijnë si pasojë e mbivlerësimit të stadit N0 dhe atij T2 me anë të të dyja metodave të vlerësimit. Kjo është dhe arsyeja pse ne gjejmë një koeficient korrelacioni (Kw) më të ulët kur studiojmë stadet e grupuara se Kw me stadet e pagrupuara, qoftë midis CT dhe anatomisë patologjike (tabela 5.8, 5.10) Kw 0.373 vs 0.422, qoftë midis ndërhyrjes kirurgjikale dhe anatomisë patologjike (tabela 5.13, 5.15) Kw 0.534 vs 0.594.

Si përfundim, mund të themi që vështirësitë më të mëdha në lidhje me stadifikimin preoperator janë ato të identifikimit korrekt të stadit N0 dhe atij T2. Këto vështirësi hasen dhe gjatë vlerësimit intraoperator të CRC. Duhet të kemi parasysh se pavarësisht qendrës shëndetësore ku është kryer ekzaminimi skanerik, interpretimi është kryer nga i njëjti mjek radiolog në QSUT, pjesë e stafëve të përbashkëta mediko-kirurgjikale, i cili ka pasur njohuri paraprake për prezencën e CRC. Pikërisht ky fakt mund të jetë dhe arsyeja e shkallës së lartë të mbivlerësimit të këtyre stadeve. Nga ana tjetër, ana teknike e realizimit të CT-scan, është mjaft e rëndësishme për një stadifikimin sa më të saktë të tumorit. Kështu, kur stadifikimi për tumoret gastrike u vlerësua në një grup të vogël të sëmurësh të cilët e kryen CT teknikisht korrekt me kontrast oral dhe venoz, shifrat e sensitivitetit dhe specificitetit për tumorin e lokalizuar ishin më të larta krahasuar me shifrat tona (Fatmir Bilaj. Disertacion: Vlerësimi preoperator i kancerit të stomakut: Krahasimi i imazherisë me rezonancë magnetike me CT spiral, të korreluara me të dhënat kirurgjikale dhe histopatologjike. Kapitulli VI, faqja 26, viti 2015).

Duke patur parasysh që në rreth 50% të rasteve CRC lokalizohet në rektum, përdorimi i kontrastit për rektum probablisht do të ndikonte në rritjen e saktësisë së përcaktimit të stadit T aq i domosdoshëm për fillimin e kimioradioterapisë neoadjuvante. Gjithashtu, rritja në mënyrë të vazhdueshme e nivelit të edukimit të laborantëve dhe mjekëve radiologë, kirurgë, gastroenterologë, përmes seminareve dhe pjesëmarrjes në stafe të dedikuara për CRC do të ndikonte mjaft në këtë drejtim.

Diskutime mbi të dhënat sociodemografike, klinike dhe histopatologjike në raport me stadifikimin postoperator të CRC

Klasifikimi i CRC sipas sistemit TNM është aktualisht klasifikimi më i përdorur për të parashikuar prognozën e të sëmurit si dhe për të gjykuar mbi terapinë adjuvante. Klasifikimi postoperator është klasifikimi më i saktë dhe tregues i së vërtetës. Në grupin tonë të pacientëve (tabela 5.1) shumica e tyre 60.8%, janë diagnostikuar në stade të avancuara (stadi III+IV) dhe 39.2% i përkasin stadeve të hershme (I+II). Ky numër kaq i lartë i formave të avancuara mund t'i atribuohet mungesës së depistimit, faktorëve social-ekonomikë dhe mundësisë për t'u paraqitur pranë një qendre shëndetësore. Në tabelën V.3 dhe V.4, është paraqitur krahasimi i të dhënave tona të stadifikimit postoperator për kancerin e rektumit dhe të kolonit me të dhënat nga vende të ndryshme që i përkasin botës së zhvilluar si dhe asaj në zhvillim. Një krahasim i saktë i këtyre të dhënave midis vendeve të ndryshme jo gjithmonë është i mundur. Stadifikimi për vendet e zhvilluara të paraqitura në tabelë, është marrë nga regjistrat e vendeve përkatëse

përpara fillimit të depistimit masiv të popullatës. Këto stadifikime jo gjithmonë janë bazuar në të dhënat postoperatore dhe përfshijnë të gjithë të sëmurët të regjistruar për herë të parë në regjistra pavarësisht ndërhyrjeve kirurgjikale apo kimioradioterapisë paraprake. Gjithsesi, këto të dhëna na ndihmojnë të krijojmë një panoramë të përgjithshme mbi stadifikimin e CRC në këto vende. Stadifikimi i CRC në studimin turk e sidomos atë grek, ku dhe mungon regjistri kombëtar i kancerit, është bazuar në të dhënat postoperatore. Në të grupin tonë të të sëmurëve vërehet një përqindje më e lartë e kancerit të rektumit e të kolonit në stadin e III dhe më e vogël në stadin e I dhe të IV krahasuar me vendet e tjera.

Tabela V. 3. Stadifikimi sipas TNM i kancerit të kolonit në vende të ndryshme

Stadi	Kanada ¹⁰⁶	Mbretëria e Bashkuar ¹⁰⁶	Suedi ¹⁰⁶	Danimarkë ¹⁰⁶	Greqi ²⁴⁹	Turqi ¹⁰⁵	Studimi ynë
0					1.6		
I	17.3%	8.4%	11.4%	11%	15.2%	7%	7.7%
II	30.2%	35.7%	36.6%	30.2%	35.9%	26%	32.5%
III	26%	36.4%	28.6%	27.1%	38%	35%	44.4%
IV	26.5%	19.5%	23.5%	31.4%	9.2%	32%	17.4%

Tabela V. 4. Stadifikimi sipas TNM i kancerit të rektumit në vende të ndryshme

Stadi	Kanada ¹⁰⁶	Mbretëria e Bashkuar ¹⁰⁶	Suedi ¹⁰⁶	Danimarkë ¹⁰⁶	Greqi ²⁴⁹	Turqi ¹⁰⁵	Studimi ynë
0					3.1%		
I	21.2%	19.1%	22.4%	13.2%	26.2%	14%	11.7%
II	22.3%	26.9%	26%	23.7%	26.2%	22%	28.8%
III	31.8%	34.9%	28.7%	36.5%	38.5%	39%	49.5%
IV	24.8%	19.2%	22.9%	26.6%	6.2%	25%	10%

Përsa i përket gjinisë dhe stadi të CRC në momentin e diagnozës, në grupin tonë u vu re një mbizotërim i meshkujve në stadin II dhe sidomos atë IV (tabela 5.3). Ndërkohë në literaturë rezultatet në lidhje me ndikimin e gjinisë në stadifikim janë nga më të ndryshmet. Studimet janë kryesisht të karakterit epidemiologjik dhe përfshijnë një numër shumë të madh pacientësh. Ka punime të cilat kanë arritur në përfundimin që meshkujt paraqesin një risk më të lartë për stade të avancuara,²⁵⁰ për këtë arsye disa autorë kanë propozuar që për meshkujt depistimi të fillojë në moshë sa më të hershme.²⁵¹ Të tjera kanë konstatuar që janë femrat ato që paraqiten me një stad më të avancuar të CRC.²⁵² Të tjera akoma nuk kanë gjetur korrelacion midis gjinisë dhe stadifikimit.^{253,254} Interpretimet e këtyre studimeve në raport me studimin tonë duhet të jenë sërish të kujdesshme pasi rezultatet e mësipërme janë marrë nga të dhënat e regjistrave përkatës të kancerit ku përfshihen të gjithë të sëmurët e diagnostikuar pavarësisht kirurgjisë apo kimioradioterapisë neoadjuvante.

Kur analizuam nëse lokalizimi kolonoskopik i tumorit ndikon në zbulimin në stade më të hershme apo të avancuara të tumorit (tabela 5.19), vumë re që në kolon hasim një stad T më të avancuar se në rektum [$p=0.037$, OR 2.29 (95%CI: 1.04-5.03)]. Nisur nga kjo, prisnim që të gjenim po ashtu një stad N më të avancuar në kolon sesa në rektum, por kjo nuk u evidentua. Kur këto dy elementë i analizuam në bazë të nënlokalizimeve, tabloja paraqitej edhe me komplekse.

Në të gjitha rastet tumori në fleksurën lienale, kolonin transvers, fleksurën hepatike dhe në kolonin ascendent paraqitej në stad T të avancuar (tabela 5.21), ndërsa stadi N në këto nënlokalizime ishte i avancuar në shumicën, por jo në të gjitha rastet ku koloni descendent dhe ai ascendent paraqesnin përqindjen më të lartë pa prekje të limfonodulave (tabela 5.22).

Përsa i përket stadi M në momentin e diagnozës së CRC (tabela 5.23), po ashtu u vu re që kanceri i kolonit metastazon në mënyrë sinjifikative më shumë sesa i rektumit. Kjo diferencë zbehej kur krahasonim kolonin e majtë me atë të djathtë. Kur analizojmë nënlokalizimet (tabela 5.25) shohim që segmentet që metastazonin më shumë janë fleksura hepatike në 50% të rasteve, fleksura lienale në 43%, sigma në 36% të rasteve dhe cekumi në 19% të rasteve. Nuk u vu re asnjë metastazë për kolonin descendent dhe çuditërisht as për atë ascendent, pavarësisht stadi T të avancuar që paraqiste në të gjitha rastet. Nga ana tjetër, cekumi, fleksura hepatike, kanë metastazuar vetëm në hepar, koloni transvers vetëm në peritoneum, fleksura lienale në hepar dhe peritoneum dhe rektumi e sigma në hepar, peritoneum dhe pulmon (tabela 5.25).

Nisur nga sa më sipër, tumoret e lokalizuara në fleksurën lienale dhe atë hepatike paraqesin tipare morfologjike më pak të favorshme, ndërsa tumoret e kolonit descendent dhe më pak atij ascendent dhe rektumit më të favorshmet.

Stadi T më i avancuar në kolon se në rektum është gjetur në disa studime,²⁵⁵ të tjera kanë gjetur një stad N më të avancuar në kolonin e majtë²⁵⁶ apo në të djathtin,¹³³ të tjerë akoma nuk gjetur ndonjë ndryshim përsa i përket stadi T dhe N në lidhje me lokalizimin.¹⁰⁵ Benedix et al, në një studim të kryer mbi 29,568 raste me tumor të kolonit, arritën në përfundimin se nënlokalizimet me stadet TNM më të favorshme ishin kolon descendent dhe ai ascendent ndërsa ato më pak të favorshmet ishin fleksura hepatike dhe cekumi.²⁵⁷ Jess et al, në studimin që kryen mbi 23,487 raste, po ashtu me tumor të kolonit, konstatuan që tumoret me stad TNM më të avancuar ishin ato të fleksurës hepatike, cekumit dhe kolonit descendent.¹⁴⁹ Të dy këto

studime janë thuajse në një linjë me studimin tonë në lidhje me nënlokalizimet që paraqesin stadifikimin TNM më pak ose më shumë avancuar. Arsyet e kësaj shpërndarje të stadifikimit përgjatë kolonit nuk janë të qarta.²⁵⁸ Ka studime të cilat hedhin idenë që përtej diferencave që ekzistojnë midis rektumit, kolonit të majtë dhe të djathtë në planin embriologjik, anatomik dhe funksional, shkalla dhe llojet e mutacioneve (MSI, KRAS, BRAF) përgjegjëse për morfologjinë dhe prognozën e CRC janë të ndryshme në segmente të ndryshme të kolonit.^{258,259} Ende nuk ka konkordancë të plotë mes tyre në lidhje me shpërndarjen e saktë përgjatë kolonit, gjë që flet për nevojën e studimeve të mëtejshme në këtë drejtim.²⁶⁰

Diskutim mbi rolin e CEA, shtrirjes gjatësore dhe formës makroskopike në stadin TNM

Antigeni karcinoembrionik (CEA), është një glikoproteinë e cila prodhohet kryesisht gjatë periudhës prenatale dhe gjendet në vlera insinjifikante tek adultët e shëndoshë.²⁶¹ Në vitin 1965, Gold and Feedman ishin të parët që përshkruan nivele të larta të CEA në rreth 90% të rasteve me CRC.²⁶² Fill pas këtij studimi, edhe Thomson et al konfirmuan prezencën e niveleve të larta të CEA në 35 nga 36 të sëmurë me CRC.²⁶³ Këto rezultate inkurajuese bënë që prej asaj kohe shumë studime të kryhen në lidhje me vlerën e CEA në depistimin dhe në diagnozën e CRC,²⁶⁴⁻²⁶⁶ të cilat nuk e rikonfirmuan vlerën e lartë diagnostike të CEA në CRC.²⁶⁷ Në një studim meta-analitik, Ziu L et al,²⁶⁸ gjetën një sensitivitet të ulët 46% (95% CI: 0.45-0.47) dhe specificitet të mirë 89% (95% CI: 0.88-0.92) në lidhje me vlerën diagnostike të CEA në CRC. Ky sensitivitet i ulët lidhet me faktin që CEA rritet edhe në një sërë patologjish të tjera beninje e malinje si gastriti, divertikuliti, tumoret e pulmonit etj.²⁶⁹

Nisur nga sa më sipër, aktualisht CEA ka gjetur më shumë përdorim në stadifikimin, prognozën dhe vlerësimin e rekurencës së sa në diagnozën e pacientëve me CRC.²⁷⁰⁻²⁷⁴ Vlera e CEA si faktor prognostik duket të jetë e pavarur nga stadi i CRC.²⁷⁵ Harrison et al, raportuan që rastet me vlera të larta të CEA në stadin e II, kishin një prognozë më të keqe se ato me CEA normale, duke sugjeruar edhe përdorimin e kimioterapisë adjuvante në këtë nëngrup.²⁷⁶

Në grupin tonë të të sëmurëve prevalenca e CEA patologjike ishte 51.6% (tabela 5.26). Përsa i përket burimeve të literaturës kjo prevalencë ndryshon; jo të gjitha studimet kanë qenë uniforme në lidhje me përcaktimin e vlerës patologjike të CEA. Ajo ka variuar nga 2.5 në 10 ng/mL.^{277,278} Në, sikundërse edhe shumica e studimeve kemi përcaktuar vlerën > 5ng/mL si vlerë patologjike.^{271,279,280} Një pjesë e mirë e tyre kanë vërejtur një prevalencë rreth 30-40%,^{271,272,279,281,282} të tjerë rreth 47-48%.²⁸³ Vlera më të larta sesa në grupin tonë janë hasur nga Saito et al (60%),²⁸⁴ dhe grupi turk i onkologëve (66%).¹⁰⁵

Një ndër faktorët më të rëndësishëm që ndikon në nivelet patologjike të CEA është stadi i sëmundjes.²⁷¹ Kur analizuam korrelacionet e CEA me stadet T, N dhe M të të sëmurëve tanë (tabela 5.26), gjetëm lidhje sinjifikative midis vlerave të larta të CEA dhe stadi T të avancuar, [p=0.043, OR=3.54, (95%CI: 1.04-12.05)]; stadi M [p=0.022, OR=11.54 (95%CI: 1.41-94.22)]; po ashtu edhe me stadin N pavarësisht se nuk u arritën vlera statistikore sinjifikative. Për më tepër u vu re që përqindja e rasteve me CEA patologjike rritej në mënyrë sinjifikative me avancimin e stadi TNM, p=0.024 (tabela 5.27). Këto rezultate janë në përputhje edhe me

studime të tjera^{104,271,279} dhe mund të shpjegohen me faktin që stadet e avancuara përbëhen nga masa tumorale më të mëdha të cilat potencialisht prodhojnë edhe më shumë CEA.²⁷⁸

Sipas ESMO, të sëmurët me CRC dhe sidomos ata me tumore të rektumit, kur janë T1+T2 dhe pa prekje të limfonodujve (N0) mund të përfitojnë nga trajtimi kirurgjikal i vetëm, ndërsa ata me T3+T4 dhe me prekje të limfonodujve (N+) duhet të trajtohen me kimio-radioterapi përpara ndërhyrjes kirurgjikale. Nga ana tjetër, me gjithë avancimin e teknikave imazherike, saktësia e përgjithshme e tyre në vlerësimin e stadi T dhe N nuk është perfekte, ajo varion nga 65-90%.^{188,242} Në këto kushte, gjetja e faktorëve të tjerë prognostikë të cilët do të plotësonin ato aktualët, do të na vinte në ndihmë për të identifikuar pacientët që do të përfitonin nga trajtimi paraprak me kimio-radioterapi. Së fundmi, është rikthyer vëmendja tek shtrirja në gjatësi e tumorit, pavarësisht se të dhënat e përfutuara nga studimet janë të diskutueshme.¹⁶³ Në përpjekje për të gjykuar mbi rolin prognostik të shtrirjes në gjatësi në grupin tonë të të sëmurëve, e krahasuam atë me stadin TNM postoperator (tabela 5.28) si dhe me të dhënat histopatologjike postoperative të tumorit. U vu re një lidhje e rëndësishme statistikore midis prevalencës së shtrirjes në gjatësi > 5 cm dhe stadi T të avancuar, $p=0.048$, $OR=2.26$ (95%CI: 1.01-5.07).

Pavarësisht tendencës së një numri më të madh rastesh me shtrirje >5cm në stadet N1+N2 dhe M1 në krahasim me stadet N0 dhe M0, lidhja statistikore nuk ishte dhe aq domethënëse. Po ashtu, nuk u gjet lidhje shumë domethënëse edhe midis shtrirjes në gjatësi dhe stadi TNM (tabela 5.28). Kikuchi et al, në një studim të kryer tek 182 pacientë me tumor të hershëm (T1+T2), raportuan se shtrirja në gjatësi ka lidhje pozitive me shtrirjen në thellësi të tumorit por jo me stadin N.²⁸⁵ Në të njëjtin përfundim arritën edhe Chock and Law dhe Rashid et al, në studime të kryera përkatësisht tek 265 dhe 303 pacientë gjithashtu me CRC stadi të hershme (T1+T2)^{286,287} Më pas ishin Zoblec et al që përfshinë në studim edhe tumore më të avancuara, (T3+T4) dhe sërish raportuan korrelacion pozitiv midis shtrirjes në gjatësi dhe asaj në thellësi (stadi T) por jo atij N.²⁸⁸ Zhang et al ishin ndër të parët që raportuan për lidhje pozitive edhe për stadin N.²⁸⁹ Më pas, një sërë autorësh konfirmuan këtë lidhje pozitive qoftë me stadin T, N, TNM qoftë edhe me shkallën e malinjitetit.^{160,165,290}

Nga ana tjetër, jo gjithmonë një tumor i vogël nënkupton një stad T të hershëm dhe mungesën e metastazimit në limfonoduj.²⁹¹ Është mjaft e rëndësishme që kjo “sjellje” e tumoreve të vegjël të kihet parasysh nga kirurgët për të planifikuar një ndërhyrje sa më preçize. Sidoqoftë, nisur nga të dhënat e konsiderueshme të literaturës dhe të dhënat tona për të sëmurët tanë, si shtrirja në gjatësi ashtu edhe CEA janë element të rëndësishëm të cilët mund dhe duhen të përdoren për të përmirësuar stadifikimin preoperator të CRC.²⁹²

Studimet në lidhje me formën makroskopike dhe lidhjen e saj me stadifikimin e prognozën e CRC janë më të pakta. Në studimin tonë mbizotëronte forma e përzier në të gjitha stadet TNM (tabela 5.29). Ndërkohë që forma infiltrative dhe ulçerative haseshin me shpesh në stadin e tretë, ajo ekzofite hasej më shpesh në stadin e parë dhe të dytë të CRC ($p=0.016$). Këto të dhëna janë në përputhje me të dhënat e tjera të kryera mbi format makroskopike, ku forma infiltrative është raportuar për bashkëshoqërimin më të shpeshtë me elementë prognostikë të pafavorshëm si stad T, dhe N të avancuar dhe me tumore me shkallë të lartë malinjiteti; forma ekzofite me elementët më të favorshëm prognostik dhe ajo ulçerative në mes

të tyre.¹⁵⁸ Gjithashtu, e njëjta shpërndarje e formave makroskopike është vënë re dhe në lidhje me mbijetesën e përgjithshme apo mbijetesën nga CRC.^{293,294}

Një tjetër e dhënë e punimit tonë ishte numri i lartë i rasteve të paraqitura me forma endoskopike stenozaante (35/237, 14.8%). Këto forma jo gjithmonë janë të parashikueshme pasi jo gjithmonë bashkëshoqërohen me shenjat klinike të ileusit. Kur evidentohen gjatë kolonoskopisë, stadifikimi dhe trajtimi kirurgjikal duhen kryer sa më shpejt për shkak të riskut të lartë të zhvillimit të ileusit. Ajo që vumë re në rastet tona është që numri i tyre rritej paralelisht dhe me avancimin e stadi TNM, $p=0.003$ (tabela 5.30). Chalieopanyarwong et al në studimin e tyre po ashtu gjetën korrelacion midis formave stenozaante endoskopike dhe stadi T të avancuar.²⁹⁵ Kjo lidhje konfirmon edhe njëherë të dhënat e publikuara në literaturë të cilat e konsiderojnë obstrukcionin intestinal endoskopik si një ndër elementët prognostik më pak të favorshëm.²⁹⁵

Diskutim mbi të dhënat histopatologjike postoperative

94.5% e CRC tona ishin adenokarcinoma, e dhënë kjo në përputhje me të dhënat e literaturës ku adenokarcinomat përbëjnë mbi 90% të CRC.^{60,103} Lloji më i shpeshtë që njëkohësisht përbënte dhe shumicën dërrmuese të rasteve ishte adenokarcinoma mesatarisht e diferencuar (62.9%) edhe kjo e dhënë në përputhje me të dhënat e tjera të botuara,^{117,134,163} e pasuar nga ajo e keqdiferencuar dhe mirëdiferencuar (tabela 6.1). Bie në sy fakti që numri i rasteve me adenokarcinomë të keqdiferencuar (38) është thajse i barabartë me atë të mirëdiferencuar (37). Në këtë pikë studimet raportojnë të dhëna të ndryshme, ka punime që kanë gjetur formën e keqdiferencuar më shpesh se atë të mirëdiferencuar,¹⁰⁴ ka të tjerë që kanë hasur më shpesh formën e mirë në krahasim me atë të keqdiferencuar.²⁹⁶ Këto diferenca mund të vijnë nga numri i ndryshëm i rasteve të marra në shqyrtim nga studime të ndryshme ose edhe nga faktorë gjenetikë. Gjithashtu, probablisht edhe në grupin tonë të të sëmurëve, përqindja e karcinomave të keqdiferencuara duhet të jetë më e vogël, nqs kemi parasysh që në këtë grup anatomopatologët tanë shpesh klasifikojnë edhe adenokarcinomën me unazë me gur dhe atë të padiferencuar.

Numri i rasteve tona me forma mucinoze është në përputhje me punimet e tjera të botuara, të cilat raportojnë 5 deri 15% të rasteve me CRC.^{297,298} Zakonisht kjo formë shfaqet tek moshat e reja, femrat dhe shoqërohet me stadi më të avancuara të CRC.²⁹⁹ Pavarësisht diskutimeve,³⁰⁰ lloji histopatologjik mbetet një faktor i rëndësishëm dhe format mucinoze bashkëshoqërohen me stadi më të avancuara dhe prognozë më pak të favorshme krahasuar me adenokarcinomën klasike.^{298,301-303} Për më tepër, Wu et al, në një punim ku përfshinë 384 996 raste me CRC, arritën në konkluzionin që format mucinoze jo vetëm që shoqërohen me stadi T,N dhe M më të avancuara, por për të njëjtin stad kanë një prognozë më të keqe.³⁰⁴

Diskutim mbi të dhënat histopatologjike dhe lokalizimin

Analiza e të dhënave histopatologjike të rasteve tona me CRC konfirmoi që format me agresivitet të lartë hasen më shpesh në kolon sesa në rektum dhe më shpesh në kolonin e djathtë se në atë të majtë (tabela 7.2). Përsa i përket tipit histopatologjik (tabela 7.1), pavarësisht se nuk merr rëndësi statistikore (ndoshta për shkak të nr të vogël të rasteve), vërehet gjithashtu

një tendencë e prezencës së formës mucinoze më shpesh në kolon se në rektum (7.9% vs 2.7%), kryesisht për llogari të kolonit të djathtë (11.4% vs 6.1%). Këto të dhëna janë konform edhe një sërë studimesh të tjera.^{133,134,255} Duke qenë se tumoret e lokalizuara në kolonin e djathtë karakterizohen nga prezenca e instabilitetit mikrosatelitar, MSI, e cila e ka pjesë të spektrit morfologjik prodhimin e mucinës nuk është e habitshme që format mucinoze të gjenden kryesisht në kolonin e djathtë.²⁵⁶

Diskutim mbi të dhënat histopatologjike dhe CEA, shtrirjes në gjatësi e formës makroskopike

Ndërkohë që u gjet lidhja midis stadifikimit dhe prevalencës së CEA nuk u gjet korrelacion midis saj dhe llojit, ($p=0.288$) apo shkallës së diferencimit histopatologjik të tumorit ($p=0.209$, tabela 7.4). Këto të dhëna janë në përputhje me disa studime^{272,279,305} dhe në mospërputhje me disa të tjera të cilat kanë gjetur një nivel më të lartë të CEA në tumoret me shkallë të ulët malinjiteti.^{282,306} Ndërkohë u gjet lidhje e rëndësishme pozitive me midis shtrirjes >5cm me shkallën e lartë të malinjitetit si dhe me llojin mucinoz të tumorit (tabela 7.5).

Shkalla e malinjitetit konsiderohet si një ndër faktorët më të rëndësishëm prognostikë, të pavarurur së bashku me stadifikimin sipas sistemit TNM.³⁰⁷ Ky është një element që reflekton të paktën pjesërisht sjelljen e tumorit duke na dhënë kështu informacion të vlefshëm mbi karakteristikat e tij. Tumoret me shkallë të lartë malinjiteti (ADC e keqdiferencuara, të padiferencuara, mucinoze) shoqërohen me stadi T, N dhe M më të avancuar si dhe me prognozë më të keqe.³⁰⁸⁻³¹² Këto të dhëna shkojnë paralel me ato të përfuara nga studimi ynë ku sa më e avancuar shkalla e malinjitetit, aq më i avancuar edhe stadi T, N, M dhe natyrisht ai TNM i CRC (tabela 7.6; 7.7; 7.8 dhe 7.9). Këto të dhëna mbi histopatologjinë postoperatore të CRC mund të na ndihmojnë për trajtimin onkologjik të individualizuar të pacientëve me CRC.

Mbijetesa 5-vjeçare e CRC stadi I dhe II pas ndërhyrjes kirurgjikale me qëllim kurativ konsiderohet e mirë, 90-95%.⁹⁰ Stadi III konsiderohet me prognozë jo të mirë dhe është subjekt i trajtimit adjuvant. Në Japoni, mbijetesa 5 vjeçare pas trajtimit kirurgjikal për kancerin e kolonit stadi III është 75%³⁰⁹ Nga përdorimi i kimioterapisë adjuvante kjo mbijetesë do të rritej vetëm me 10% pra në 85%. Në këto kushte, do ishte e arsyeshme, që terapia adjuvante t'u jepej mundësisht vetëm pacientëve që do të përfitonin nga ky lloj trajtimi. Në këtë kuadër Mori et al në studimin e tyre të randomizuar, i ndanë rastet me kancer koloni stadi III, në dy grupe duke u bazuar vetëm në histopatologjinë postoperatore; në grupin W ku u përfshinë vetëm rastet me adenokarcinomë të mirëdiferencuar (shkallë e ulët malinjiteti) dhe grupin U ku u përfshinë të gjitha llojet e tjera histopatologjike. Ata vunë re që përveçse mbijetesa e grupit W ishte më e lartë se ajo e U, por edhe brenda grupit W, mbijetesa 5 vjeçare e nëngrupit A të trajtuar vetëm me kirurgji, ishte më e lartë se ajo e nëngrupit B të cilët u trajtuan edhe me kimioterapi adjuvante (100% vs 84.8%, $P=0.0312$) Autorët arritën në përfundimin që në stadin III, rastet me adenokarcinomë të mirëdiferencuar kanë një prognozë shumë të mirë dhe që kimioterapia mund të mospërdoret në këto raste për shkak të efekteve negative bashkëshoqëruese.³⁰⁹

VI

PËRFUNDIME

1. Moshë mesatare e të sëmurëve tanë vërehet afërsisht 10 vite më e re.
2. Përsa u përket shenjave klinike, fenomenet hemorragjike hasen më shpesh në pacientët tanë; rektorragjia mbizotëron në kancerin e rektumit dhe anemia në kolon e djathtë dhe stade të avancuara. Sa më e thellë anemia, aq më i avancuar tumori.
3. Në të sëmurët tanë dominon lokalizimi rektal, krahasuar me atë kolonik, karakteristike kjo për vendet në zhvillim, ndryshe nga vendet e zhvilluara.
4. Shtrirja gjatësore e tumorit reflekton një stad T të avancuar. CEA së bashku me shtrirjen gjatësore të tumorit janë elementë që duhen të merren në konsideratë në përcaktimin e strategjisë së trajtimit të CRC. CEA ka më shumë vlerë në stadifikimin, prognozën dhe vlerësimin e rekurencës se sa në diagnozën e CRC. Në të sëmurët tanë prevalenca e CEA patologjike është 51.6%.
5. Format makroskopike dominuese në të gjitha segmentet rektokolike është ajo e përzierë. Format stenozante shoqërohen me stade më të avancuara.
6. Të dhënat e marra nga ekzaminimi kolonoskopik, paraqiten mjaft të mira në raport me ato operatore në përcaktimin e lokalizimit të CRC ku Kw 0.709, $p < 0.001$ si dhe të distancës nga margo anale, Kw 0.817, $p < 0.001$.
7. Saktësia e imazherisë (CT) në lokalizimin preoperator të CRC arrin në 77.1%. Në stadifikimin TNM, CT-Scan paraqet saktësi të ulët, por të pranueshme (63.6%); me tendencë më shumë të mbivlerësimit (24.5%) se sa të nënvlerësimit (11.9%). Diskordancat më të shumta vërehen në vlerësimin e stadi N.
8. Shumica e rasteve tona u zbuluan në forma të avancuara të CRC (stadi III+IV, 60%), gjë që lidhet me mungesën e programeve të depistimit, kushtet social-ekonomike, njohuritë e mjekut të përgjithshëm e të familjes, që rezultojnë në vonesën e vendosjes së diagnozës.
9. Vihet re që kanceri i kolonit metastazon në mënyrë sinjifikative më shumë se i rektumit; tumoret e fleksurës lienale e hepatiche kanë tendencë metastazimi dhe tipare morfologjike më pak të favorshme, në krahasim me kolonin descendente, ascendente dhe rektumin.
10. Në grupin tonë të të sëmurëve, stadi të avancuara hasen në një grupmoshë më të re (dekada e 6-të) se sa piku i incidencës (dekada 7-të).
11. Si rezultat i ekzaminimit histopatologjik të pjesës operatore, 94.5% e CRC të operuar janë adenokarcinoma, 5.5% forma mucinoze. Sa më e lartë shkalla e malinjitetit të tumorit, aq më i avancuar stadi TNM.

VII

REKOMANDIME

1. Në mënyrë që të ulet incidenca e CRC, duhet të ndërgjegjësohet popullata lidhur me përdorimin e një diete dhe stili jetese sa më të shëndetshëm.
2. Në kushtet e vendit tonë, nevojitet të sensibilizohet më shumë popullata mbi mundësinë e shfaqjes dhe rrezikun e CRC, në mënyrë që të nxitet për t'u paraqitur te mjeku, që në shqetësimet e para gastrointestinale. Nevojitet gjithashtu një ndërgjegjësim më i madh i mjekut të familjes dhe atij gastroenterolog, për të realizuar sa më shpejt procedurat endoskopike.
3. Thelbësore do të ishte përpilimi dhe/ose përmirësimi i programeve kombëtare të depistimit, me qëllim zbulimin e hershëm të këtij tumori malinj, të paktën për grupmoshat më të predispozuar.
4. Mundësitë e kryerjes së kolonoskopisë duhet të shtrihen në të gjithë vendin, gjë që do të kërkonte rritje të vëmendjes dhe investimeve nga strukturat shtetërore.
5. Me vendosjen e diagnozës, është e rëndësishme dhe e efektshme të ndiqen të gjitha algoritmet: kolonoskopi-histologji-CEA-CT, me qëllim vendosjen e diagnozës përfundimtare dhe stadifikimit sa më të saktë, në funksion të përcaktimit të taktikave terapeutike pasardhëse. Paraqitet e nevojshme përmirësimi i teknikave skanerike dhe ngritje e nivelit profesional të teknikut laborant dhe mjekut imazherist.
6. Ekzaminimi histopatologjik para dhe postoperator, thelbësor në konfirmimin e stadifikimit përkatës, duhet të jetë rutinë për të gjithë pacientët, në funksion të terapive të mëpasshme dhe vlerësimit të prognozës.

Bibliografia

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-349.e315.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-691.
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2017;3(4):524-548.
4. Bener A. Colon cancer in rapidly developing countries: review of the lifestyle, dietary, consanguinity and hereditary risk factors. *Oncology Reviews*. 2011;5:5-11.
5. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):191-197.
6. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2020.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(1):7-30.
8. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *International journal of cancer*. 2011;128(7):1668-1675.
9. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):31-54.
10. Khuhaprema T, Srivatanakul P. Colon and Rectum Cancer in Thailand: An Overview. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(4):237-243.
11. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2016;25(7):1018-1028.
12. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(16):1599-1600.
13. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and cancer*. 2008;60(2):131-144.
14. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *International journal of cancer*. 2006;119(11):2657-2664.
15. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):158-169.
16. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-1260.e1216.
17. Hidayat K, Zhou H-J, Shi B-M. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews*. 2019;78(1):1-18.
18. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2013;22(6):492-505.

19. Xue K, Li FF, Chen YW, Zhou YH, He J. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2017;26(1):94-105.
20. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2015;181(11):832-845.
21. Aleksandrova K, Schlesinger S, Fedirko V, et al. Metabolic Mediators of the Association Between Adult Weight Gain and Colorectal Cancer: Data From the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *American journal of epidemiology*. 2017;185(9):751-764.
22. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet. Oncology*. 2009;10(11):1033-1034.
23. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(9):1958-1972.
24. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA oncology*. 2016;2(6):762-769.
25. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10145):387-399.
26. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9759):31-41.
27. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, 3rd, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer*. 2016;122(17):2633-2645.
28. Yang L, Xiong Z, Xie QK, et al. Second primary colorectal cancer after the initial primary colorectal cancer. *BMC cancer*. 2018;18(1):931.
29. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1441-1452.
30. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes care*. 2005;28(7):1805-1807.
31. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *Journal of carcinogenesis*. 2009;8:5.
32. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2005;18(3):133-140.
33. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Annals of surgery*. 1979;190(6):679-683.
34. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4):895-902.e895.
35. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56(11):1585-1589.
36. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2088-2100.
37. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2656-2664.
38. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation

- analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(6):516-518.
39. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(3):349-359.
 40. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1503-1510, 1510.e1501-1503.
 41. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48(6):812-815.
 42. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1128-1137.
 43. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(7):760-767; quiz e754-765.
 44. Mark Feldman LSF, Marvin H Sleisenger. Sleisenger and Fordtran's, *Gastrointestinal and Liver Disease PS*, 2002. E. In: Mark Feldman LSF. Vol 2. 7th ed2002.
 45. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1545.
 46. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(14):3049-3054.
 47. Kirzin S, Marisa L, Guimbaud R, et al. Sporadic early-onset colorectal cancer is a specific subtype of cancer: a morphological, molecular and genetics study. *PloS one*. 2014;9(8):e103159.
 48. Davila RE, Rajan E, Adler D, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;61(1):1-7.
 49. Marshall JB, Diaz-Arias AA, Barthel JS, King PD, Butt JH. Prospective evaluation of optimal number of biopsy specimens and brush cytology in the diagnosis of cancer of the colorectum. *The American journal of gastroenterology*. 1993;88(9):1352-1354.
 50. Brouwer R, MacDonald A, Matthews R, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Brush cytology for the diagnosis of colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(4):598-601.
 51. Buturovic S. Colonoscopy as a method of choice in the diagnosis of colorectal cancer. *Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*. 2014;22(3):164-166.
 52. Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(22):6815-6820.
 53. Cai Z, Pan R, Ma J, Zheng M. Tumor Localization for Laparoscopic Colorectal Resection Without Endoscopic Tattooing. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2016;26(3):230-235.
 54. Tabibian N, Michaletz PA, Schwartz JT, et al. Use of an endoscopically placed clip can avoid diagnostic errors in colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1988;34(3):262-264.
 55. Khan MAS, Ang CW, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN, Botterill I. The Impact of Tumour Distance From the Anal Verge on Clinical Management and Outcomes in Patients Having a Curative Resection for Rectal Cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(12):2056-2065.
 56. Yang L, Xiong Z, He W, et al. Proximal shift of colorectal cancer with increasing age in different ethnicities. *Cancer management and research*. 2018;10:2663-2673.

57. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(2):211-219.
58. Paschke S, Jafarov S, Staib L, et al. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(9).
59. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International journal of cancer*. 2004;108(3):433-442.
60. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(3):153-173.
61. Bosman FT C, F., Hruban, R.H., Theise, N.D., IARC. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition 2010.
62. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(6):1506-1512.
63. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
64. Sobin LH CC. TNM seventh edition: What's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010(116(22)):5336-5339.
65. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-1474.
66. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC cancer*. 2010;10:688.
67. Choi AH, Nelson RA, Schoellhammer HF, et al. Accuracy of computed tomography in nodal staging of colon cancer patients. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2015;7(7):116-122.
68. Alitalo A DM. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression. *Oncogene*. 2012(31(42)):4499-4508.
69. Knijn N vEF, Overbeek LI, Punt CJ, Lemmens VE, Huguen N, et al. Limited effect of lymph node status on the metastatic pattern in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016(7(22)):31699-31707.
70. Hess KR VG, Taylor SH, Weiw. Raber MN, Lenzi R. et al. . Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006(106(7)):1624-1633.
71. Manfredi S LC, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2006(244(2)):254-259.
72. Kanas GP TA, Primrose JN, LangebergWJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. . Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *ClinEpidemol*. 2012(4):283-301.
73. McCormack PM AF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1979(22(8)):553-556.
74. Yongue G HA, Murphy J, Mukhtar H, Bhan C, Chan CL. The diagnostic yield of preoperative staging computed tomography of the thorax in colorectal cancer patients without hepatic metastases. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2015(27(4)):467-470.
75. Kim HY LS, Lee G, Song L, Kim SA, Kim JY, et al. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? . *Annals of surgery*. 2014(259(2)):323-328.
76. Vatandoust S PT, Karapetis CS. Colorectal cancer. Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol*. 2015(21(4)):11767-11776.

77. Dighe S, Blake H, Koh MD, et al. Accuracy of multidetector computed tomography in identifying poor prognostic factors in colonic cancer. *The British journal of surgery*. 2010;97(9):1407-1415.
78. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11767-11776.
79. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of Preoperative Computed Tomography in Estimating Peritoneal Cancer Index in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):327-333.
80. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2011-2019.
81. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2008;95(2):229-236.
82. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-377.
83. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019;39(2):367-387.
84. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;31(1):19-31.
85. Gualdi GF, Casciani E, Guadalajara A, d'Orta C, Poletini E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Diseases of the colon and rectum*. 2000;43(3):338-345.
86. Herzog U, von Flüe M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Diseases of the colon and rectum*. 1993;36(2):127-134.
87. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *European journal of medical research*. 2015;20(1):4.
88. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(5):1255-1265.
89. Harisi R, Schaff Z, Flautner L, et al. Evaluation and comparison of the clinical, surgical and pathological TNM staging of colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2008;55(81):66-72.
90. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
91. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2009;11(3):291-295.
92. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(10):1291-1305.
93. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2009;11(4):354-364; discussion 364-355.

94. Alberts SR, Poston GJ. Treatment advances in liver-limited metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2011;10(4):258-265.
95. Foxtrot Collaborative G. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2012;13(11):1152-1160.
96. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018;22(2):242-249.
97. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1386-1422.
98. Matalon SA, Mamon HJ, Fuchs CS, et al. Anorectal Cancer: Critical Anatomic and Staging Distinctions That Affect Use of Radiation Therapy. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2015;35(7):2090-2107.
99. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
100. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
101. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2019;14(2):89-103.
102. Sina M, Akshija I, Prifti S, Koçollari A, Osmanaj D, A. H. Epidemiological Data on Colorectal Cancer in Albania. *Albanian Journal of Medical and Health Sciences*. 2018;49(1):10-17.
103. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine*. 2016;95(40):e4883.
104. Patil PS, Saklani A, Gambhire P, et al. Colorectal Cancer in India: An Audit from a Tertiary Center in a Low Prevalence Area. *Indian journal of surgical oncology*. 2017;8(4):484-490.
105. Aykan NF, Yalçın S, Turhal NS, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2015;26(2):145-153.
106. Maringe C, Walters S, Rachet B, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013;52(5):919-932.
107. Franceschi S, Gallus S, Talamini R, Tavani A, Negri E, Vecchia CL. Menopause and colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2000;82(11):1860-1862.
108. Alexisdottir KK, Moller PH, Snaebjornsson P, et al. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(7):795-801.
109. Lasson A, Kilander A, Stotzer PO. Diagnostic yield of colonoscopy based on symptoms. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;43(3):356-362.
110. Alrubaie A, Alkhalidi N, Abd-Alhusain S. A clinical study of newly-diagnosed colorectal cancer over 2 years in a gastroenterology center in Iraq. *Journal of Coloproctology*. 2019;39(3):217-222.
111. Olsson L, Bergkvist L, Ekblom A. Symptom duration versus survival in non-emergency colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(3):252-258.
112. Gonzalez-Hermoso F, Perez-Palma J, Marchena-Gomez J, Lorenzo-Rocha N, Medina-Arana V. Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World journal of surgery*. 2004;28(7):716-720.
113. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2013;5(4):104-109.

114. Esteva M, Leiva A, Ramos M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC cancer*. 2013;13:87.
115. Phiphatpatthamaamphan K, Vilaichone R. Colorectal Cancer in the Central Region of Thailand. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(7):3647-3650.
116. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *British journal of cancer*. 2006;95(10):1321-1325.
117. Bedir O, Kiziltas S, Kostek O, Ozkanli S. The relation of presenting symptoms with staging, grading, and postoperative 3-year mortality in patients with stage I-III non-metastatic colon cancer. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2016;27(3):239-245.
118. Bjerregaard NC, Tottrup A, Sorensen HT, Laurberg S. Diagnostic value of self-reported symptoms in Danish outpatients referred with symptoms consistent with colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2007;9(5):443-451.
119. Thompson MR, Asiimwe A, Flashman K, Tsavellas G. Is earlier referral and investigation of bowel cancer patients presenting with rectal bleeding associated with better survival? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(11):1242-1248.
120. Ristvedt SL, Birnbaum EH, Dietz DW, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Delayed treatment for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(9):1736-1741.
121. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(2):215-220.
122. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. *British journal of cancer*. 2008;98(1):60-70.
123. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1126.
124. Edna TH, Karlsen V, Jullumstro E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(115):713-716.
125. Leiva A, Esteva M, Llobera J, et al. Time to diagnosis and stage of symptomatic colorectal cancer determined by three different sources of information: A population based retrospective study. *Cancer epidemiology*. 2017;47:48-55.
126. Kiran PR, Glass RE. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: a short history does not mean early disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2002;84(6):381-385.
127. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *British journal of cancer*. 2014;111(3):461-469.
128. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(4):510-521.
129. Terhaar sive Droste JS, Oort FA, van der Hulst RW, et al. Does delay in diagnosing colorectal cancer in symptomatic patients affect tumor stage and survival? A population-based observational study. *BMC cancer*. 2010;10:332.
130. Jullumstro E, Lydersen S, Moller B, Dahl O, Edna TH. Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(13):2383-2390.

131. Topping ML, Murchie P, Hamilton W, et al. Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11 720 patients in five countries. *British journal of cancer*. 2017;117(6):888-897.
132. Jones R, Rubin G, Hungin P. Is the two week rule for cancer referrals working? *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001;322(7302):1555-1556.
133. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(1):57-64.
134. Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson T, Moller PH, Theodors A, Jonasson JG. Colon cancer in Iceland--a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *International journal of cancer*. 2010;127(11):2645-2653.
135. Kornmann M, Staib L, Wiegel T, et al. Long-term results of 2 adjuvant trials reveal differences in chemosensitivity and the pattern of metastases between colon cancer and rectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2013;12(1):54-61.
136. Hjartaker A, Aagnes B, Robsahm TE, Langseth H, Bray F, Larsen IK. Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies. *Journal of oncology*. 2013;2013:703854.
137. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama*. 2005;293(2):172-182.
138. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *International journal of cancer*. 2005;113(5):829-834.
139. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *International journal of cancer*. 2002;101(5):403-408.
140. Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(44):722-727.
141. Glebov OK, Rodriguez LM, Nakahara K, et al. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(8):755-762.
142. Kim JC, Choi JS, Roh SA, Cho DH, Kim TW, Kim YS. Promoter methylation of specific genes is associated with the phenotype and progression of colorectal adenocarcinomas. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(7):1767-1776.
143. Abou-Zeid AA, Khafagy W, Marzouk DM, Alaa A, Mostafa I, Ela MA. Colorectal cancer in Egypt. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45(9):1255-1260.
144. Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41(2):173-177.
145. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29.
146. Mostafa G, Matthews BD, Norton HJ, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Influence of demographics on colorectal cancer. *The American surgeon*. 2004;70(3):259-264.
147. Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, Simunovic M, Harris W, Levitt C. Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2014;60(8):e405-415.
148. Major D, Bryant H, Delaney M, et al. Colorectal cancer screening in Canada: results from the first round of screening for five provincial programs. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2013;20(5):252-257.
149. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002608.

150. Gomez D, Dalal Z, Raw E, Roberts C, Lyndon PJ. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true "rightward shift"? *Postgraduate medical journal*. 2004;80(949):667-669.
151. Savas N, Dagli U, Akbulut S, Yuksel O, Sahin B. Colorectal cancer localization in young patients: should we expand the screening program? *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(3):798-802.
152. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(3):418-423.
153. Dunne JR, Gannon CJ, Osborn TM, Taylor MD, Malone DL, Napolitano LM. Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors. *The American surgeon*. 2002;68(6):582-587.
154. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(15):2293-2306.
155. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *British journal of cancer*. 2005;93(4):399-405.
156. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2000;343(22):1603-1607.
157. Aaltonen LAH, S.R. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*; World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; World Health Organization Classification of Tumours; IARC Press: Lyon, France, 2000.
158. Dai W, Li Y, Meng X, Cai S, Li Q, Cai G. Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;45:105-112.
159. Quan J, Zhang R, Liang H, et al. The impact of tumor size on survival of patients with pT4aN0M0 gastric cancer. *The American surgeon*. 2013;79(3):328-331.
160. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(1):43-49.
161. Mejri N, Dridi M, Labidi S, et al. Prognostic value of tumor size in stage II and III colorectal cancer in Tunisian population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28 Suppl 3:iii103-iii105.
162. Crozier JE, McMillan DC, McArdle CS, et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(12):2288-2291.
163. Balta AZ, Özdemir Y, Sücüllü İ, et al. Can horizontal diameter of colorectal tumor help predict prognosis? *Ulusal cerrahi dergisi*. 2014;30(3):115-119.
164. Feng Z, Shi X, Zhang Q, et al. Analysis of clinicopathological features and prognosis of 1315 cases in colorectal cancer located at different anatomical subsites. *Pathology, research and practice*. 2019;215(10):152560.
165. Mejri N, Dridi M, Benna HE, Labidi S, Daoud N, Boussen H. Prognostic value of tumor size in stage II and III colorectal cancer in Tunisian population. *Colorectal Cancer*. 2017;6(4):113-119.
166. Cho YB, Lee WY, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Chun HK. Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *World journal of surgery*. 2007;31(7):1491-1495.
167. Lee J, Voytovich A, Pennoyer W, Thurston K, Kozol RA. Accuracy of colon tumor localization: Computed tomography scanning as a complement to colonoscopy. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2010;2(1):22-25.

168. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(20):2050-2059.
169. Holzman MD, Eubanks S. Laparoscopic colectomy. Prospects and problems. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 1997;7(3):525-539.
170. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P. Laparoscopic colorectal surgery—Are we being honest with our patients? *Diseases of the Colon & Rectum*. 1995;38(7):723-727.
171. Vaziri K, Choxi SC, Orkin BA. Accuracy of colonoscopic localization. *Surgical Endoscopy*. 2010;24(10):2502-2505.
172. Blum-Guzman JP, Wanderley de Melo S, Jr. Location of colorectal cancer: colonoscopy versus surgery. Yield of colonoscopy in predicting actual location. *Endoscopy international open*. 2017;5(7):E642-e645.
173. Johnstone MS, Moug SJ. The accuracy of colonoscopic localisation of colorectal tumours: a prospective, multi-centred observational study. *Scottish medical journal*. 2014;59(2):85-90.
174. Moug SJ, Fountas S, Johnstone MS, et al. Analysis of lesion localisation at colonoscopy: outcomes from a multi-centre U.K. study. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(7):2959-2967.
175. Acuna SA, Elmi M, Shah PS, Coburn NG, Quereshy FA. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(6):2366-2379.
176. Louis MA, Nandipati K, Astorga R, Mandava A, Rousseau CP, Mandava N. Correlation between preoperative endoscopic and intraoperative findings in localizing colorectal lesions. *World journal of surgery*. 2010;34(7):1587-1591.
177. Borda F, Jiménez FJ, Borda A, et al. Endoscopic localization of colorectal cancer: study of its accuracy and possible error factors. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2012;104(10):512-517.
178. Lam DT, Kwong KH, Lam CW, Leong HT, Kwok SP. How useful is colonoscopy in locating colorectal lesions? *Surg Endosc*. 1998;12(6):839-841.
179. Vignati P, Welch JP, Cohen JL. Endoscopic localization of colon cancers. *Surg Endosc*. 1994;8(9):1085-1087.
180. Nielsen LB, Wille-Jørgensen P. National and international guidelines for rectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(11):854-865.
181. Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 2005;140(10):932-935.
182. Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, Tang R, You JF, Yeh CY. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:197.
183. Yap R, Ianno D, Burgess A. Colonoscopic localization accuracy for colorectal resections in the laparoscopic era. *American journal of surgery*. 2016;212(2):258-263.
184. Park JW, Sohn DK, Hong CW, et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2008;22(2):501-505.
185. Montorsi M, Opocher E, Santambrogio R, et al. Original technique for small colorectal tumor localization during laparoscopic surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 1999;42(6):819-822.
186. Soyer P, Hamzi L, Sirol M, et al. Colon cancer: comprehensive evaluation with 64-section CT colonography using water enema as intraluminal contrast agent—a pictorial review. *Clinical imaging*. 2012;36(2):113-125.
187. Cheung HY, Chung CC, Kwok SY, Tsang WW, Li MK. Improvement in colonoscopy performance with adjunctive magnetic endoscope imaging: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2006;38(3):214-217.

188. Barton JB, Langdale LA, Cummins JS, et al. The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *American journal of surgery*. 2002;183(5):499-503.
189. Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, Stelzner MG, Mock CN, Billingsley KG. Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *American journal of surgery*. 2005;189(5):512-517; discussion 517.
190. Ellul P, Fogden E, Simpson C, et al. Colonic tumour localization using an endoscope positioning device. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(6):488-491.
191. Loffeld RJ, Flens M, Fransen G, den Boer FC, van Bochove A. The localisation of cancer in the sigmoid, rectum or rectosigmoid junction using endoscopy or radiology-What is the most accurate method? *Journal of gastrointestinal oncology*. 2014;5(6):469-473.
192. Quero G, Galiandro F, Hassan C, et al. Colonoscopy quality assessment and accuracy: analysis of the influencing factors and surgical sequelae on 216 colonoscopies. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23(6):2532-2538.
193. So JS, Cheong C, Oh SY, Lee JH, Kim YB, Suh KW. Accuracy of Preoperative Local Staging of Primary Colorectal Cancer by Using Computed Tomography: Reappraisal Based on Data Collected at a Highly Organized Cancer Center. *Annals of coloproctology*. 2017;33(5):192-196.
194. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Annals of surgery*. 2002;236(4):416-421; discussion 421.
195. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(8):583-596.
196. Liang JW, Gao P, Wang ZN, et al. The integration of macroscopic tumor invasion of adjacent organs into TNM staging system for colorectal cancer. *PloS one*. 2012;7(12):e52269.
197. Elmas N, Killi RM, Sever A. Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging. *European journal of radiology*. 2002;42(3):206-223.
198. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Schnall M, Ginsberg G, Kochman M. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdominal imaging*. 2000;25(1):75-80.
199. Huh JW, Park YA, Jung EJ, Lee KY, Sohn SK. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(1):7-12.
200. Duman M, Tas S, Mecit EA, et al. Preoperative local staging of colorectal cancer patients with MDCT. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(116):1108-1112.
201. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clinical radiology*. 2010;65(9):708-719.
202. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice parameters for colon cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2004;47(8):1269-1284.
203. Moriones AB, Unzue JZ, Oroz LI, Sanchotena JL, Mendioroz FJ. [Preoperative staging MRI for rectal cancer and pathologic correlation]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2011;34(2):167-174.
204. Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2013;13(2):277-297.
205. Minsky B, Cohen A, Enker W, et al. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer*. 1994;73(2):273-280.
206. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet. Oncology*. 2011;12(6):575-582.
207. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(28):4620-4625.
- 208.** Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology*. 2004;231(1):83-90.
- 209.** Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *Jama*. 2006;296(21):2590-2600.
- 210.** Reibetanz J, Germer CT. [Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer : Initial results of the FOxTROT study.]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*. 2013.
- 211.** Chawla AK, Kachnic LA, Clark JW, Willett CG. Combined modality therapy for rectal and colon cancer. *Seminars in oncology*. 2003;30(4 Suppl 9):101-112.
- 212.** Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR. American journal of roentgenology*. 1988;150(2):301-306.
- 213.** Laghi A, Iannaccone R, Trenna S, et al. Multislice spiral CT colonography in the evaluation of colorectal neoplasms. *La Radiologia medica*. 2002;104(5-6):394-403.
- 214.** Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2000;15(1):9-20.
- 215.** Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):887-894.
- 216.** Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR. American journal of roentgenology*. 2016;207(5):984-995.
- 217.** Horvat N, Raj A, Liu S, et al. CT Colonography in Preoperative Staging of Colon Cancer: Evaluation of FOxTROT Inclusion Criteria for Neoadjuvant Therapy. *AJR. American journal of roentgenology*. 2019;212(1):94-102.
- 218.** Jin KN, Lee JM, Kim SH, et al. The diagnostic value of multiplanar reconstruction on MDCT colonography for the preoperative staging of colorectal cancer. *European radiology*. 2006;16(10):2284-2291.
- 219.** Venara A, Ridereau-Zins C, Toque L, et al. Water-enema multidetector computed tomography for planning surgery. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(5):691-696.
- 220.** Sibileau E, Ridereau-Zins C, Vanel D, et al. Accuracy of water-enema multidetector computed tomography (WE-MDCT) in colon cancer staging: a prospective study. *Abdominal imaging*. 2014;39(5):941-948.
- 221.** Stabile Ianora AA, Moschetta M, Pedote P, Scardapane A, Angelelli G. Preoperative local staging of colosigmoideal cancer: air versus water multidetector-row CT colonography. *La Radiologia medica*. 2012;117(2):254-267.
- 222.** Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-1011.
- 223.** Kim HJ, Choi GS. Clinical Implications of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Annals of coloproctology*. 2019;35(3):109-117.
- 224.** Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45(2):200-206.
- 225.** Huh JW, Jeong YY, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of preoperative radiological staging assessed by computed tomography in patients with nonmetastatic colon cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(5):1198-1206.

226. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Brown G. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *British journal of cancer*. 2007;96(7):1030-1036.
227. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the colon and rectum*. 2013;56(5):535-550.
228. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(2):161-168.
229. Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(9):1577-1594.
230. Mainenti PP, Cirillo LC, Camera L, et al. Accuracy of single phase contrast enhanced multidetector CT colonography in the preoperative staging of colo-rectal cancer. *European journal of radiology*. 2006;60(3):453-459.
231. de Vries FE, da Costa DW, van der Mooren K, van Dorp TA, Vrouwenraets BC. The value of preoperative computed tomography scanning for the assessment of lymph node status in patients with colon cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(12):1777-1781.
232. Rollven E, Abraham-Nordling M, Holm T, Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2017;17(1):3.
233. Chi YK, Zhang XP, Li J, Sun YS. To be or not to be: significance of lymph nodes on pretreatment CT in predicting survival of rectal cancer patients. *European journal of radiology*. 2011;77(3):473-477.
234. Cademartiri F, Luccichenti G, Rossi A, Pavone P. Spiral hydro-CT in the evaluation of colosigmoidal cancer. *La Radiologia medica*. 2002;104(4):295-306.
235. Keeney G, Jafri SZ, Mezwa DG. Computed tomographic evaluation and staging of cecal carcinoma. *Gastrointestinal radiology*. 1989;14(1):65-69.
236. Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 1999;6(6):579-581.
237. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(5):386-390.
238. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 1993;54(4):252-254.
239. Rodriguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, Penetrante RB, Blumenson LE, Petrelli NJ. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5 mm in size. *Annals of surgical oncology*. 1996;3(2):124-130.
240. Kwak JY, Kim JS, Kim HJ, Ha HK, Yu CS, Kim JC. Diagnostic value of FDG-PET/CT for lymph node metastasis of colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2012;36(8):1898-1905.
241. Valderrama-Trevino AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Jave EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*. 2017;7(2):166-175.
242. Burton S, Brown G, Bees N, et al. Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *The British journal of radiology*. 2008;81(961):10-19.
243. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2019;10(6):1274-1298.
244. Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C, Carandina R, Mambrini A, Guadagni S. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. *World journal of clinical oncology*. 2017;8(3):190-202.

245. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1096-1102.
246. Mitchard JR, Love SB, Baxter KJ, Shepherd NA. How important is peritoneal involvement in rectal cancer? A prospective study of 331 cases. *Histopathology*. 2010;57(5):671-679.
247. Tan CH, Iyer R. Use of computed tomography in the management of colorectal cancer. *World journal of radiology*. 2010;2(5):151-158.
248. de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *Journal of surgical oncology*. 2004;86(2):64-73.
249. Mylonakis A, Kalfoutzou A, Siozos K, Roidou A, Voros D. The Stage of Colorectal Cancer in Surgical Patients in Greece. *Hellenic Journal of Surgery*. 2019;91(3):119-124.
250. Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(6):676-681.e671-673.
251. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PloS one*. 2011;6(5):e20076.
252. Woods SE, Basho S, Engel A. The influence of gender on colorectal cancer stage: the state of Ohio, 1996-2001. *Journal of women's health (2002)*. 2006;15(7):877-881.
253. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC cancer*. 2018;18(1):906.
254. Silovski H, Bukovic D, Silovski T, Jelincic Z, Majerovic M, Malojcic B. Analysis of colon cancer features in Croatia. *Collegium antropologicum*. 2008;32(1):177-186.
255. Powell AGMT, Wallace R, McKee RF, et al. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2012;14(12):1493-1499.
256. Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, Papadogiannakis N. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(6):619-634.
257. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Colon carcinoma--classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?--Analysis of 29,568 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(2):134-139.
258. Benedix F, Meyer F, Kube R, et al. Influence of anatomical subsite on the incidence of microsatellite instability, and KRAS and BRAF mutation rates in patients with colon carcinoma. *Pathology, research and practice*. 2012;208(10):592-597.
259. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012;61(6):847-854.
260. Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci E. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field. *Gut*. 2011;60(3):397-411.
261. Huh JW, Kim CH, Lim SW, Kim HR, Kim YJ. Factors predicting long-term survival in colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(9):1449-1455.
262. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *The Journal of experimental medicine*. 1965;122(3):467-481.
263. Thomson DM, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1969;64(1):161-167.

264. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Seminars in oncology*. 1999;26(5):556-560.
265. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;46(11):1538-1544.
266. van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, Segers MF, Thomas CM. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 1992;66(1):148-154.
267. Eleftheriadis N, Papaloukas C, Pisteovou-Gompaki K. Diagnostic value of serum tumor markers in asymptomatic individuals. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2009;14(4):707-710.
268. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS one*. 2014;9(8):e103910.
269. Sanders DS, Kerr MA. Lewis blood group and CEA related antigens; coexpressed cell-cell adhesion molecules with roles in the biological progression and dissemination of tumours. *Molecular pathology : MP*. 1999;52(4):174-178.
270. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5313-5327.
271. Borda A, Prieto C, Jimenez J, Vila J, Zozaya JM, Borda F. [Prognostic value of preoperative carcinoembryogenic antigen: Is it useful in all stages of colorectal cancer?]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016;39(3):191-198.
272. Topdagi O, Timuroglu A. Evaluation of the Relationship between Carcinoembryonic Antigen and TNM Stage in Colorectal Cancer. *The Eurasian journal of medicine*. 2018;50(2):96-98.
273. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd011134.
274. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88(7):1739-1757.
275. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(12):3433-3439.
276. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(1):55-59.
277. Tong G, Xu W, Zhang G, et al. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer-A retrospective cohort study. *Cancer medicine*. 2018;7(11):5327-5338.
278. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surgical oncology*. 2009;18(1):15-24.
279. Su BB, Shi H, Wan J. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(17):2121-2126.
280. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Preoperative carcinoembryonic antigen as an outcome predictor in colon cancer. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(1):14-18.
281. Yeo SG, Kim DY, Chang HJ, et al. Reappraisal of pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with rectal cancer receiving preoperative chemoradiotherapy. *Tumori*. 2013;99(1):93-99.
282. Wu S, Gu W. Association of T Stage and Serum CEA Levels in Determining Survival of Rectal Cancer. *Frontiers in medicine*. 2019;6:270.

283. Chen VW, Hsieh MC, Charlton ME, et al. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for colon and rectal cancer from SEER registries: AJCC and collaborative stage data collection system. *Cancer*. 2014;120 Suppl 23(0 0):3793-3806.
284. Saito G, Sadahiro S, Okada K, Tanaka A, Suzuki T, Kamijo A. Relation between Carcinoembryonic Antigen Levels in Colon Cancer Tissue and Serum Carcinoembryonic Antigen Levels at Initial Surgery and Recurrence. *Oncology*. 2016;91(2):85-89.
285. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Diseases of the colon and rectum*. 1995;38(12):1286-1295.
286. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2007;31(7):1485-1490.
287. Rasheed S, Bowley DM, Aziz O, et al. Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2008;10(3):231-238.
288. Zlobec I, Minoo P, Karamitopoulou E, et al. Role of tumor size in the pre-operative management of rectal cancer patients. *BMC gastroenterology*. 2010;10:61.
289. Zhang H, Chen CS, Cong JC, Qiao L, Hasegawa T, Takashima S. Clinicopathological characteristics of advanced colorectal cancer 30 mm or smaller in diameter. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*. 2007;22(2):98-103.
290. Saha S, Shaik M, Johnston G, et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *American journal of surgery*. 2015;209(3):570-574.
291. Wang Y, Zhuo C, Shi D, et al. Unfavorable effect of small tumor size on cause-specific survival in stage IIA colon cancer, a SEER-based study. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(1):131-137.
292. Cai G, Xu Y, Zhu X, et al. A simple scoring system based on clinical features to predict locally advanced rectal cancers. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(7):1299-1305.
293. Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer: or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology*. 2007;73(1-2):52-57.
294. Vasile L, Olaru A, Munteanu M, Plesea IE, Surlin V, Tudorasca C. Prognosis of colorectal cancer: clinical, pathological and therapeutic correlation. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2012;53(2):383-391.
295. Chalieopanyarwong V, Boonpipattanapong T, Prechawittayakul P, Sangkhathat S. Endoscopic obstruction is associated with higher risk of acute events requiring emergency operation in colorectal cancer patients. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2013;8(1):34.
296. da Fonseca LM, da Luz MM, Lacerda-Filho A, Cabral MM, da Silva RG. Colorectal carcinoma in different age groups : a histopathological analysis. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(2):249-255.
297. Nitsche U, Zimmermann A, Spath C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Annals of surgery*. 2013;258(5):775-782; discussion 782-773.
298. Hyingstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2814-2821.
299. Hugen N, Verhoeven RH, Radema SA, et al. Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(11):2819-2824.
300. Gao P, Song YX, Xu YY, et al. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology*. 2013;63(5):603-615.

301. Benedix F, Kuester D, Meyer F, Lippert H. [Influence of mucinous and signet-ring cell differentiation on epidemiological, histological, molecular biological features, and outcome in patients with colorectal carcinoma]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2013;138(4):427-433.
302. Song W, Wu SJ, He YL, et al. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China. *Chinese medical journal*. 2009;122(13):1486-1491.
303. Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta chirurgica Belgica*. 2013;113(6):385-390.
304. Wu X, Lin H, Li S. Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study. *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):164.
305. Li Destri G, Rubino AS, Latino R, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis of colorectal cancer. An independent prognostic factor still reliable. *International surgery*. 2015;100(4):617-625.
306. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clinical chemistry*. 2001;47(4):624-630.
307. Derwinger K, Kodeda K, Bexé-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2010;49(1):57-62.
308. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers*. 2011;3(2):2767-2810.
309. Mori T, Hirota T, Ohashi Y, Kodaira S. Significance of histologic type of primary lesion and metastatic lymph nodes as a prognostic factor in stage III colon cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;49(7):982-992.
310. McDermott FT, Hughes ES, Pihl EA, Milne BJ, Price AB. Influence of tumour differentiation on survival after resection for rectal cancer in a series of 1296 patients. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1984;54(1):53-58.
311. Ha RK, Han KS, Sohn DK, et al. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Annals of surgical treatment and research*. 2017;93(5):266-271.
312. Barel F, Cariou M, Saliou P, et al. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):8342.