

**Testul imunochimic (FIT) versus Testul pe baza de  
guaiac pentru depistarea hemoragiilor oculte in  
fecale (gFOBT) utilizate în screening-ul cancerului  
colorectal**

**-Traducere și adaptare la contextul din Romania -**

# Fecal Immunochemical Test (FIT ) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening

<b>Scope</b>	Fecal Immunochemical Test (FIT) for colorectal cancer screening compared to CRC screening with Guaiac –based fecal occult blood test (gFOBT) in the screening of Adenomas, as non-malignant precursor lesions of ColoRectal Cancer (CRC). in healthy and/or asymptomatic adults and elderly Any adult over 50 years old, both men and women, with average risk of CRC.
<b>Model version</b>	HTA Core Model Application for Screening Technologies 1.0
<b>Collection type</b>	Core HTA
<b>Status</b>	Researching and entering results
<b>Editors</b>	Tom Jefferson (Agenas - Italy), Marina Cerbo (Agenas - Italy), Nicola Vicari (Agenas - Italy)
<b>Editorial team</b>	Mirjana Huic (AAZ), Agnes Männik (UTA - Estonia), Jesus Gonzalez (ISCIII - Spain), Ingrid Rosian (GÖG - Austria), Gottfried Endel (HVB - Austria), Valentina Rupel (IER - Slovenia), Alessandra Lo Scalzo (Agenas - Italy), Ingrid Wilbacher (HVB - Austria)
<b>Publishing organisation</b>	Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
<b>Collaborating organisations</b>	AAZ (Croatia), AETSA (Spain), A. Gemelli (Italy), Avalia-t (Spain), CEIS (Italy), CEM (Luxembourg), GÖG (Austria), HAS (France), HVB (Austria), IER (Slovenia), ISCIII (Spain), Laziosanità (Italy), NCPHA (Bulgaria), NIPH (Slovenia), NSPH (Greece), NSPH MD (Romania), Osteba (Spain), Regione Veneto (Italy), SBU (Sweden), SNHTA (Switzerland), THL (Finland), UTA (Estonia).
<b>Start date</b>	5.4.2013 13:07:00
<b>Published date</b>	

# CUPRINS

SUMMARY .....	5
PROBLEMA DE SĂNĂTATE ȘI UTILIZAREA CURENTĂ A TEHNOLOGIEI.....	7
Sumar/rezumat .....	7
Introducere.....	9
Metodologie .....	10
Discuții .....	12
Contextul românesc .....	12
Bibliografie .....	16
DESCRIEREA SI CARACTERISTICILE TEHNICE ALE TEHNOLOGIEI.....	23
Introducere.....	23
Scopul .....	23
Obiectiv.....	23
Metodologie .....	23
Elemente de evaluat din domeniul TEC .....	26
Rezultate - Concluzii .....	27
Discutii .....	28
Context românesc .....	28
Bibliografie .....	29
ASPECTE ORGANIZAȚIONALE .....	32
Introducere.....	32
Metodologie .....	32
Elemente de evaluare.....	35
Discuții .....	39
Context românesc .....	39
Bibliografie .....	40
EFICACITATE CLINICĂ.....	43
Introducere.....	43
Obiectivul .....	43
Rezultate.....	43
Metodologie: .....	44

Elemente de evaluare din cadrul domeniului EFF.....	44
Discuții .....	46
Context românesc .....	47
Bibliografie .....	47
<b>EVALUAREA ECONOMICĂ ȘI A COSTURILOR .....</b>	<b>51</b>
Sumar .....	51
Introducere.....	51
Metodologie .....	52
Elemente de evaluat.....	52
Discutii .....	53
Bibliografie .....	55
<b>ASPECTE SOCIALE .....</b>	<b>58</b>
SUMAR.....	58
Rezultate.....	58
ELEMENTE EVALUATE.....	59
Discutii .....	60
Bibliografie .....	61
<b>ASPECTE ETICE .....</b>	<b>63</b>
Sumar .....	63
Introducere.....	63
Metodologie .....	64
Elemente de evaluat.....	64
Metodologie .....	66
Discutii .....	68

# SUMMARY

*The current report represents a translation and adaptation of EunetHTA report “Fecal Immunochemical Test (FIT ) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening” produced during the course of the second EunetHTA Joint Action (JA2) 2012-2015).*

*The idea behind EunetHTA’s Core Model is to provide a framework for structuring relevant HTA information while at the same time facilitating local use and adaptation of the information or guiding its production.*

*The Model is based on nine dimensions or “domains” of evaluation:*

- 1. Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)*
- 2. Description and technical characteristics of technology (TEC)*
- 3. Safety (SAF)*
- 4. Effectiveness (EFF)*
- 5. Costs and economic evaluation (ECO)*
- 6. Ethical analysis (ETH)*
- 7. Organisational aspects (ORG)*
- 8. Social aspects (SOC)*
- 9. Legal aspects (LEG)*

*Most of the information from the EunetHTA report is transferable in the context of the Romanian health system.*

*In this summary, some specific characteristics are briefly sintetized to emphasize the Romanian context in the area of colorectal cancer (CRC) screening and the two technologies assesed, respectively FIT and FOBT.*

## ***Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)***

*In Romania, there have been identified articles regarding the colorectal cancer and its screening, starting with 2004. The study relates the associated risk factors, the various screening methods, the histopathologic and endoscopic types and the characteristics of different screening methods. The studies are mostly descriptive and located in various regions of the country, focusing on specialized centers at county level. The authors underline the necessity for colorectal cancer screening, although they do not necessarily fall agree on the used method. The specialists support the need for a screening program, justified also by the natural progression of the colorectal cancer (a long asymptomatic period, late detection for intervention) and also the prognosis major depends on the time of the intervention. The heterogeneity of the articles, focus on various aspects of epidemiology and diagnostic or the therapeutic type issues do not allow a systematic reviews, but still we will narrative expose the palette of articles. It have not been included those related to genetic therapy, taking into account that those exceed the current report.*

## ***Description and technical characteristics of technology (TEC)***

*Currently at 2015, regarding the CCR detection in Romania, there is no screening program that will run nationwide.*

*The implementation of CCR screening in Romania started in 2002 and addressed the population with medium and high risk for this disease. The program, initiated by the Ministry of Health was coordinated by gastroenterology clinics in university centers, and used hemocult test (FOBT type), but due to some difficulties, especially financial, remained at the pilot stage. Strategy screening test was used to detect occult blood in the stool (commercial version Hemocult-sense) to its many advantages: low cost, rate of compliance, good level of acceptance, easily implemented at primary health care level under the current health system in Romania.*

*The national screening program has included, especially university districts, but also districts around them. One of the districts that have benefited from measures planned under the national screening program CCR that does not contain a university is Suceava. Participants in the Suceava pilot program were asymptomatic and average risk individuals (standard) for colorectal cancer (aged  $\geq 50$  years without additional factors for this malignancy), residing in Suceava which, in a first step received an invitation to attend an interview with a gastroenterologist specialist doctor together with phamily doctor; the invitation was accompanied by an brief informative material on the CCR disease and its detection, possibilities in a curable stage by researching occult blood in the stool.*

*Participants presenting at the interview had received detailed information tailored to the level of education and understanding, the increased incidence of CCR and the importance of early diagnosis.*

Participants also received full information on tests for occult blood in the stool, instructions on its performance, and those who accepted to be part of the study have received a Hemoccult-SENSA test (FOBT type test) with a request to return its interpretation. Those who accepted participation in the study were explained that if the test is positive than a colonoscopy will be performed; participants received information about the importance of this method for the diagnosis of CCR, as well as brief data on the technical aspects of performing colonoscopy.

Colonoscopy was performed on all participants Hemoccult test-positive (CCR was identified for 16 of the 43 FOBT positive, respectively of 501 FOBT tested individuals).

### **Effectiveness of the technology (EFF)**

In Romania, as so far there is no implemented screening program for colorectal cancer nationwide, also there is no conclusive evidence of cost-effectiveness of this screening, but it is accepted that it would increase the chance of early detection of possible cores of malignancy in the case of starting such a screening program.

### **Organisational aspects of the technology (ORG)**

In the context of the National screening program for CCR in Romania, implemented as a pilot phase in 2002, a series of difficulties were identified, some related to the participants in the screening program, and some to the health system. Among the difficulties encountered and assigned participants, the following were the most common:

- 1) lack of elementary knowledge about colorectal cancer screening programs and the benefits they can bring about the possibility of healing this form of cancer if diagnosed at an early stage. The difficulties mentioned above were raised during the meeting between gastroenterologists and participants who responded to the invitation to participate in the screening program. It is necessary to mention that most of these difficulties have been overcome after clear and detailed explanations comprehensible medical data provided by gastroenterologist to participants.
- 2) fear of a positive result, part of the participants preferring not to know the result in the case of the discovery of a lesion (polyps, colorectal cancer);
- 3) overcoming psychological barriers, many participants considering the fecal occult blood test as an embarrassing test and the colonoscopy after a positive test as a very invasive method causing unbearable pain.

Other difficulties were due to the health system, in particular the lack of sufficient reimbursement for colonoscopies performed for participants with positive test.

Another limitation is conducting just a testing for occult blood in the stool, without repeating yearly or every two years to those with negative initial tests.

Although screening program was not carried out in full, nationwide, some organizational aspects can be mentioned, as a recommendation for a subsequent application:

- Must be assured a process for monitoring and evaluating the screening program;
- Quality assurance should include quality standards for the various stages of such a program or for different levels: procedures, people, teams, institutions and systems (including laboratories in the program which must be ISO accredited, must have internal quality control IQC procedures and EQAS external evaluation).
- Cancer Registries and the public records should be updated
- Involvement and participation of stakeholders should be transparent.

# PROBLEMA DE SĂNĂTATE ȘI UTILIZAREA CURENTĂ A TEHNOLOGIEI

*Authors:* Mirjana Huic, Eleftheria Karampli, Silvia Florescu, Cipriana Mihaescu-Pintia

*Internal reviewers:* Laura Cacciani, Sophie Brunner, Esther Kraft

*Traducere și adaptare:* Cristina Mototolea, Silvia Florescu, Silvia Gabriela Scintee

## Sumar/rezumat

**Scop.** Oferirea unei imagini de ansamblu cât mai cuprinzătoare cu privire la: carcinomul colorectal (CRC) ca problemă de sănătate, screening-ul populației și utilizarea actuală/curentă a diferitelor metode de screening pentru CRC în Europa, precum și utilizarea FIT/ testul imunochimic de detectare a hemoragiilor oculte din fecale (iFOBT), o clasă de teste de depistare a sângerărilor oculte, care reprezintă una dintre puținele opțiuni de screening pentru CRC.

**Metode.** Scopul Proiectului se aplică în acest Domeniu. “Cardurile cu rezultate” sunt cuprind dovezile adunate prin căutarea extinsă a literaturii de specialitate, căutarea “de mână” a literaturii, site-urile web ale producătorilor, broșurile companiei și a informațiilor de utilizare, precum și cu rol de rezultate (chestionar). Nu a fost utilizat niciun instrument de evaluare a calității, însă au fost utilizate mai multe surse pentru a valida sursele individuale, eventual părtinitoare. Analiza descriptivă a fost realizată pe diferite surse de informare. Elementele de evaluare a întrebărilor au răspuns prin cooperarea investigatorilor din Domeniu.

**Rezultate.** Cancerul colorectal (CRC) reprezintă al treilea cel mai răspândit tip de cancer la nivel mondial, și al doilea cel mai frecvent tip de cancer în țările dezvoltate. Majoritatea tipurilor de cancer provin din adenoame non-maligne/benigne sub formă de polipi adenomatoși. Datorită acestui curs firesc, CRC se pretează screening-ului. Scopul screening-ului bazat pe populație pentru CRC este de a reduce morbiditatea și mortalitatea, atât prin *prevenție* (prin îndepărtarea adenoamelor înainte ca acestea să devină maligne) cât și prin *diagnostic precoce* (în stadii precoce/timpurii/de început, curabile). În țările dezvoltate, aproximativ 40,5% din populație dezvoltă unul sau mai multe adenoame în decursul vieții, dar majoritatea acestor adenoame nu se vor transforma în CRC. Doar 5,6% din populație dezvoltă practic CRC. Durata medie de transformare a unui adenom în CRC se estimează a fi de cel puțin 10 ani. În Europa, în anul 2008, CRC a reprezentat 12,4% din decesele cauzate de bolile maligne în țările europene (11,5% și 13,5% din totalul deceselor de cancer la bărbați, respectiv femei). În Europa, a fost observată în ultimii ani o tendință de creștere a incidenței medii a CRC, și în viitor se preconizează ca numărul de cazuri noi și numărul de decese prin CRC să crească. În mod particular, Agenția Internațională de Cercetare pentru Cancer (IARC) estimează ca numărul de cazuri noi de CRC în Europa (înregistrate la toate vârstele) să se ridice la 502.000 în anul 2020, în timp ce decesele anuale prin CRC în Europa se așteaptă să crească la 248.000.

Populația țintă pentru screening-ul CRC include persoanele asimptomatice cu risc mediu, de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă în intervalul 50-74 ani. Există mai multe metode disponibile pentru screening-ul cancerului colorectal. Ele pot fi împărțite, în linii mari, în metode endoscopice și metode radiologice (de exemplu colonoscopia) și teste din scaun (test de detectare a sângerărilor oculte din scaun, pe baza de guaiac - FOBT și testul ADN din fecale). Screening-ul de rutină pentru sângerările oculte din fecale poate facilita detectarea precoce. Testele de detectare a sângerărilor oculte din scaun, pe bază de guaiac (gFOBT) sunt cel mai des studiate în RCT ca test de screening pentru CRC și reprezintă o strategie de screening pentru CRC. Mai multe studii randomizate au demonstrat o reducere a mortalității prin cancer.

FIT (Testul Imunochimic din fecale) reprezintă o denumire alternativă pentru Testul Imunochimic de Detectare a Sângerărilor Oculte din Fecale (iFOBT), o clasă de teste de detectare a sângerărilor oculte care reprezintă una dintre puținele opțiuni de screening pentru cancerul colorectal (CRC). Un număr de țări au organizat programe de screening pentru CRC folosind diferite strategii. Testarea FOB reprezintă o strategie pusă în aplicare pe scară largă, însă există diferențe în ce privește tipul de teste utilizate (gFOBT sau iFOBT). Din informațiile furnizate prin intermediul chestionarului adresat membrilor EUnetHTA, utilizarea testelor imunochimice (FIT) a fost raportată în 5 din 11 țări europene (de exemplu Austria, Rusia, Luxemburg, Lituania, Italia, Scoția, Spania, România, Franța, Croația și Slovenia). În mod particular, FIT este utilizat în regiunile Veneto și Lazio din Italia, Lituania, Rusia, Slovenia și Spania. În Austria, FIT este folosit doar într-o singură provincie (Burgenland). Potrivit datelor (mai 2008) furnizate de *International Cancer Screening Network*, programele de screening CRC folosind tehnici imunochimice au fost puse în aplicare în Ungaria (2 studii pilot) și Italia. În Italia, majoritatea programelor de screening folosesc FIT, un număr limitat folosesc sigmoidoscopia flexibilă (FS) și FIT în cazul non-răspunsului la FS. *Ratele de participare* la diverse programe de screening CRC (programe pilot, programe stabilite) în Europa și în străinătate variază în linii mari între 14,4% - 63,8%. Sunt disponibile diferite tehnologii pentru diagnosticul adenoamelor și CRC. Colonoscopia reprezintă *standardul de aur* și permite *biopsia pentru histologie*.

Sunt disponibile mai multe tipuri și mărci de teste FOB, cu diferite caracteristici de performanță. Posibilele avantaje ale gFOBT, ca principal comparator în acest Core HTA, sunt: cartela/cardul de colectare și reactivul sunt ieftine, sistemul de colectare pe bază de cartelă/card este ușor de ambalat, folosind mașini automate și simplu de trimis prin poștă, detaliile pacienților privind cardurile/cartelele sunt ușor de imprimat, probele sunt considerate a fi stabile pe carduri/cartele până la 21 zile. Sistemul a fost validat în numeroase RCT, a fost pus în aplicare într-un număr de programe de screening pentru cancerul de colon și a fost utilizat cu succes. Dezavantajele gFOBT sunt următoarele: testarea nu se face automat, este laborioasă și implică citire vizuală subiectivă, participanților le este cerut să furnizeze probe din trei probe intestinale diferite/distincte, nu este specific pentru hemoglobina umană, nu este posibil să se adapteze concentrației-limită a hemoglobinei testului.

În conformitate cu *EU Guideline 2010*, "testele de tip iFOBT și-au îmbunătățit caracteristicile de testare comparativ cu gFOBT, iar acestea sunt în prezent testul de elecție pentru screening-ul CRC al populației. În diferite situații, sunt importante caracteristicile individuale ale dispozitivului, precum ușurința utilizării de către participant și de către laborator, oportunitatea transportului, reproductibilitatea prelevării de probe și stabilitatea probei; toate trebuie luate în considerare atunci când selectăm iFOBT cel mai potrivit pentru programul de screening al CRC (Nivel de evidență al II-lea, Gradul de recomandare A). Adoptarea dispozitivului de testare și selectarea unei concentrații-limită ar trebui să fie urmată de un



studiu pilot local pentru a fi siguri că testul ales, algoritmul de testare și organizarea transportului funcționează împreună pentru a oferi un caracter pozitiv, acceptabil din punct de vedere clinic, logistic și financiar (Nivel de evidență VI, Gradul de recomandare A).

Perioada maximă dintre colectare și analiză este semnificativ mai scurtă decât pentru gFOBT (14-21 zile), precum și programele de screening ar trebui să adopte condițiile și perioada de stocare descrise în manualul de utilizare al producătorului și ar trebui să fie adecvate condițiilor locale care ar putea expune probele la temperaturi ridicate pentru o perioadă lungă de timp (Nivel de evidență III, Grad de recomandare A). Chiar dacă constituenții alimentari prezintă o posibilă interferență în gFOBT, dieta restrictivă nu a fost demonstrată ca având o creștere semnificativă în ce privește specificitatea screening-ului și riscul reducerii ratei de participare. Potențialul de interferență cu alimentația este semnificativ mai mic pentru iFOBT. Unele medicamente care ar putea provoca sângerări gastro-intestinale cum ar fi aspirina, AINS și anticoagulantele prezintă o posibilă interferență în cazul gFOBT și iFOBT, restricția medicamentoasă nefiind recomandată pentru programele de screening populațional care folosesc fie gFOBT, fie iFOBT. "

Metoda de screening cea mai rentabilă și eficientă din punct de vedere clinic trebuie să se stabilească prin cercetări suplimentare în ce privește eficacitatea comparativă. În momentul în care se ia decizia ce teste FOB (gFOBT sau FIT) ar trebui să fie folosite pentru screening-ul CRC, trebuie să se aibă în vedere performanțele de analiză ale acestora, precum și respectarea și acceptarea generală a testului de către public.

## Introducere

Incidența crește peste 50 de ani, vârsta medie la diagnostic fiind de 60-65 de ani. Există diferiți factori care pot crește sau scade riscul de cancer colorectal.

Factorii care duc la creșterea riscului CRC sunt:

- factorii de mediu (prevalența este crescută în țările dezvoltate, precum și în zonele urbane); grupurile socio-economice avantajate;
- hipercolesterolemia;
- bolile coronariene;
- consumul scăzut de fibre;
- consumul crescut de grăsimi de origine animală;
- obezitatea;
- fumatul;
- acromegalia;
- consumul de zahăr;
- antecedentele familiale (riscul este crescut la rudele de gradul întâi ale pacienților, familiile cu prevalența crescută a cancerului, pacienții cu cancer mamar sau genital, sindroamele de polipoză familială);
- istoricul de peste 10 ani de colită ulcerativă sau colită Crohn;
- istoricul de peste 15 ani de la ureterosigmoidostomie.
- 

Riscul se diminuează pe termen lung o dată cu:

- administrarea suplimentelor de calciu,
- consumul de legume, usturoi,
- exerciții fizice,

- administrarea zilnică de aspirină (după 5 ani de administrare zilnică de aspirină, se constată o scădere cu 35% în toate cazurile de cancer gastro-intestinal) și alte AINS.

Majoritatea tipurilor de cancer de colon se dezvoltă din adenoame non-maligne sub formă de polipi adenomatoși. Datorită acestui curs firesc, CRC se pretează în mod special screening-ului.

Scopul screening-ului CRC al populației de bază este acela de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin CRC, atât prin prevenție (prin extirparea adenoamelor înainte ca acestea să devină maligne), cât și prin diagnosticul precoce al CRC (în etapa timpurie, curabilă). Sunt disponibile diferite tipuri de screening, clasificate în funcție de trei categorii:

**Tehnici pe bază de scaun/fecale:** testul de detectare a sângerarilor oculte din scaun (FOBT) (fie guaiac, așa numitul gFOBT, fie imunochimic, așa numitul FIT); testarea ADN din fecale.

**Tehnici endoscopice:** Colonoscopia optică; Sigmoidoscopia flexibilă (FS).

**Tehnici imagistice:** tehnici de colonoscopie virtuală folosind:

a) colonografia tomografică computerizată (colonografie CT)

b) colonografia prin rezonanță magnetică (MR colonografie); capsula endoscopică wireless; clisma baritată cu dublu contrast.

## Metodologie

### Elemente de evaluare

	Topic	Întrebarea de cercetare
A0001	Condiția țintă	Pentru ce afecțiune/problemă de sănătate se va folosi FIT?
A0002	Condiția țintă	Care este definiția adenomului și/sau a carcinomului colorectal (CRC)? Ce diagnostic este atribuit condiției și potrivit cărui sistem de clasificare (de exemplu, ICD-10)?
A0003	Condiția țintă	Care sunt factorii de risc pentru apariția adenomului și/sau CRC?
A0004	Condiția țintă	Care este cursul natural al CRC?
A0005	Condiția țintă	Care sunt simptomele în diferitele stadii ale adenomului sau CRC?
A0006	Condiția țintă	Care este povara CRC?
A0007	Populația țintă	Care este populația țintă pentru screening-ul carcinomului colorectal cu FIT?
A0009	Condiția țintă	Ce aspecte ale poverii CRC sunt țintite de către screening-ul CRC cu FIT?
A0011	Utilizare	Ce țări folosesc FIT pentru screening-ul CRC? Ce

		procent din populația țintă este supusă screening-ului în țările cu programe de screening FIT pentru CRC?
A0012	Utilizare	Ce tip de variații în folosirea metodelor de screening CRC există la nivelul țărilor / regiunilor?
A0013	Managementul actual al condiției	Cum sunt în prezent diagnosticate adenoamele/CRC? Cum sunt în prezent investigate adenoamele/CRC?
A0014	Managementul actual al condiției	Cum ar trebui să fie diagnosticate adenoamele/CRC în conformitate cu algoritmiile/ghidurile publicate?
A0015	Managementul actual al situației	Cum sunt în prezent abordate adenoamele/CRC?
A0016	Managementul actual al situației	Cum ar trebui să fie abordate adenoamele/CRC în conformitate cu algoritmiile/ghidurile publicate?
A0017	Managementul actual al situației	Care sunt diferențele în managementul diferitelor stadii ale CRC?
A0018	Managementul actual al condiției	Care sunt celelalte alternative ale evidenței bazate pe dovezi ale screening-ului CRC, cu FIT? Care sunt caracteristicile tehnice și validitatea analitică a testului de detectare a sângerărilor oculte din scaun pe bază de guaiac (FOBT), ca principal comparator al screening-ului CRC în această evaluare?
A0019	Durata ciclului/ciclul de viață	În ce fază este dezvoltarea FIT?
A0020	Statutul reglementării	Ce statut de autorizare de punere pe piață (CE mark) are FIT în alte țări, sau autorități internaționale?
A0021	Statutul reglementării	Care este statutul rambursării screening-ului CRC cu ajutorul FIT în diferite țări?
A0023	Populația țintă	Câte persoane aparțin populației țintă în Europa?

## Discuții

În timpul evaluării întrebărilor din cadrul domeniului au fost observate câteva limitări. Au fost dificil de realizat comparații, din cauza faptului că nu toate țările dețin registre ale populației, precum și registre de cancer. Datele referitoare la incidență și mortalitate au fost extrase din baza de date a proiectului GLOBOCAN (*Agencia Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului*), care oferă estimări contemporane ale acestor măsuri {6}. Cele mai recente estimări sunt pentru anul 2008. Cele mai recente date despre incidență provin din registrele populaționale de cancer. Mai multe informații cu privire la datele și sursele GLOBOCAN sunt disponibile pe site-ul proiectului. În ceea ce privește supraviețuirea prin CRC, au fost preferate rezultatele furnizate de proiectul EUROCORE, deoarece este un proiect care își propune să descrie și să interpreteze diferențele în ce privește supraviețuirea prin cancer în rândul pacienților din Europa. Cu toate acestea, există și limitări ale acestui proiect, deja recunoscute de cercetători {21}. Cititorul ar trebui să țină cont de faptul că nu toate țările europene sunt implicate în proiectul EUROCORE. Mai mult decât atât, pentru unele țări, registrele de cancer acoperă doar o parte din populația națională totală. Prima rundă (EUROCORE-1) a inclus 30 de registre de cancer ale populației din 12 țări europene. În timpul rundelor/etapelor care au urmat, au fost incluse mai multe registre regionale și naționale. A cincea rundă (EUROCORE-5) include date de la 116 registre de cancer din 30 de țări europene și pentru pacienții diagnosticați în perioada 2000-2007 {39}. Punctele forte, limitările și valoarea constatări sunt discutate în detaliu de către cercetători {21,40}.

Metoda de screening CRC, cea mai eficientă din punct de vedere clinic, precum și cea mai rentabilă, încă ar trebui să fie determinată prin cercetări suplimentare, având la baza eficacitatea comparativă. Performanța analitică a diferitelor teste FOB (FOBT sau FIT) ar trebui să fie avută în vedere în momentul luării deciziei, precum și respectarea și acceptarea generală a testului de către public.

## Contextul românesc

În România au fost identificate articole referitoare la cancerul colorectal și screeningul acestuia, începând cu anii 2004. Studiile se referă la factorii de risc asociați, la variate metode de screening, la tipurile histopatologice și endoscopice, la caracteristicile diverselor metode de screening. Studiile sunt cel mai adesea descriptive și localizate în diverse regiuni ale țării, centrate pe centre specializate de la nivelul capitalelor de județ. Autorii subliniază necesitatea screeningului de cancer colorectal, chiar dacă nu cad neapărat de acord asupra metodei folosite. Specialiștii susțin necesitatea unui program de screening, justificat atât de evoluția naturală a cancerului colorectal (perioadă lungă asimptomatică, depistare în faze tardive pentru intervenție) cât și faptul că prognosticul depinde major de momentul intervenției.

Heterogenitatea articolelor, focusul divers pe aspecte de epidemiologie sau probleme de tip diagnostic sau terapeutic, nu permit efectuarea unei revizii sistematice dar în continuare vom expune narativ paleta articolelor. Nu au fost incluse cele referitoare la terapia genetică, considerând că depășesc cadrul actualului raport.

Neagoe A et al. {70} 2004 concluzionează într-un studiu descriptiv pe un lot de 333 de pacienți diagnosticați cu cancer colorectal între ianuarie 2001 și septembrie 2003 la 2 clinici din Cluj-Napoca referitor la factorii de risc că, în decada a 5, femeile dezvoltau CRC mai des decât bărbații; CRC a apărut mai frecvent în decada a 7 a, existând o puternică corelație între vârsta avansată și apariția sa. Vârsta mediană a celor care au dezvoltat tumori în partea dreaptă a fost mai ridicată pentru bărbați. Au predominat pacienții din mediul urban (69%). Antecedentele de polipi de colon au fost mai obișnuite la bărbați, mai ales printre cei care au fumat mai mult de 20 de ani și la cei care au consumat mai multe grăsimi. Femeile cu colecistectomie au avut o frecvență crescută de tumori sigmoide.

Concluzionând, autorii afirmă că aportul crescut de grăsimi și fumatul favorizează dezvoltarea de polipi de colon. Dezvoltarea CRC și localizarea tumorii sunt asociate cu o vârstă avansată (la bărbați) și istoria personală de colecistectomie (la femei). Factorii ereditari s-au dovedit importanți în acest grup.

Diculescu et al. {71} vorbesc în 2004 despre screeningul cancerului colorectal între realități și perspective. În 1999 incidența CRC în România era de 18,5/100000 de locuitori, în creștere marcată față de 1989 când era de 10,1 la 100000. În România la acea vreme ocupa locul 3 la numărul de decese. Secvența de screening recomandată implică 3 teste FOBT consecutive de efectuat acasă anual sau bianual. Se considera că medicul de familie trebuie să educe pacientul și să distribuie testele acestuia. În cazul testului pozitiv, pacientul este trimis la medicul gastroenterolog care va efectua colonoscopia diagnostică sau terapeutică după caz. În cazul depistării polipilor se intervine prin polipectomie și supraveghere ulterioară la 3 sau 4 ani. În cazul depistării CRC, se urmează indicațiile specifice stadiului depistat.

În articolul Colonoscopy in Romania {72} din 2005, Sporea et al. evaluează dacă și cât de pregătită este România în ceea ce privește implementarea endoscopiei și care este numărul total de colonoscopii și sigmoidoscopii flexibile realizate în 2003. În cadrul studiului, 38 de centre dintr-un total de 43 la care s-a trimis chestionarul, au indicat numărul de colonoscopii și sigmoidoscopii flexibile. Raportul între colonoscopii și endoscopii a fost de 1,8/1 în 2003 iar rata de colonoscopii de 106,3 la 100000 de locuitori.

Suceveanu A. I. et al. vorbesc în 2005 despre fezabilitatea testului FOBT în screeningul cancerului colorectal în Dobrogea {73}, pe baza unui studiu realizat pe 1098 pacienți aparent sănătoși din județul Constanța, pe parcursul a 18 luni. 162 de pacienți cu FOBT pozitiv au fost supuși fie colonoscopiei, fie radiografiei cu bariu (clisma). Rata de acceptare a fost de 70.3%, leziuni avansate au fost depistate la 1,27% dintre pacienți iar cancere la 0,63%. Conform clasificării TNM, 5 cancere din 7 au fost tratate, în timp ce 2 se aflau deja în fază foarte avansată.

În articolul Screeningul în cancerul colorectal {74}, Bărbulescu descrie în 2007 dezavantajele și limitele diverselor modalități de screening pentru cancerul colorectal. Cea mai mare sensibilitate de diagnostic se întâlnește la colonoscopia însoțită de biopsie (95-

97%), radiografia cu bariu având o sensibilitate de 83%. Cea mai ușoară și mai ieftină este testarea gFOBT dar valoarea sa predictivă este de 5-10%.

Bărbulescu atrage atenția asupra rezultatelor fals pozitive și negative cu gFOBT și asupra metodelor de a le reduce. Pentru a reduce la maximum șansele de obținere a unui rezultat fals negativ prin testarea unei singure probe de fecale, acesta propune testarea mai multor probe din mai multe scaune, recoltarea a două probe din zone diferite ale fiecărui scaun de pe parcursul a trei zile consecutive (în total 6 probe). Pentru reducerea ratei de rezultate fals pozitive, recomandă menținerea unor restricții alimentare și medicamentoase, în sensul de a nu consuma carne roșie, cireșe, roșii, sau de a nu lua aspirină ori alte antiinflamatorii nonsteroidiene cu 2 zile anterior și pe parcursul colectării probelor din scaun. Pentru a crește sensibilitatea de detecție a sângelui în fecale, testul se poate hidrata cu o picătură de apă înainte de procesarea probelor. În forma sa nehidratată, testul Hemocult are o sensibilitate de 72-78 % și o specificitate de 98%; rehidratarea probelor crește sensibilitatea testului la 88-92%, dar scade specificitatea la 90-92%.

Totodată acest articol prezintă o sinteză foarte clară a recomandărilor de screening diferențiat în funcție de gradul riscului.

Mihalache et al. {75}, vorbește în 2010 despre utilitatea unui program de screening pentru cancerul colorectal și despre metodele de screening aplicabile populației cu risc moderat (fără istorie personală sau familială) sau risc înalt.

Croitoru L. {76} descrie în 2010 screeningul CRC efectuat în populația cu risc mediu din județul Suceava: 1116 pacienți asimptomatici cu vârsta de 50 de ani sau mai mult, au fost invitați în perioada ianuarie 2006 – decembrie 2009 la un interviu pe parcursul căruia un gastroenterolog le propunea testarea FOBT ca opțiune de screening. 546 (48,9%) au răspuns invitației și dintre aceștia 521 au fost de acord cu testarea FOBT iar 501 au returnat proba pentru interpretare. Complanța a fost de 44,9%; 48 de pacienți (9,6%) au prezentat FOBT pozitiv și 43 dintre ei au acceptat să facă colonoscopie. Au fost depistate cancere și leziuni avansate la 5 (0,99%) și 11 subiecți (2,19%).

Frățilă O. et al. {77} în 2010 expune corelații endoscopice și histopatologice ale cancerului colonic. Din 2017 pacienți la care s-a făcut endoscopie, 10% (230) au fost diagnosticați cu diferite tipuri histopatologice de cancer în perioada 2007-2009 în Clinica Medicală Oradea. Cea mai frecventă localizare (77%) a fost la colonul stâng iar cea mai frecventă formă cea de cancer rectosigmoidian; din punct de vedere endoscopic au prevalat polipii stenotici (41%). În majoritatea cazurilor au fost depistate carcinoame invazive (88%) de tipul adenocarcinoamelor.

Mazilu L. et al. {78} în 2013 prezintă testarea ADN în scaun ca metodă de screening și o compară cu celelalte metode de screening, din punct de vedere al sensibilității și costurilor. Pe lângă avantajele de a fi noninvaziv, mai sensibil și mai specific, de a fi necesar un singur test (nu mai multe), fără dietă și restricție de medicație, de a testa întregul colon și rectul, prezintă și niște dezavantaje cum ar fi faptul că este scump, sensibilitate mai mică decât a colonoscopiei și mai ales faptul că atunci când este pozitiv este necesară în mod obligatoriu colonoscopia.

Mogoantă et al. {79} comunică în 2013 despre o evaluare clinică, histologică și imunochimică a unui grup de 317 pacienți cu cancer colorectal cărora li s-a aplicat intervenție chirurgicală în cadrul Spitalului Județean de Urgență din Craiova între ianuarie 2005 și decembrie 2009. Comparativ cu bărbații, femeile au predominat ușor în cadrul grupului (52% vs 48%); cel mai ridicat procent aparține grupelor de vârstă 61-70 și 51-60. În ceea ce privește localizarea 38% erau localizate. Mai mult de jumătate erau moderat iar 13% slab diferențiat. Peste jumătate se aflau în stadiile III și IV când au fost diagnosticați.

Leșe M. expune în 2013 factorii de risc ai CRC {80} pe baza fișelor medicale ale 512 pacienți operați pentru cancer de colon sau rect în spitalul Județean de urgență din Baia Mare, în perioada ianuarie 1994 – decembrie 2008. Dintre pacienții operați, 53,9 erau bărbați, vârsta mediană a fost de 64,41 ani, 60,15% proveneau din zone urbane. De asemenea autorii vorbesc despre colecistectomie, apendicectomie ca factori de risc.

Cum în România nu se desfășoară screening pentru patologia colonică, Sporea și Ionescu (2014) {81} propun screeningul oportunist ceea ce ar presupune ca atunci când un doctor este contactat de un pacient care are peste 50 de ani, medicul să îi propună acestuia una dintre cele 2 metode de screening, FOBT sau colonoscopia. Autorii cred că prin colaborarea medicilor de diverse specialități (medicina de familie, Interne, gastroenterologie, chirurgie) s-ar putea reduce ratele cancerului în stadii avansate.

Ionescu M. E. et al {82} în 2015 expun rezultate comparative între 2 cohorte istorice în București, România ale screeningului oportunist al cancerului colorectal.

Pe baza unui studiu retrospectiv au fost considerate colonoscopiile practicate ca screening oportunist în 2 perioade de timp a câte 18 luni, 2007-2008 și respectiv 2012-2013. În total au fost incluse 1807 persoane, 882 în prima perioadă și 925 în cea de a doua. Vârsta medie a fost de 58,5 ani, femeile reprezentau 53%. Rata de depistare a fost de 12,6% pentru adenoame, 6,1% pentru cele în stadiu avansat și de 3,4% pentru adenocarcinoame. Incidența și mărimea adenoamelor au crescut cu vârsta, în ambele cohorte. În cea de-a doua perioadă de screening, au fost detectate mai multe adenoame și mai mici.

Raportul de evaluare a screeningului de cancer colorectal constituie un punct de reper pentru specialiștii din domeniu, medicii de familie și nu în ultimul rând pentru producătorii testelor de screening, pacienți, aparținătorilor acestora dar mai ales pentru decidenții din domeniul sanitar care pot folosi informațiile obținute din revizia de literatură în vederea planificării programelor de screening.

## Bibliografie

1. Gallagher C, Lister T, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, editors. Clinical Medicine 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 431-83.
2. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First Edition. 1st ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Colorectal cancer. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 453-57.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Obesity. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 1134-7.
5. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. World journal of gastroenterology : WJG. 2009 Dec 21;15(47):5907-15. PubMed PMID: 20014454. Pubmed Central PMCID: PMC2795177. Epub 2009/12/17. eng.
6. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2013 May 15]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
7. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study. The Lancet Oncology. 2007 9//;8(9):773-83.
8. Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, et al. Regional estimates of colorectal cancer burden in Italy. Tumori. 2007 Jul-Aug;93(4):352-9. PubMed PMID: 17899865. Epub 2007/09/29. eng.
9. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013. Atlanta: American Cancer Society, 2011.
10. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Annals of Oncology. 2003 December 1, 2003;14(suppl 5):v128-v49.



11. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EURO CARE-4 data. The Lancet Oncology. 2007;8(9):784-96.
12. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2008;44(10):1345-89.
13. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2010 August 1, 2010;19(8):1893-907.
14. Center MM, Jemal A, Ward E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2009 June 1, 2009;18(6):1688-94.
15. OECD. Health at a Glance: Europe 2012. Paris: OECD Publishing; 2012. Available from: [http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health\\_glance\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health_glance_2012_en.pdf).
16. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Annals of Oncology. 2010 June 1, 2010;21(6):1323-60.
17. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. Journal of internal medicine. 2006 Aug;260(2):103-17. PubMed PMID: 16882274. Epub 2006/08/03. eng.
18. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2001;37(13):1659-67.
19. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, et al. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(6):1042-66.
20. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2012 Oct 1;131(7):1649-58. PubMed PMID: 21607946. Epub 2011/05/25. eng.
21. Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14 Suppl 5:v9-13. PubMed PMID: 14684497. Epub 2003/12/20. eng.
22. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. Gut. 2002 Jul;51(1):60-4. PubMed PMID: 12077093. Pubmed Central PMCID: PMC1773269. Epub 2002/06/22. eng.

23. Ostenfeld EB, Erichsen R, Iversen LH, Gandrup P, Norgaard M, Jacobsen J. Survival of patients with colon and rectal cancer in central and northern Denmark, 1998-2009. Clinical epidemiology. 2011;3 Suppl 1:27-34. PubMed PMID: 21814467. Pubmed Central PMCID: PMC3144775. Epub 2011/08/05. eng.
24. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coebergh JW, Damhuis RA, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. Gut. 2000 Oct;47(4):533-8. PubMed PMID: 10986214. Pubmed Central PMCID: PMC1728079. Epub 2000/09/15. eng.
25. Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW, Hakulinen T, Möller TR, Storm HH, et al. Relative survival of cancer patients--a comparison between Denmark and the other Nordic countries. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1998 /;37(1):49-59.
26. Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I. Influence of stage at diagnosis on survival differences for rectal cancer in three European populations. British journal of cancer. 1999 Oct;81(3):463-8. PubMed PMID: 10507771. Pubmed Central PMCID: PMC2362908. Epub 1999/10/03. eng.
27. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization 2008.
28. Glaser AW, Fraser LK, Corner J, Feltbower R, Morris EJ, Hartwell G, et al. Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1-5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. BMJ open. 2013;3(4). PubMed PMID: 23578682. Pubmed Central PMCID: PMC3641492. Epub 2013/04/13. eng.
29. Caravati-Jouvencaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeillard E, Danzon A, et al. Health-Related Quality of Life Among Long-Term Survivors of Colorectal Cancer: A Population-Based Study. The Oncologist. 2011 November 1, 2011;16(11):1626-36.
30. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Singer S, Brenner H, Arndt V. Health-Related Quality of Life During the 10 Years After Diagnosis of Colorectal Cancer: A Population-Based Study. Journal of Clinical Oncology. 2011 August 20, 2011;29(24):3263-9.
31. Yost K, Hahn E, Zaslavsky A, Ayanian J, West D. Predictors of health-related quality of life in patients with colorectal cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008 2008/08/25;6(1):1-10. English.
32. Eakin EG, Youlden DR, Baade PD, Lawler SP, Reeves MM, Heyworth JS, et al. Health Status of Long-term Cancer Survivors: Results from an Australian Population-Based Sample. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2006 October 1, 2006;15(10):1969-76.
33. Yabroff KR, Lawrence WF, Clauser S, Davis WW, Brown ML. Burden of Illness in Cancer Survivors: Findings From a Population-Based National Sample. Journal of the National Cancer Institute. 2004 September 1, 2004;96(17):1322-30.
34. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, Ko CY, Adams J, Epstein AM. Surviving colorectal cancer. Cancer. 2007;110(9):2075-82.

35. Jansen L, Koch L, Brenner H, Arndt V. Quality of life among long-term (>5years) colorectal cancer survivors – Systematic review. European journal of cancer 2010;46(16):2879-88.
36. Domati F, Rossi G, Benatti P, Roncucci L, Cirilli C, Ponz de Leon M. Long-term survey of patients with curable colorectal cancer with specific reference to the quality of life. Intern Emerg Med. 2011 2011/12/01;6(6):529-35. English.
37. Trentham-Dietz A, Remington PL, Moinpour CM, Hampton JM, Sapp AL, Newcomb PA. Health-Related Quality of Life in Female Long-Term Colorectal Cancer Survivors. The Oncologist. 2003 August 1, 2003;8(4):342-9.
38. Ramsey SD, Andersen MR, Etzioni R, Moinpour C, Peacock S, Potosky A, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. Cancer. 2000;88(6):1294-303.
39. EUROCARE. EUROCARE [Internet]. Istituto Superiore di Sanità - Settore I - Informatica; 2013 [cited 2013 July 27th]. Available from: <http://www.eurocare.it/>
40. Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R. Comparative cancer survival information in Europe. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009 Apr;45(6):901-8. PubMed PMID: 19217771. Epub 2009/02/17. eng.
41. Medical Advisory Secretariat. Fecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer Screening: an evidence-based analysis. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2009 Contract No.: 10.
42. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins JRH, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Guidance Statement From the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine. 2012;156(5):378-86.
43. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Evaluation and interpretation of screening outcomes. Endoscopy. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE49-64. PubMed PMID: 23012122. Epub 2012/10/04. eng.
44. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority, 2009.
45. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JD, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2009 Oct 21;101(20):1412-22. PubMed PMID: 19779203. Pubmed Central PMCID: PMC2765263. Epub 2009/09/26. eng.
46. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. The Cochrane database of systematic reviews. 2007 (1):CD001216. PubMed PMID: 17253456. Epub 2007/01/27. eng.
47. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood

test. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006 Apr;18(4):427-33. PubMed PMID: 16538116. Epub 2006/03/16. eng.

48. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. The New Zealand medical journal. 2007;120(1258):U2629. PubMed PMID: 17653247. Epub 2007/07/27. eng.

49. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. Endoscopy. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE15-30. PubMed PMID: 23012118. Epub 2012/10/04. eng.

50. Libby G, Brewster DH, McClements PL, Carey FA, Black RJ, Birrell J, et al. The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. British journal of cancer. 2012 Jul 10;107(2):255-9. PubMed PMID: 22735907. Pubmed Central PMCID: PMC3394992. Epub 2012/06/28. eng.

51. Allison JE. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: the fecal occult blood test option has become a better FIT. Gastroenterology. 2005;129(2):745-8. eng.

52. International Cancer Screening Network. Inventory of Colorectal Cancer Screening Activities in ICSN Countries, May 2008 [Internet]. 2008 [updated 2009 Feb 09 cited 2013 Aug 09]. Available from: <http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/colorectal/screening.html>.

53. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Sassoli de' Bianchi P, Naldoni C, Pendenza M, et al. [Screening for colorectal cancer in Italy, 2010 survey]. Epidemiol Prev. 2012 2012 Nov-Dec;36(6 Suppl 1):55-77. ita.

54. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. Journal of Medical Screening. 2006 December 1, 2006;13(suppl 1):6-7.

55. Bryant HE, Fekete SV, Major DH. Pan-Canadian initiatives in colorectal cancer screening: adopting knowledge translation tools to accelerate uptake and impact. Current oncology (Toronto, Ont). 2011 Jun;18(3):111-8. PubMed PMID: 21655157. Pubmed Central PMCID: PMC3108864. Epub 2011/06/10. eng.

56. Australian Government. National Bowel Cancer Screening Program. About the Bowel Cancer Screening Pilot [Internet]. Australian Government, Department of Health and Aeging; 2013 [updated 2013 Jan 31; cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/pilot>.

57. Swan H, Siddiqui AA, Myers RE. International Colorectal Cancer Screening Programs: Population Contact Strategies, Testing Methods and Screening Rates. Practical Gastroenterology. 2012;XXXVI(8):8.

58. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First Report. Luxembourg: WHO International Agency for Research on Cancer, 2008.

59. Von Karsa L. Colorectal Cancer Screening in Europe. European Guidelines Workshop: National Centre for Screening Monitoring and Italian Colorectal Cancer Screening Group.
60. United European Gastroenterology. Real progress in colorectal cancer screening in Europe as Estonia develops 'road map' for population-based programme [Internet]. 2012 [cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://www.ueg.eu/news-press/releases/ueg-press-release/article/real-progress-in-colorectal-cancer-screening-in-europe-as-estonia-develops-road-map-for-popula/>.
61. Medical Advisory Secretariat. Screening Methods for Early Detection of Colorectal Cancers and Polyps. Summary of Evidence-Based Analyses. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2009 Contract No.: 6.
62. Lin JS, Webber EM, Beil TL, Goddard KA, Whitlock EP. Fecal DNA Testing in Screening for Colorectal Cancer in Average-Risk Adults 2012 2012 Feb. Report No.
63. NICE. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2011.
64. SIGN. Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011 Contract No.: 126.
65. Telford JJ. Canadian guidelines for colorectal cancer screening. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2011;25(9):479-81. eng.
66. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer. Recommendation Statement. Internet. March 2009.
67. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. The American journal of gastroenterology. 2009 Mar;104(3):739-50. PubMed PMID: 19240699. Epub 2009/02/26. eng.
68. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA: a cancer journal for clinicians. 2008;58(3):130-60. eng.
69. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus Fecal Occult Blood for Colorectal-Cancer Screening in an Average-Risk Population. New England Journal of Medicine. 2004;351(26):2704-14. PubMed PMID: 15616205.

## Referințe românești

70. Neagoe A<sup>1</sup>, Molnar AM, Acalovschi M, Seicean A, Serban A. Risk factors for colorectal cancer: an epidemiologic descriptive study of a series of 333 patients. *Rom J Gastroenterol*. 2004 Sep;13(3):187-93.
71. Diculescu M., Ciocîrlan M., Ciocîrlan M., Pițigoi D., Teiusanu A., Dițescu C., Arbanas T., Screeningul cancerului colorectal sporadic între realități și perspective în România, <https://www.emcb.ro/article.php?story=20041104170656468>
72. Sporea I, Ionescu A, Dănilă M, Șirli R, Salha CA. Colonoscopy in Romania *Rom J Gastroenterol*. 2005 Mar;14(1):15-8
73. Suceveanu AI<sup>1</sup>, Suceveanu A, Dumitru E, Alexandrescu L, Voinea F. The feasibility of FOBT tests in colorectal cancer screening in Dobrogea. *Rom J Gastroenterol*. 2005 Sep;14(3):213-7.h
74. Bărbulescu M., Screeningul în cancerul colorectal *Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, Vol.3, Nr. 1* [ISSN 1584 – 9341]
75. Mihalache Al., Donoiu L-E, Rogoveanu I. Early Diagnosis And Screening In Colorectal Cancer Patients *Current Health Sciences Journal* vol. 36, no. 4, 2010 Printe
76. Croitoru L., Trifan A., Stanciu C. Screeningul cancerului colorectal la populația cu risc mediu din județul Suceava
77. Frățilă O., Straciuc O., Pușcașiu M., Ilia T., Endoscopic and histopatologic correlations in colonic cancer. *Annals of RSCB*, vol. XV, Issue 2
78. Mazilu L., Suceveanu A.-I., Parepa I.-R., Tofolean D.-E., Colorectal Cancer screening: is there a role for stool DNA testing?
79. Mogoantă S. Ș., Vasile I., Totolici B., Neamțu C., Streba L., Busuioc C. J., Mateescu G. O., Colorectal cancer – clinical and morphological aspects, *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(1):103–110
80. Leșe, M.; Petric, M. ; Mare, C. Epidemiologic factors of colorectal cancer in a county hospital in Romania *Human & Veterinary Medicine*;3/30/2013, Vol. 5 Issue 1, p19
81. Sporea I, Ionescu A. No colorectal cancer screening program in Romania! Thus, star with opportunistic screening. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Jul-Sep;118(3):598-600. 2067
82. Ionescu E. M., Nicolaie T., Gologan Ș. I., Mocanu A., Dițescu C., Arbanas T., Stoicescu A., Teiușanu A., Andrei M., Diculescu M., Ciocîrlan M., Opportunistic Colorectal Cancer Screening using colonoscopy. Comparative results between two historical cohorts in Bucharest, Romania

# DESCRIEREA SI CARACTERISTICILE TEHNICE ALE TEHNOLOGIEI

*Authors:* Mirjana Huic, Eleftheria Karampli, Silvia Florescu, Cristian Vladescu

*Internal reviewers:* Antonio Migliore, Pernilla Östlund, Frida Mowafi, Daniela d'Angela, Jesus Gonzalez

*Traducere și adaptare:* Marius Ciutan, Mihaela Galaon, Cristian Vladescu

## Introducere

Testele fecale imunochimice (FITs), cunoscute sub numele de Teste imunochimice de hemoragii oculte in materiile fecale (iFOBTs) sunt o clasa noua de teste de depistare a hemoragiilor oculte in fecale (primele FOBTs dezvoltate si comercializate au fost testele gFOBTs). In conformitate cu Ghidul UE privind asigurarea calitatii in screening-ul si diagnosticarea CCR (2010), iFOBT si-a imbunatatit caracteristicile comparativ cu gFOBT. Testele iFOBTs au fost folosite pentru sceening-ul CCR al populatie in Japonia, incepand cu anul 1992. In SUA, primul iFOBT (OC-Sensor) a fost aprobat de FDA (Administratia Alimentelor si Medicamentelor) din anul 2001. Scopul screening-ul populatiei de baza pentru CCR este de a reduce morbiditatea si mortalitatea prin CCR, atat prin *preventie* (prin indepartarea adenoamelor, înainte ca acestea sa devina maligne, este redusa incidenta CCR) cat și prin *diagnosticare precoce* a CCR (stadiu incipient, stadiu vindecabil).

In prezent este disponibila o gamă variata de teste FITs calitative și cantitative, cu diferite niveluri de sensibilitate și specificitate. Toate acestea folosesc anticorpi anti hemoglobina umana (Hb) pentru a detecta prezenta sângelui in materiile fecale.

Clasa mai veche de teste de depistare a hemoragiilor oculte in fecale, metoda guaiac (gFOBTs) a dovedit caracteristici care o face adecvata pentru screening-ul CCR in populatie. Avantajele și dezavantajele ambelor clase de teste, gFOBTs și iFOBTs, ar trebui luate în considerare în dezvoltarea programelor de screening a CCR în diferite situatii, cum ar fi costurile de productie, mecanismul de distribuire și colectare a kit-urilor/seturilor, precum și caracteristicile stabilitatii probelor.

**Scopul** acestui domeniu (TEC) este de a descrie si revizui caracteristicile tehnice ale iFOBT.

**Obiectiv:** Descrierea si revizuirea caracteristicilor tehnice ale iFOBT (Test imunochimic de depistare a hemoragiilor oculte in materiile fecale).

**Metodologie:** Informatiile cuprinse in acest domeniu se bazeaza pe dovezi obtinute prin cercetarea extinsa a literaturii de specialitate, cercetarea literaturii, web site-urile producatorilor, broșuri și informații de utilizare ale companiilor și rezultatele anchetelor/chestionarelor. Nu a fost folosit niciun instrument de evaluare a calității, dar au

fost utilizate mai multe surse pentru a valida surse individuale, posibil partinitoare. A fost realizată analiza descriptivă pentru surse de informare diferite. Informațiile cuprinse în domeniul TEC sunt rezultatul colaborării cercetătorilor Domeniului.

<p><b>Tehnologie</b></p>	<p><b>Tehnologia: Testul fecal imunochimic (FIT) pentru screening-ul cancerului colorectal</b>  FITs utilizează un anticorp (imunoglobulină) specific globinei umane, componenta proteică a hemoglobinei, pentru a detecta hemoragia oculta în fecale. Testele imunochimice au îmbunătățit caracteristicile testării comparativ cu testele conventionale pe baza de guaiac pentru depistarea hemoragiilor oculte în fecale. FIT nu trebuie să fie influențat de alimentație, fiind în acest sens, mai specific pentru hemoragia din tractul gastro-intestinal distal. Aceste teste ar putea fi mai sensibile și mai specifice din punct de vedere analitic și clinic. Măsurarea lor poate fi automatizată iar <u>utilizatorul poate regla concentrația/nivelul la care se raportează un rezultat pozitiv</u>. O gama variată de teste calitative și cantitative este disponibilă în prezent, cu diferite rate de sensibilitate și specificitate (like Hem-SP/MagStream H, Fujirebio Inc. Japan ; OC-Sensor, Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan; FOB Gold, Medinostics Products Supplier; Sentinel Diagnostics SpA, Milan, Italy).</p>
<p><b>Utilizarea tehnologiei</b></p>	<p><b>Screening-ul CCR cu testul imunochimic fecal (FIT) pentru depistarea hemoragiilor oculte în materiile fecale asociate leziunilor colorectale (adenoame și CCR).</b>  În conformitate cu recomandările UE, testul este considerat util pentru depistarea cancerului colorectal în populația de bază, în cadrul programelor de screening pentru cancer. Depistarea precoce și tratamentul leziunilor colorectale înainte ca acestea să devină simptomatice au capacitatea de a îmbunătăți controlul bolii, reducerea morbidității și mortalității asociate CCR. Tratatamentul precoce a leziunilor invazive poate fi, în general, mai puțin dăunător pentru calitatea vieții. Îndepărtarea endoscopică a leziunilor pre-maligne reduce, de asemenea, incidența CCR prin oprirea evoluției spre cancer. Cancerele colorectale și polipii adenomatoși care sangerează furnizează hemoglobina din sangele fecal ca biomarker de elecție pentru programele actuale de screening. Probele de materii fecale pot fi recoltate periodic și analizate pentru prezenta hemoragiilor oculte, ca semn precoce a leziunilor colorectale (adenom sau CCR).  <b>Condiția tinta:</b> Adenoame, ca leziuni non-maligne precursori ale Cancerului Colorectal (CCR).  <b>Descrierea condiției tinta.</b> La nivel mondial, CCR este al treilea cel mai frecvent ca incidență și a patra cauză cea mai frecventă de deces prin cancer. CCR este potrivit în special pentru screening. Se consideră că afecțiunea se dezvoltă, în marea majoritate a cazurilor, pe leziuni precursori non-maligne numite adenoame. Adenoamele pot să se dezvolte în orice porțiune a colonului și rectului printr-o serie de mutații care cauzează neoplazia epitelială. La un moment dat, adenomul poate invada submucoasa și devine malign. Inițial, acest neoplasm nu este diagnosticat și nu da simptome (faza preclinică). Astfel, poate trece de la faza localizată (stadiul I) la cea de cancer metastazat (stadiul IV), când provoacă simptome și este diagnosticat. Efectiv, doar 5-6%</p>



	<p>din populație dezvoltă CCR. Durata medie de transformare a unui adenom în CCR este de cel puțin 10 ani. Acest stadiu latent lung oferă oportunitatea pentru detectia precoce a bolii.</p> <p><b>Populația tinta:</b> Ambele sexe, Varste specifice, Persoane sanatoase si/sau asimptomatice.</p> <p><b>Descrierea populației tinta:</b> <i>Adulți, risc mediu de CCR, vârstă de 50 ani sau peste</i></p> <p>Nu a fost investigat care este cea mai grupa optima de vârstă pentru screening-ul cu gFOBT sau FIT. Evidente indirecte arată că reducerea mortalității prin gFOBT este similară în diferite grupe de vârstă cuprinse între 45 și 80 de ani. Pentru un program de screening national, intervalul de vârstă ar trebuie să includă persoane cu vârsta de cel puțin 60-64 de ani, la care incidența și mortalitatea CCR sunt ridicate și speranța de viață este încă semnificativă. Doar FOBT pentru barbati si femei cu varste cuprinse între 50-74 ani a fost recomandat de UE (Recomandarea Consiliului și ghidurile Europene pentru asigurarea calității în screening-ul și diagnosticul CCR).</p> <p>Membrii familiilor cu sindroame ereditare, diagnosticate anterior cu CCR sau leziuni pre-maligne ar trebui să urmeze protocoale de supraveghere specifice și nu trebuie inclusi în populația țintă.</p>
<p><b>Comparatie</b></p>	<p><b>Comparator: Screening-ul CCR cu testul pe baza de guaiac pentru depistarea hemoragiilor oculte in fecale (gFOBT)</b></p> <p>Screening-ul CCR cu testul pe baza de guaiac pentru depistarea hemoragiilor oculte in fecale (gFOBT)</p> <p>Testul FOBT bazat pe guaiac este încă o metodă frecvent utilizată pentru detectarea sangelui în materiile fecale. Pentru detectarea hemoglobinei, testul folosește gumă de guaiac, iar eficacitatea sa ca test de screening a cancerului colorectal a fost analizată în mai multe studii clinice randomizate controlate. Testul detectează componenta <i>hem</i> din hemoglobină, care este identică la speciile umane și animale, este stabilă chimic și parțial degradată numai la trecerea prin tractul gastrointestinal. Testele gFOBTs nu pot distinge sângele uman de reziduurile sangvine din alimentație.</p> <p>În prezent, pe piață sunt multe teste pe bază de guaiac (cum ar fi: Coloscreen, Helena Laboratories, Texas, USA; Hema-screen Immunostics Inc.; Hemocult, Beckman Coulter Inc.; Hemocult SENSE, Beckman Coulter Inc.; MonoHaem, Chemicon Europe Ltd; Hema-Check, Siemens PLC; HemaWipe, Medtek Diagnostics LLC).</p> <p>În cadrul programelor de screening pentru cancer, realizate în conformitate cu recomandările UE, utilizarea testului este luată în considerare în screening-ul cancerului colorectal în populația de bază. În mai multe țări europene, la nivel național, au fost derulate programe pentru populație. Multe state membre nu au stabilit programe la nivel national pentru populație. Unele state au planificat sau coordonat un program pentru populație la nivel national. Acestea au ales numai FOBT, unele doar FIT, altele o combinație între FOBT și endoscopie sau numai colonoscopie.</p>

## Elemente de evaluat din domeniul TEC

	Topic	Intrebări de cercetare sau justificarea pentru irelevanța
B0001	Caracteristicile tehnologiei	Ce este FIT?
B0002	Caracteristicile tehnologiei	De ce este folosit FIT?
B0003	Caracteristicile tehnologiei	Care este faza de dezvoltare a FIT?
B0004	Caracteristicile tehnologiei	Cine va aplica FIT?
B0005	Caracteristicile tehnologiei	În ce loc și context se intenționează utilizarea FIT?
B0006	Caracteristicile tehnologiei	Există caracteristici speciale relevante pentru FIT?
B0007	Investițiile și instrumente necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce investiții materiale sunt necesare pentru a utiliza FIT?
B0008	Investițiile și instrumente necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce fel de premise speciale sunt necesare pentru a utiliza FIT?
B0009	Investițiile și instrumente necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce materiale și echipamente sunt necesare pentru a utiliza FIT?
B0010	Investițiile și instrumente necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce tip de date și înregistrări sunt necesare pentru a monitoriza utilizarea FIT?
B0011	Investițiile și instrumente necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce tip de registre sunt necesare pentru a monitoriza utilizarea FIT?
B0012	Pregătirea și informarea necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce fel de calificare, pregătire și procese de asigurare a calității sunt necesare pentru utilizarea sau întreținerea FIT?
B0013	Pregătirea și informarea necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce fel de pregătire este necesară pentru personalul care tratează sau investighează pacienții care utilizează FIT?
B0014	Pregătirea și informarea necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce fel de pregătire și informații ar trebui furnizate pacientului care utilizează FIT sau familiei sale / asistentului de îngrijire?
B0015	Pregătirea și informarea necesare pentru a utiliza tehnologia	Ce fel de informații despre FIT ar trebui furnizate pacienților din afara grupului țintă și publicului larg?
B0016	Caracteristici ale tehnologiei	Pentru care populație(i) se va folosi FIT?
B0017	Caracteristici ale tehnologiei	Este FIT un domeniu care se schimbă rapid?
B0018	Caracteristici ale tehnologiei	Sunt valorile de referință sau valorile prag stabilite clar?

\* pentru detalii privind fiecare întrebare de evaluat și rezultatele găsite, vezi Raportul HTA ..., respectiv traducerea raportului HTA

## Rezultate - Concluzii.

FITs (Testul fecal imunochimic), respectiv iFOBTs (Testul imunochimic de hemoragii oculte în fecale) reprezintă o clasă de teste pentru depistarea hemoragiilor oculte în materiile fecale (teste pentru sânge sau produse din sânge). Ele folosesc sângele ca indicator al prezentei tumorii. FOBTs (Guaiac - testul standard de hemoragii oculte în fecale) este indicat pentru screening-ul cancerului colorectal (CCR) la populația țintă. Grupul țintă este format din persoane asimptomatice cu risc mediu, de ambele sexe. În ceea ce privește grupa de vârstă, există dovezi favorabile privind efectuarea screening-ului CCR la persoanele cu risc mediu, cu vârsta de 50 de ani, pentru detectarea cancerului într-un stadiu incipient, înainte de a ajunge într-un stadiu avansat de boală, cu potențial letal. Primele FOBTs dezvoltate au fost testele standard guaiac (gFOBTs). FITs folosește anticorpi anti hemoglobina umană (Hb) pentru a detecta prezența sângelui în materiile fecale. Noile tehnologii în domeniul FOBTs includ teste de ADN fecal, utilizarea de markeri ARN în scaun, precum și utilizarea de ADN sau ARN în plasmă, ser și urină. În screening-ul și depistarea precoce a CCR, o activitate intensă este încă în curs de desfășurare privind folosirea biomarkerilor pentru proteinele din sânge.

Avantajele utilizării FIT față de gFOBT sunt: specificitate pentru hemoglobina umană, reducerea numărului de rezultate fals pozitive; nu necesită restricții alimentare; sensibilitate crescută pentru Hb umană; analize automate și posibilitatea de a seta limitele prag (acestea din urmă se aplică doar pentru teste FIT cantitative). Dezavantajele includ: instabilitatea probei în mediul lichid din dispozitivele de colectare, necesitând astfel un timp scurt de transport; posibile cerințe suplimentare privind ambalarea dispozitivelor de colectare în vederea transmiterii lor în centrele de analiză; costul testului. Aceste caracteristici ar trebui avute în vedere în dezvoltarea programelor de screening a CCR în diferite situații.

În prezent este disponibilă o gamă variată de teste iFOBT calitative și cantitative, cu diferite niveluri de sensibilitate și specificitate. Similar cu gFOBT, participanții colectează una sau mai multe probe de scaun care pot fi analizate fie cu ajutorul sistemelor automatizate în laborator (pentru unii producători) sau sunt citite cu ochiul liber, cu un rezultat pozitiv indicat printr-o schimbare de culoare pe o bandă. Sistemele automate pot fi calitative (oferind rezultat dihotomic) sau cantitative (niveluri prag definite de utilizator). În rapoartele HTA efectuate în alte țări, sistemele automate FITs au fost considerate adecvate pentru evaluarea unui program de screening pe populația de bază; această abordare a fost adoptată, de asemenea, în prezentul raport HTA. Trei teste iFOBT sunt prezentate aici, ca trei platforme analitice folosind trei dispozitive de colectare a probelor: OC-Sensor/OC-Sensor Diana & OC-Sensor Micro, Hem-SP/MagStream HT, analizor FOB Gold/SENTiFOB.

În cadrul unui program al CCR folosind testul FIT ca metodă de screening primar, utilizatorii tehnicii sunt persoanele invitate pentru a participa la program, precum și personalul medical care este implicat în desfășurarea acestuia (medici de familie și asistente medicale, personalul laboratorului). Parametrii care trebuie luați în considerare atunci când se utilizează testul FIT în programele CCR sunt resursele materiale necesare (achiziția și întreținerea analizoarelor de laborator, dispozitivelor de colectare a probelor, spații frigorifice de depozitare, sisteme de eliminare a deșeurilor și, în unele cazuri, de evacuare completă a rezidurilor), precum și instruirea/formarea personalului de laborator. Instruirea personalului de laborator depinde de tipul de test care se utilizează. Programele de calificare, de formare și de asigurare a calității se referă la cele necesare într-un program de screening a CCR cu testul FOBT. Persoanele care participă la program trebuie să primească instrucțiuni specifice privind modul de utilizare a kit-ului de testare. Este important ca persoana să înțeleagă instrucțiunile scrise cu privire la modul de efectuare a acestor proceduri (pentru a facilita înțelegerea lor pot fi folosite, în afară de materiale scrise, metode de comunicare vizuală și /sau orale). În plus, informații despre

riscurile și beneficiile screening-ului CCR, riscurile CCR, semnificatia rezultatelor testelor, potențiale teste de diagnosticare și opțiuni de tratament trebuie comunicate pacienților.

Ca în cazul fiecărui program de screening a CCR, mai multe tipuri de date trebuie să fie înregistrate. În mod specific, înregistrările trebuie să includă: date privind fiecare persoana și fiecare test de screening efectuat, rezultatele testelor, decizia luată în urma rezultatelor, procedurile de diagnosticare și tratament și rezultatul ulterior (inclusiv cauza de deces).

Important pentru practica: în diferite situații, caracteristicile individuale ale dispozitivului de colectare, cum ar fi ușurința de utilizare de către participant și de laborator, adecvare pentru transport, reproductibilitatea probelor și stabilitatea probei sunt importante și trebuie luate toate în considerare atunci când selectarea iFOBT este cea mai potrivită pentru programul de screening a CCR.

## Discutii

Unele limitări au fost observate în timpul evaluării întrebărilor domeniului TEC. Autorii au recunoscut importanța implicării părților interesate, însă doar un singur Producător a răspuns întrebărilor noastre. Unele întrebări de evaluare se suprapun cu întrebările primului domeniu CUR; unele ar trebui să fie introduse în ordine diferită, iar unele sunt chiar similare sau aproape identice ca sens. Autorii sugerează că întrebările de evaluare și rezultatele pentru întrebările CUR 23, 24 și 25 ar trebui să aparțină Domeniului TEC precum și CUR 27. Referirea la alte rezultate este utilizată pentru a reduce la minimum duplicarea.

Important pentru practică: în diferite situații, caracteristicile individuale ale dispozitivului, cum ar fi ușurința de utilizare de către participant și de laborator, adecvarea pentru transport, reproductibilitate testării și stabilitatea probei sunt importante și ar trebui să fie luate toate în considerare atunci când se selectează iFOBT ca cel mai potrivit pentru programul de screening a CCR.

## Context românesc

Informațiile domeniului TEC sunt complet transferabile în contextul sistemului de sănătate din România.

ÎN ROMANIA, în prezent, la nivelul anului 2015, nu există un program de screening care să ruleze la nivel național.

Screeningul CCR în România, demarat în 2003, s-a adresat populației cu risc mediu și crescut pentru această boală. Programul, inițiat de Ministerul Sănătății și coordonat de clinicile de gastroenterologie din centrele universitare, a folosit testul hemocult (tip FOBT), dar datorită unor dificultăți, în special de ordin financiar, a rămas la stadiul de program pilot. Strategia de screening a utilizat testul pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun (variante comercială Hemocult-SENSA) pentru multiplele sale avantaje: costul redus, rata de complianță a populației acceptabilă, ușor de implementat la nivelul asistenței medicale primare în condițiile actuale ale sistemului sanitar din România.

Unul din județele ce au beneficiat de măsurile planificate în cadrul programului național de screeningul CCR, care nu conține un centru universitar este județul Suceava. Participanții la programul pilot din Suceava au fost persoane asimptomatice cu risc mediu (standard) pentru cancerul colorectal (vârstă de  $\geq 50$  ani, fără factori adiționali pentru această boală malignă), cu domiciliul în județul Suceava cărora, într-o primă etapă, le-a fost trimisă o invitație pentru a participa la un interviu cu medicul specialist gastroenterolog împreună cu medicul de

familie; invitația era însoțită de un material informativ sumar privind CCR și posibilitățile depistării acestuia într-un stadiu vindecabil prin cercetarea hemoragiilor oculte în scaun. Participanții care s-au prezentat la interviu au primit informații detaliate, adaptate nivelului de instrucție și înțelegere a fiecăruia, privind creșterea incidenței CCR și importanța unui diagnostic precoce.

De asemenea, participanții au primit informații complete privind testul pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun, instrucțiuni referitoare la efectuarea acestuia, iar celor care au acceptat intrarea în studiu li s-a înmănat testul Hemocult-SENSA (test tip FOTB) cu rugămintea returnării acestuia pentru interpretare. Celor care au acceptat participarea în studiu li s-a explicat că în cazul unui test pozitiv este nevoie de efectuarea unei colonoscopii, participanții primind informații despre importanța acestei metode pentru diagnosticul CCR, precum și date sumare privind aspectele tehnice de efectuare a colonoscopiei.

Colonoscopia a fost efectuată la toți participanții cu test Hemocult-SENSA pozitiv (16 CCR din cei 43 pozitivi la FOBT, respectiv 501 persoane testate cu FOBT) {21}.

## Bibliografie

1. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. The American journal of gastroenterology. 2002;97(10):2499-507. eng.
2. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. Canadian Journal of Gastroenterology. 2012;26(3):131-47. eng.
3. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority, 2009.
4. Rabeneck L RR, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley AH, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. Toronto, ON: Cancer Care Ontario, 2011 Nov 8 Contract No.: Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 15-8.
5. NHS Centre for Evidence-based Purchasing. Evaluation report: Immunohistochemical faecal occult blood tests. NHS Purchasing and Supply Agency, 2009 CEP09042.
6. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First Edition. 1st ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.

7. Whyte S, Chilcott J, Cooper K, Essat M, Stevens J, Wong R, et al. Re-appraisal of the options for colorectal cancer screening. Report for the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Sheffield: University of Sheffield, School of Health and related Research, 2011.
8. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jul;20(7):1492-501. eng.
9. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013;45(1):51-9. eng.
10. van Rossum LGM, van Rijn AF, van Oijen MGH, Fockens P, Laheij RJF, Verbeek ALM, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. International Journal of Cancer. 2009;125(4):746-50.
11. Young GP. Fecal immunochemical tests (FIT) vs. office-based guaiac fecal occult blood test (FOBT). Pract Gastroenterol. 2004 2004;28(6):46-56.
12. Lin J, Webber E, Beil T, Goddard K, EP W. Fecal DNA Testing in Screening for Colorectal Cancer in Average-Risk Adults. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012 Contract No.: AHRQ Publication 12-EHC022-EF.
13. Exact Sciences Corp. Top-Line Data Show Exact Sciences' Cologuard Test Demonstrates 92 Percent Sensitivity in the Detection of Colorectal Cancer. [Internet]. 2013, April 18 [cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://investor.exactsciences.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=757341>.
14. ClinicalTrials.gov. Multi-Target Colorectal Cancer Screening Test for the Detection of Colorectal Advanced Adenomatous Polyps and Cancer (DeeP-C) [Internet]. U.S. National Institutes of Health; 2013, Jun 18 [cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://prinfo.clinicaltrial.gov/ct2/show/record/NCT01397747?id=NCT01397747&rank=1>.
15. Council of the European Union. Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. 2003/878/EC. Off J Eur Union. 2003:34–8.
16. Medical Advisory Secretariat. Screening Methods for Early Detection of Colorectal Cancers and Polyps. Summary of Evidence-Based Analyses. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2009 Contract No.: 6.
17. Epigenomics AG. Epigenomics AG submits the fourth module and completes its PMA submission to the FDA for Epi proColon®. [Internet]. Epigenomics AG.; 2013, Jan 7 [cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.
18. ClinicalTrials.gov. Head to Head Study Epi proColon and FIT. [Internet]. U.S. National Institutes of Health; 2013 [updated 2013, Feb 6; cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.

19. Epigenomics AG. Results of Comparative Study between Epigenomics Epi proColon® and FIT to be Presented at Digestive Disease Week. [Internet]. Epigenomics AG.; 2013, Mar 15 [updated 2011; cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.

20. van Rossum LGM, van Rijn AF, Laheij RJF, van Oijen MGH, Fockens P, Jansen JBMJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. British journal of cancer. 2009;101(8):1274-81.

21. Croitoru Liliana; Screeningul cancerului colorectal la populația cu risc mediu din județul Suceava; teza de doctorat; disponibil la link-ul accesat la 14 sept 2015: [http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat\\_Croitoru\\_Liliana.pdf](http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat_Croitoru_Liliana.pdf),

# ASPECTE ORGANIZAȚIONALE

*Autori:* Principal investigators: Valentina Prevolnik Rupel, Nika Berlic Investigators: Dominika Novak Mlakar, Taja Čokl, Plamen Dimitrov, Marta López de Argumedo  
*Revizie internă:* Americo Cicchetti, Daniela D'Angela, Marco Marchetti

*Traducere și adaptare:* Carmen Lavinia Panait, Mihaela Gălăon, Carmen Sasu, Silvia Gabriela Scintee

## Introducere

Domeniul organizațional ia în considerare tipurile de resurse (materiale, competențe umane, cunoștințe, bani, etc.) care trebuie să fie mobilizate și organizate la implementarea unei tehnologii, precum și schimbările sau consecințele utilizării acesteia ce pot fi induse într-o organizație, într-un sistem de îngrijiri de sănătate ca întreg. Problemele includ, de exemplu asigurarea calității și a sustenabilității, centralizarea, comunicarea, structura managerială și adoptarea de către conducere. Aspectele organizatorice se iau în considerare la toate cele trei nivele: intra-organizațional, inter-organizațional și la nivel de sistem de îngrijiri de sănătate. Nivelele de abordare pot fi, de asemenea, împărțite în nivel micro (interacțiune cu pacientul), nivelul mezo (organizație de îngrijire a sănătății și comunitate) și la nivel macro (politica în domeniul sănătății).

Accentul tot mai mare pe problemele organizatorice în evaluarea tehnologiilor medicale (HTA) indică o recunoaștere a faptului că multe decizii privind alocarea resurselor în furnizarea de tehnologii sunt de o importanță crucială. Aspectele organizatorice în HTA influențează comportamentul managerilor și al profesioniștilor din domeniul sănătății. De asemenea, factorii de decizie la nivel național au nevoie de cunoștințe privind aspectele organizatorice, atunci când iau decizii cu privire la utilizarea de tehnologii. Aspectele organizatorice în HTA pot clarifica provocări și bariere în implementarea tehnologiilor medicale {1}.

În acest raport obiectivul este de a evalua efectele organizatorice ale FIT (test imunochimic fecal) denumit ca iFOBT (FOBT imunochimic), în raport cu *testul pe bază de Guaiac pentru sânge fecal ocult* (FOBT) pentru screening-ul cancerului colorectal, atât în cadrul programului de screening organizat, cât și în cel oportunist.

## Metodologie

Aspectele organizatorice sunt rareori incluse în studiile clinice sau rapoarte HTA astfel că analiza actuală necesită mai multe activități. Revizia sistematică a literaturii nu a fost suficientă pentru a răspunde la întrebarea de cercetare a acestui domeniu. Astfel, s-au adăugat literatura gri și ghidurile naționale. Deoarece unele aspecte organizatorice sunt foarte mult



legate de contextul de țară, este util să se integreze rezultatele cu experiența experților locali în domeniu. În acest scop s-au folosit rezultatele studiului.

### ***Instrumente sau criterii de evaluare a calității***

În revizia sistematică a literaturii de specialitate au fost selectate doar studii cu aspect organizatoric, publicate în reviste recenzate. Opiniile, scrisorile, comentariile etc., nu au fost luate în considerare în analiza evidențelor. Aceste studii sunt de multe ori foarte specifice contextului (de exemplu, specifice țării, populației, sistemul de îngrijiri de sănătate).

În continuare sunt prezentate în detaliu criteriile de excludere și includere:

Criterii de excludere:

- a) Criterii de excludere formale
  - Studiile nu sunt publicate în limba engleză
  - Duplicate
  - Studii irelevante pentru contextul european
- b) Criterii de excludere tematică
  - Întrebare de cercetare diferită
  - Boală sau focalizare clinică diferite (de exemplu, alte boli decât cancerul colorectal)
  - Alte intervenții (de exemplu, nici o comparație între FIT și gFOBT)
- c) Protocolul studiului
  - Prezentări în cadrul congreselor, postere, "Comentarii", "Scrisori" etc. (de exemplu, "Rezumatele" nu se bazează pe nici un studiu primar real)
  - Studii de caz
  - Studiile neorientate pe medicina umană (de exemplu, studiile pe animale) sau Studiile in-vitro

Criterii de includere:

- Cerințe de bază îndeplinite (nici unul dintre criteriile de excludere de mai sus nu se aplică)
- HTA/ Analiză sistematică
- Studiul prezintă un aspect organizatoric

Pentru a rezuma, criteriile de includere pentru domeniul ORG au fost:

1. Studiile au comparat un test pe bază de guaiac (gFOBT) cu un test imunochimic (FIT) pentru depistare de sânge ocult în scaun,
2. Studiile au luat în considerare aspectul organizatoric,
3. Studiile au fost relevante pentru contextul european.

### ***Analize și sinteze***

Căutarea în literatură a fost realizată în mai 2013. Analiza descriptivă a fost realizată pe diferite surse de informare. Răspunsurile la întrebările elementelor de evaluare au fost formulate de investigatorul Principal și completate și revizuite de către investigatori. Căutarea în literatură a fost făcută în special în sensul identificării în literatura revizuită de experți a aspectelor organizatorice în screening-urile pentru cancerul colorectal prin utilizarea FIT și gFOBT bazate pe populație. După cercetarea sistematică a literaturii au fost efectuate căutări nesistematice în altă literatură (literatură gri) și sondaj. Detaliile tuturor celor trei pași în acest proces de căutare a informației sunt descrise mai jos:

1. Căutarea și revizia sistematică a rezultatelor

O căutare sistematică a literaturii a fost realizată în mai 2013. Literatura publicată a fost obținută prin căutarea în: ACADEMIC SEARCH COMPLETE (EBSCO), WILEY ONLINE LIBRARY, SCIENCE DIRECT, SPRINGER LINK, ERIC (EBSCO) și JSTOR. Au fost efectuate căutări suplimentare prin intermediul motorului de căutare Google, unde au fost găsite ghiduri, rapoarte și unele articole/ studii gratuite în revistele Oxford, PubMed etc.

Căutarea a fost efectuată folosind cuvinte-cheie pentru fiecare card de identitate (de exemplu, fiecare întrebare de cercetare). Descrierea mai detaliată a literaturii (cuvinte-cheie) se regăsește în Anexa 1 (ex. strategii de căutare).

## 2. Căutări în literatura gri și ghiduri naționale

Literatura gri a fost căutată pentru elementele de evaluare ORG1, ORG5, ORG6, ORG10 și ORG12. Detaliile căutării sunt acoperite în aceste elemente și literatura identificată este inclusă în referințele domeniului. Literatura gri nu a fost căutată pentru alt element de evaluare.

Au fost găsite 32 articole/ studii relevante, un ghid internațional și două rapoarte internaționale. În plus, au fost găsite două publicații, un raport național și un ghid național (prin intermediul unui motor de internet Google). Alte șase resurse gri s-au găsit printr-un motor de Internet Google. Am folosit, de asemenea, documentul de bază EUnetHTA WP4 CORE HTA, publicat pe intranet-ul EUnetHTA, ca document de referință.

3. Studiu pentru extragerea informațiilor cu privire la utilizarea tehnologiei în țările europene a fost implementat. 11 țări europene au participat la studiu: Austria, Rusia, Luxemburg, Lituania, Italia, Scoția, Spania, România, Franța, Croația și Slovenia. Instituțiile care au participat sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 1):

Tabel 1: Instituțiile care au participat la studiu

<b>Țara</b>	<b>Instituția</b>
<b>Austria</b>	Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment
<b>Rusia</b>	National Center for Health Technology Assessment - NCHTA
<b>Luxemburg</b>	Cellule d'expertise médicale
<b>Lituania</b>	State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health
<b>Italia</b>	a.Laziosanità – ASP (Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio è l'organo strumentale della Regione in materia sanitaria) b.Veneto Region
<b>Scotia</b>	Healthcare Improvement Scotland
<b>Spania</b>	Andalusian Agency for Health Technology Assessment - AETSA
<b>Romania</b>	Școala Națională de Sănătate Publică, Management și Perfecționare în Domeniul Sanitar - SNSPMPDSB
<b>Franta</b>	HAS
<b>Croatia</b>	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare
<b>Slovenia</b>	National Institute of Public Health

Un studiu oferă răspunsuri privind întrebarea ORG7 și completează răspunsurile la următoarele întrebări: ORG 5, ORG6 și ORG10. Studiul oferă informații suplimentare, de asemenea, la întrebările ORG1 și ORG9. [1] Această întrebare ar trebui să fie inclusă în domeniul ECO.

### **Rezultatele domeniului ORG fac referire la următoarele aspecte:**

- Receptivitatea populației țintă la invitație
- Sistem invitație-memento
- Competența resurselor umane - cadre medicale
- Investiții necesare (materiale, echipament)
- Costurile utilizării ambelor teste (FIT, gFOBT)
- Rezultate la timp și fazele viitoare
- Utilizarea instrumentelor de monitorizare a procesului (liste de verificare completate)
- Model de analiză a impactului bugetar din perspectiva plătitorului

## Elemente de evaluare

	Topic	Întrebări de cercetare sau justificare pentru irelevanță
G0001	Proces	Ce fel de flux de lucru, flux al participantului și alte procese sunt necesare?
G0002	Proces	Ce fel de implicare trebuie să fie mobilizată pentru participanți și alte persoane importante?
G0003	Proces	Ce fel de personal, pregătire și alte resurse umane sunt necesare?
G0004	Proces	Ce fel de cooperare și comunicare a activităților trebuie să fie mobilizată?
G0005	Structură	Cum influențează cerințele de descentralizare sau centralizare implementarea FIT?
G0006	Structură	Ce fel de investiții sunt necesare (materiale sau locații) și care sunt responsabilii pentru acestea?
G0007	Structură	Care este impactul bugetar probabil al implementării FIT pentru plătitori (de exemplu, guvern)?
G0008	Management	Ce probleme și oportunități de management sunt atașate FIT?
G0010	Cultură	Cum este acceptat FIT?
G0011	Cultură	Cum consideră alte grupuri de interese planificarea/ implementarea FIT?
G0012	Proces	Ce fel de asigurare a calității este necesară și cum ar trebui să fie organizată?
G0013	Management	Ce fel de cerințe de monitorizare și oportunități există pentru FIT? În compararea gFOBT și FIT în screening-ul organizat, eligibilitatea populației este la fel, deoarece se bazează pe incidență și prevalență.
G0009	Management	

Modul în care se desfășoară screening-ul pentru cancerul colo-rectal (CCR) variază semnificativ de la o țară la alta în cadrul UE, atât în ceea ce privește organizarea cât și testul de screening ales. Programe de screening au fost implementate în 19 dintre cele 27 de state membre ale UE. Rezultatele au arătat că unele țări au screening organizat, iar în altele acesta este unul oportunistic. Ghidurile europene care au comparat cele două tipuri de screening au arătat că programele de screening organizate realizează o mai bună acoperire a populației țintă, inclusiv a grupurilor greu de atins sau a grupurilor dezavantajate, decât cele oportuniste. De asemenea, sunt mult mai cost-eficiente și oferă o mai mare protecție împotriva incidentelor provocate de screening, precum supradepistarea, calitatea scăzută și complicațiile screening-ului, precum și urmărirea defectuoasă a participanților cu rezultate pozitive ale testelor.

Metoda cea mai frecvent aplicată în Europa este testarea scaunului pentru sângerare ocultă (fecal occult blood test, FOBT). În 2007, gFOBT (care, în 2003 a fost singurul test recomandat de Consiliul Uniunii Europene) era utilizată ca singură metodă de screening în douăsprezece țări (Bulgaria, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Ungaria, Letonia, Portugalia, România, Slovenia, Spania, Suedia, și Regatul Unit). În șase țări, au fost utilizate două tipuri de teste: FIT și FS (sigmoidoscopia flexibilă) în Italia; gFOBT și colonoscopie în Austria, Cipru, Germania, Grecia, și Republica Slovacă. De atunci FIT devine din ce în ce mai folosit. De exemplu: Slovenia, începând cu anul 2009, când a fost adoptat Programul național de screening pentru CCR prin FIT, utilizează tehnologia FIT. În studiul realizat în 11 țări

europene (precum, Austria, Rusia, Luxemburg, Lituania, Italia, Scoția, Spania, România, Franța, Croația și Slovenia), se observă că numai 6 țări (Rusia, Lituania, Italia, Scoția, Spania și Slovenia) din 11 utilizează tehnologia FIT. Alte țări, care au participat la studiu, folosesc tehnologia gFOBT, cu excepția Austriei (excluzând Burgenland care utilizează tehnologia FIT), care utilizează colonoscopia ca metodă de screening primar. În plus Luxemburg a indicat că FIT este o tehnologie relativ nouă și nu este acceptată în țara lor. Toate țările au declarat că screening-ul prin FIT și gFOBT este gratuit pentru populația țintă și finanțat de stat.

Screening-ul FIT, ca și alte metode de screening, trebuie să urmeze proceduri specifice: de la identificarea populației țintă, trimiterea/retrimiteră de invitații, oferirea de kituri (kitul de testare poate fi trimis prin poștă, la cabinetele medicilor de familie sau cabinetele/clinicile din ambulatoriu, prin farmaciști, sau în alte facilități din comunitate, iar în unele cazuri cu sprijinul voluntarilor), colectarea mostrelor (prin poștă, sau prin intermediul voluntarilor de exemplu - ca în unele țări), examen de laborator și urmărire.

Programul național de screening oferă criterii privind destinatarii invitațiilor la screening. Populația țintă pentru un program de screening pentru CCR include toate persoanele eligibile pe baza de vârstă și zona geografică de reședință. Potrivit Tabelul 1 și Tabelul 2 (a se vedea ORG1), există câteva diferențe cu privire la populația țintă între țările europene. În general, sunt invitate la screening persoanele care au vârste între 50 și 75 ani. Tabelul 1 oferă, de asemenea, informații cu privire la caracteristicile operaționale. Mai multe studii au găsit FIT ca o opțiune mai bună în comparație cu gFOBT, datorită faptului că FIT:

- nu necesită restricție de dietă, ducând la o mai bună participare la screening;
- are nevoie de un număr mai mic de probe de scaun decât gFOBT;
- arată o sensibilitate relativ mai mare decât gFOBT;
- arată o sensibilitate mai mare pentru detectarea adenoamelor avansate decât gFOBT;
- are o rată mai mare de rechemare decât majoritatea gFOBTs;
- are o valoare predictivă pozitivă similară cu cele obținute cu cele mai multe gFOBTs;
- oferă o oportunitate de a folosi un prag numeric pentru a găsi un echilibru mai adecvat între sensibilitate și specificitate (de exemplu, între rata de detectie și pozitivitatea la test); și
- permite posibilitatea de a echilibra ratele de rechemare și de detectare furnizând fiecărei țări instrumentele necesare pentru a pune în aplicare un program de depistare a cancerului colorectal, care va satisface așteptările locale de asistență medicală cu resursele disponibile.
- Există încă o problemă majoră cu instabilitatea probei, astfel că probele colectate ar trebui să fie, de preferință, menținute la rece și trimise imediat pentru analiză;

În ceea ce privește implicarea în procesul de screening a participanților, precum și îngrijirea și tratamentul acestora, s-a evidențiat (conform unui studiu) că atitudinile față de screening sunt puternic corelate cu participarea. Alte studii au relevat gradul redus de cunoaștere a testului de depistare a sângerărilor oculte de către participanți înainte de a primit invitația la screening. Doi dintre factorii majori care influențează participarea la programul de screening sunt, prin urmare, gradul de cunoaștere și furnizarea de programe de screening mai accesibile.

Succesul unui program de depistare a cancerului colorectal depinde de persoanele angajate și instruite special pentru implementarea, furnizarea și evaluarea unor servicii eficiente și de înaltă calitate. Echipa multidisciplinară, care este responsabilă pentru un program de screening colorectal prin metoda FIT include:

- personal administrativ,
- epidemiologi,
- personal de laborator,
- medici de familie,
- asistente și, de asemenea,
- specialiști de sănătate publică.

În cazul în care testele de screening sunt pozitive și mai departe, sunt necesare examinare, tratament sau îngrijire, echipa include, de asemenea:

- endoscopiști,
- radiologi,
- anatomo-patologi și
- chirurghi.

Dar asigurarea calității nu se poate realiza fără o comunicare adecvată - la toate nivelele. Mesajele de comunicare despre cancer și screening trebuie să fie, prin urmare, concepute și adaptate abilităților de comunicare, nevoilor și pre-dispozițiilor audienței. O componentă cheie a programelor de screening de CCR este, prin urmare, informarea și educarea privind cancerul colorectal, testele și procedurile de screening.

Comunicarea între profesioniști este esențială pentru asigurarea că toate informațiile furnizate de testele de prognostic sunt disponibile rapid și interpretate corect. Pentru a realiza și menține o comunicare eficientă între diferiții profesioniști ai unei echipe multidisciplinare este esențial ca aceștia să participe la diferite cursuri de formare, care ar trebui să vizeze o bună comunicare inter-profesională. Cursuri comune pentru membrii echipei multidisciplinare pot facilita acest obiectiv. Buna comunicare ar trebui să fie realizată între membrii echipei de screening printr-o terminologie agreată, reuniuni periodice și discuții clinice.

Deși screening-ul cancerului colorectal este recomandat de către organizații care elaborează politicile majore, ratele de screening rămân scăzute. Studiile examinează diferite instrumente de comunicare în vederea îmbunătățirii cunoștințelor privind depistarea cancerului colorectal și a participării la acest proces. Studiile examinează, de asemenea, modul în care factorii de comunicare influențează screening-ul pentru CCR.

Literatura oferă puține informații cu privire la impactul descentralizării/centralizării asupra implementării FIT. Cu toate acestea, câteva concluzii generale despre avantajele și dezavantajele sistemelor centralizate și/sau descentralizate ar putea fi trase: studiile arată că activitățile și clinicile descentralizate oferă un acces mai bun la campanii de sănătate, care oferă mai multe informații și cunoștințe participanților și, prin urmare, influențează participarea la screening. Pe de altă parte, în serviciile centralizate dezvoltarea echipelor din diferite discipline sunt mai ușor de realizat, acestea realizează economii de scală și pot folosi mai eficient o resursă limitată și oferă, de asemenea, rezultate mai bune pentru pacienții îngrijiți, datorită unei echipe mai numeroase de specialiști, de exemplu - pentru supraviețuirea în cancer.

Pentru implementarea unor investiții FIT sunt necesare: a) materiale: de exemplu, echipamente pentru screening, spații, birotică pentru a transmite invitațiilor și a re-invitațiilor, echipamente IT și alte dispozitive de birou, cum ar fi imprimante, și b) resurse umane: personal administrativ și sanitar, investiții în educație și instruirea personalului. Fiecare țară trebuie să evalueze costurile independent folosind analize cost-eficacitate sau alte metode de evaluare economică. Investițiile care sunt necesare pentru punerea în aplicare a FIT sunt, prin urmare specifice unei anumite țări.

Nu au fost găsite în literatura de specialitate date privind impactul bugetar al implementării FIT pentru diferiți finanțatori. Studiile existente examinează doar cost-eficacitatea FIT. Studiul de cost-eficacitate este important datorită impactului acestuia asupra deciziei finanțatorului privind alocarea bugetară și suma investită în programul național de screening și într-o nouă tehnologie. Deși era de așteptat că informații cu privire la impactul bugetar vor fi obținute printr-un studiu, se poate concluziona că informațiile obținute din anchetă nu au fost suficiente pentru analiza de impact bugetar. În plus față de asta numai două țări au indicat costuri care sunt legate de screening (de exemplu, Lituania și Slovenia). Sunt necesare în

continuare cercetări și studii aprofundate care să indice impactul bugetar al implementării FIT pentru plătitori.

Potrivit literaturii de specialitate, se poate concluziona că punctele cele mai critice în management sunt:

- asigurarea că toată populația țintă eligibilă este invitată și bine informată cu privire la cancerul colorectal, depistarea cancerului colorectal și procesul de screening;
- asigurarea că procesul de screening-ul este condus strict în conformitate cu normele de procedură (calitatea procesului depinde și de comunicare, coordonare etc.);
- asigurarea unei monitorizări adecvate și în timp util sau a tratamentului pentru cei care au nevoie de acesta;
- asigurarea disponibilității datelor (sistem de management al datelor);

Metoda FIT a fost bine acceptată în rândul pacienților. Studiile au arătat că FIT surclasează ușor gFOBT cu un nivel mai scăzut de disconfort raportat. Există puține informații despre acceptarea FIT de către personalul medical și organizație. Cu toate acestea, s-a demonstrat că acceptabilitatea mai mare a FIT în rândul pacienților este un argument important pentru alegerea FIT în defavoarea gFOBT ca metodă de screening pentru un program de screening la nivel național, în plus față de argumente suplimentare privind caracteristicile de performanță a testului. Sunt de așteptat informații suplimentare din anchetă care să susțină datele referitoare la acceptarea FIT de către personalul medical și organizație.

Multe părți interesate sunt implicate în planificarea și implementarea FIT. De obicei, actorii implicați în acest proces își apără viguros interesele, incluzând între aceștia pacienții, cadrele medicale, politicienii și industria. Există puține informații despre grupurile de interese / părțile interesate, care sunt sau trebuie să fie luate în considerare în planificarea / punerea în aplicare a FIT. S-au găsit doar două rapoarte - Marea Britanie și Australia – ca fiind relevante în acest sens. În plus, unele informații au fost dobândite prin studiu.

Pentru asigurarea calității testării FIT este necesară o consistență în performanța analitică prin adoptarea și aplicarea riguroasă a procedurilor de asigurare a calității. Instrucțiunile de utilizare ale producătorului trebuie respectate. Laboratoarele ar trebui să efectueze controale zilnice de precizie și acuratețe analitică în întreaga gamă de măsurare cu un accent special la limita de control selectată. Trebuie aprobate și adoptate proceduri riguroase cu privire la modul în care sunt interpretate datele de control intern al calității și la modul în care laboratorul răspunde la rezultatele nesatisfăcătoare. Datele de performanță, datele de evaluare externă a calității și de control intern al calității ar trebui să fie împărtășite și revizuite de către o echipă de asigurare a calității care lucrează în programul de screening. Trebuie să fie disponibile instrumente suficiente și proceduri de întreținere a acestora pentru a se evita întârzierile în analiză.

Dacă este recomandat un test imunochimic, programele care adoptă un test tradițional pe bază de guaiac trebuie să aplice proceduri de calitate specifice laboratorului suplimentare. Importanța asigurării calității ar trebui să fie, de asemenea, inclusă în formarea de bază a personalului care este implicat în procesul de screening.

Asigurarea calității este strâns legată de monitorizare. Toate aspectele programului de screening în cancer ar trebui să fie monitorizate și evaluate. Standardele de calitate trebuie să fie stabilite pentru fiecare pas de-a lungul procesului de screening și este nevoie de un cadru adecvat de monitorizare pentru a determina dacă standardele sunt respectate. Standardele se vor aplica la diverse niveluri: proceduri; persoane; echipe; instituții și sisteme.

În cazul programului de depistare a cancerului bazat pe FIT, în care screening-ul este bazat pe un test de laborator, este de la sine înțeles că un sistem de monitorizare adecvat trebuie să fie prezent în laboratoare.

Toate laboratoarele care oferă servicii de screening ar trebui să fie asociate cu un laborator acreditat ISO 15189: 2007 Laboratoare medicale - Cerințe particulare pentru calitate și

competență. Laboratoarele ar trebui să aplice proceduri de controlul intern al calității (IQC) și să participe la un sistem corespunzător de evaluare externă a calității (EQAS).

De o importanță fundamentală este, de asemenea, înregistrarea completă și corectă a tuturor datelor relevante privind fiecare individ și fiecare test de depistare efectuat - inclusiv rezultatele testelor, deciziile luate ca urmare a acestora, procedurile de diagnostice și tratament și rezultatele ulterioare, inclusiv cauza de deces.

Pentru a se putea evalua eficacitatea screening-ului, datele trebuie să fie referite la nivel individual la mai multe surse de date externe, inclusiv evidența populației, registre de cancer sau de patologie, precum și la registre ale cauzelor de deces în populația țintă. Prin urmare, trebuie să existe o autorizare legală în cazul în care programul de screening este introdus, pentru a se putea efectua evaluarea programului prin corelarea datelor menționate mai sus pentru follow-up.

## Discuții

ShowPe baza Ghidurilor europene pentru asigurarea calității în depistarea cancerului colorectal și diagnostic (Prima ediție) și a Raportului privind punerea în aplicare a recomandării Consiliului privind depistarea cancerului (Primul raport), a fost furnizată o prezentare generală, amplă a aspectelor organizatorice ale FIT. Am justificat și consolidat răspunsurile cu mai multe studii și, de asemenea, cu alte resurse, care au fost găsite pe site-ul web. Cu toate acestea, cele două documente nu au fost suficiente pentru a obține o perspectivă completă asupra țărilor privind situația specifică organizatoric și, de asemenea, pentru a obține o imagine de ansamblu a problemelor bugetare.

Privirea de ansamblu poate fi, prin urmare, folosită ca punct de plecare pentru mai multe studii specifice de țară.

## Context românesc

Informațiile din domeniul ORG sunt complet transferabile în contextul sistemului de sănătate din România. În cazul programului național de screening pentru CCR din România, implementat în faza de pilot, în anul 2002, au fost identificate o serie de dificultăți, unele care țin de participanții la programul de screening, iar altele de sistemul sanitar din România. Dintre dificultățile întâlnite și atribuite participanților, următoarele au fost cele mai frecvente:

1) lipsa cunoștințelor elementare despre cancerul colorectal, programelor de screening și beneficiile pe care le pot aduce, despre posibilitatea vindecării acestei forme de cancer dacă este diagnosticat într-un stadiu precoce. Dificultățile menționate mai sus au fost evidențiate în timpul întrevederii dintre medical gastroenterolog și participanții care au răspuns invitației pentru participarea la programul de screening. Este necesar de subliniat că în cea mai mare parte toate aceste dificultăți au fost depășite după explicații clare și detaliate, pe înțelesul participanților date de medicul specialist gastroenterolog.

2) frica de un rezultat pozitiv, parte dintre participanți preferând să nu cunoască rezultatul în cazul descoperirii unei leziuni (polipi, cancer colorectal);

3) depășirea unor bariere psihologice, mulți dintre participanți considerând testul pentru depistarea hemoragiilor oculte fecale ca pe un test jenant, iar eventuala colonoscopie în cazul

unui test hemocult pozitiv ca pe o metodă prea invazivă care determină dureri greu de suportat.

O parte dintre dificultăți s-au datorat sistemului sanitar, în particular lipsei unei rambursări suficiente pentru colonoscoopiile efectuate participanților cu test pozitiv pentru hemoragii oculte fecale. O altă limită a studiului nostrum este efectuarea testului pentru detectarea hemoragiilor oculte în scaun o singură dată, fără repetarea anuală sau la doi ani la persoanele cu teste inițial negative [Liliana Croitoru ; Screeningul cancerului colorectal la populația cu risc mediu din județul Suceava; teza de doctorat; disponibil la link: [http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat\\_Croitoru\\_Liliana.pdf](http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat_Croitoru_Liliana.pdf), accesat la 14 sept 2015].

Deși programul de screening nu a fost efectuat în integralitate, la nivel national, câteva aspecte organizatorice pot fi menționate, la nivel de recomandare, pentru o aplicare ulterioară:

- Trebuie asigurată monitorizarea și evaluarea programului de screening
- Asigurarea calitatii trebuie să conțină standarde de calitate pentru diversele etape ale unui asemenea program sau pentru diferite niveluri: proceduri; persoane; echipe; instituții și sisteme (inclusiv în laboratoarele incluse în program, care trebuie să fie acreditate ISO, să aibă proceduri de control intern al calitatii IQC și evaluare externă EQAS).
- Registrele de cancer și cele de evidențe populatice ar trebui actualizate
- Cointeresarea și participarea partilor interesate trebuie să fie transparentă.

## **Bibliografie**

1. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. The American journal of gastroenterology. 2002;97(10):2499-507. eng.
2. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. Canadian Journal of Gastroenterology. 2012;26(3):131-47. eng.
3. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority, 2009.
4. Rabeneck L RR, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley AH, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. Toronto, ON: Cancer Care Ontario, 2011 Nov 8 Contract No.: Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 15-8.
5. NHS Centre for Evidence-based Purchasing. Evaluation report: Immunohistochemical faecal occult blood tests. NHS Purchasing and Supply Agency, 2009 CEP09042.



6. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First Edition. 1st ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
7. Whyte S, Chilcott J, Cooper K, Essat M, Stevens J, Wong R, et al. Re-appraisal of the options for colorectal cancer screening. Report for the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Sheffield: University of Sheffield, School of Health and related Research, 2011.
8. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jul;20(7):1492-501. eng.
9. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013;45(1):51-9. eng.
10. van Rossum LGM, van Rijn AF, van Oijen MGH, Fockens P, Laheij RJF, Verbeek ALM, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. International Journal of Cancer. 2009;125(4):746-50.
11. Young GP. Fecal immunochemical tests (FIT) vs. office-based guaiac fecal occult blood test (FOBT). Pract Gastroenterol. 2004 2004;28(6):46-56.
12. Lin J, Webber E, Beil T, Goddard K, EP W. Fecal DNA Testing in Screening for Colorectal Cancer in Average-Risk Adults. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012 Contract No.: AHRQ Publication 12-EHC022-EF.
13. Exact Sciences Corp. Top-Line Data Show Exact Sciences' Cologuard Test Demonstrates 92 Percent Sensitivity in the Detection of Colorectal Cancer. [Internet]. 2013, April 18 [cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://investor.exactsciences.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=757341>.
14. ClinicalTrials.gov. Multi-Target Colorectal Cancer Screening Test for the Detection of Colorectal Advanced Adenomatous Polyps and Cancer (DeeP-C) [Internet]. U.S. National Institutes of Health; 2013, Jun 18 [cited 2013 Aug 9]. Available from: <http://prsinfo.clinicaltrial.gov/ct2/show/record/NCT01397747?id=NCT01397747&rank=1>.
15. Council of the European Union. Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. 2003/878/EC. Off J Eur Union. 2003:34–8.
16. Medical Advisory Secretariat. Screening Methods for Early Detection of Colorectal Cancers and Polyps. Summary of Evidence-Based Analyses. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2009 Contract No.: 6.
17. Epigenomics AG. Epigenomics AG submits the fourth module and completes its PMA submission to the FDA for Epi proColon®. [Internet]. Epigenomics AG.; 2013, Jan 7 [cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.

18. ClinicalTrials.gov. Head to Head Study Epi proColon and FIT. [Internet]. U.S. National Institutes of Health; 2013 [updated 2013, Feb 6; cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.

19. Epigenomics AG. Results of Comparative Study between Epigenomics Epi proColon® and FIT to be Presented at Digestive Disease Week. [Internet]. Epigenomics AG.; 2013, Mar 15 [updated 2011; cited 2013 Oct 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01580540>.

20. van Rossum LGM, van Rijn AF, Laheij RJF, van Oijen MGH, Fockens P, Jansen JBMJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. British journal of cancer. 2009;101(8):1274-81.

# EFICACITATE CLINICĂ

*Autori:* Jesús González-Enríquez, Francesca Gillespie, Stefania Lopatriello, Iñaki Imaz

*Referenți interni:* Aurora Llanos Méndez

*Traducere și adaptare:* Daniela Valveanu, Georgeta Popovici, Mihaela Gălăon, Cristian Vladescu

## Introducere

Domeniul **Eficacitatea (EFF)** ia în considerare toate întrebările relevante legate de eficacitatea și eficiența tehnologiei, concentrându-se pe evaluarea beneficiilor pentru sanătate. Se iau în considerare rezultatele relevante pentru pacient (mortalitate, morbiditate, calitatea vieții) și caracteristicile de performanță ale intervenției. De asemenea, au fost luate în considerare pentru evaluare și alte efecte legate de intervenție (schimbări în management).

**Obiectivul** principal al acestui domeniu este de a facilita sintetizarea informațiilor privind eficiența utilizării Testul Imunochimic fecal (FIT) pentru detectarea sângerărilor oculte în scaun, asociate leziunilor colorectale (adenoame și cancer colorectal - CCR), în condițiile screening-ului populațional pentru cancerul colorectal, comparativ cu screening-ul CCR folosind Testul pentru detectarea sângerărilor oculte în fecale cu guaiac (gFOBT).

## Rezultate

Nu am identificat nici un studiu care compară FIT vs gFOBT în termeni de mortalitate. Studiile identificate care au furnizat informații despre mortalitate au comparat screening-ul prin FIT vs varianta aplicării nici unui program de screening și au raportat numai mortalitatea specifică prin cancerul colorectal. Un studiu randomizat controlat și trei studii observationale au examinat efectul utilizării FIT pentru screening-ul cancerului colorectal, comparativ cu varianta aplicării nici unui program de screening asupra mortalității prin cancer colorectal, care arată o reducere a mortalității prin CCR. Studiul randomizat controlat nu a obținut diferențe semnificative în ce privește mortalitatea prin cancer colorectal, dar a fost semnificativ pentru mortalitatea prin cancer rectal, prin comparație cu cei care au fost supuși screeningului vs fără screening. În plus, trei studii observationale japoneze, cu risc mare de bias au constatat o reducere semnificativă a mortalității prin CCR. Prin urmare, nu este disponibilă nici o dovadă directă care să compare FIT cu gFOBT în cadrul unui program de depistare a cancerului colorectal bazat prin screening populațional.

A fost identificat un nivel de revizuire sistematică de înaltă calitate, care să studieze diferențele între ratele de detecție prin FIT și gFOBT. Această revizie sistematică a selectat cinci studii randomizate care au comparat rata de detecție a neoplasmelor avansate prin FIT vs gFOBT pentru screening-ul CCR. Cele cinci studii au fost combinate într-o meta-analiză, folosind efecte aleatorii. Colonoscopia a fost standardul de referință. Ratele de detecție reunite, destinate screeningului pentru cancer și pentru adenoame semnificative au fost realizate la 2,23% din persoanele cu FIT și la 1,24% din persoanele cu gFOBT. Coeficiențele

de probabilitate reunite pentru detectarea cu FIT vs cea cu gFOBT a fost de 1,50 (IC 95%: 0.94-2.39). Prin urmare, FIT are o rata de detectie de 50%, dar nu semnificativ mai mare, în comparatie cu rata de detectie gFOBT pentru adenoamele avansate si cancer.

Au fost identificate 5 revizii sistematice și 3 studii de cohortă suplimentare, privind diagnosticul, care compară direct FIT vs gFOBT. În general, 6 din cele 8 studii din tabel concluzionează că FIT este mai precisă și de preferat testului gFOBT pentru screening-ul CCR. Cea mai recenta revizie analizează caracteristicile de performanță ale FIT comparativ cu gFOBT, inclusiv doua studii clinice randomizate de control si doua studii de observatie În rezumat, sensibilitatea FIT pentru detectarea CCR și AA (adenom avansat), comparativ cu gFOBT standard este superioară. În cele două studii de control randomizate, specificitatea a fost scazuta pentru CCR și adenoame avansate atunci când se utilizează FIT comparativ cu gFOBT. Pe de altă parte, aceste două studii au raportat rate mai mari de detecție a neoplaziilor avansate pentru FIT comparativ cu gFOBT. PPV pentru detectarea CCR și a adenomului avansat folosind FIT nu este diferită de gFOBT standard. În general, ratele de pozitivitate pentru FIT utilizând nivelul standard a producătorului pentru limita admisa a concentratiei hemoglobinei sunt mai mari decât pentru gFOBT.

În general, performanța FIT este superioara testului gFOBT standard pentru detectarea CCR și a adenoamelor avansate, in cadrul unui program de screening populațional.

## Metodologie:

Informatiile cuprinse in cadrul domeniului EFF se bazeaza pe dovezi obtinute prin cercetarea sistematica a literaturii (vezi Anexa 1 a Raportului HTA), cercetarea site-urilor web ale producatorilor, studierea revistelor/brosurilor si a referintelor din cadrul unor studii selectate. Articolele preluate au fost incluse sau excluse în funcție de PICO adoptat pentru domeniul de aplicare a proiectului și direct legate de rezultate selectate în domeniul EFF. Calitatea studiilor selectate a fost analizata folosind checklist-ul/lista de verificare Cochrane a riscului de bias pentru studii controlate randomizate și pentru studiile non-randomizate. Pentru a evalua calitatea reviziilor sistematice, s-au folosit cele 11 elemente ale Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR).

## Elemente de evaluare din cadrul domeniului EFF

	Topic	Intrebări de cercetare sau motive de irelevantă
D0001	Mortalitate	Care este efectul screeningului pentru CCR, cu FIT versus gFOBT, asupra mortalității generale?
D0002	Mortalitate	Care este efectul screeningului pentru CCR, cu FIT versus gFOBT, asupra mortalității cauzate de CCR?
D0003	Mortalitate	Care este efectul screeningului pentru CCR, cu FIT versus gFOBT, asupra altor cauze decât CCR?
D0005	Morbiditate	Cum modifică folosirea FIT versus gFOBT in screening,

			simptomele și detectarea adenoamelor si CCR ?
D0006	Morbiditate		Cum modifică folosirea FIT versus gFOBT in screening, evolutia adenoamelor si CCR ?
D0020	Schimbari management	in	Duce folosirea FIT versus gFOBT in screeningul pentru CCR la îmbunătățirea detecției adenoamelor si a CCR?
D0022	Schimbari management	in	Detectează FIT versus gFOBT in screeningul pentru CCR alte boli potențiale care pot impacta deciziile manageriale subsecvente?
D0023	Schimbari management	in	Cum modifică folosirea FIT versus gFOBT in screeningul pentru CCR nevoia pentru alte tehnologii și folosirea resurselor?
D0026	Morbiditate		Cum modifică folosirea FIT versus gFOBT in screening, eficacitatea interventiilor subsecvente ?
D1001	Acuratetea testului		Care este acuratețea FIT pentru screeningul pentru CCR comparativ cu referința standard?
D1002	Acuratetea testului		Cum se compară FIT cu gFOBT pentru screeningul pentru CCR în ceea ce privește acuratețea măsurătorii?
D1003	Acuratetea testului		Care este referința standard și cât de bine clasifică aceasta, în mod corect, adenoamele și CCR?
D1005	Acuratetea testului		Care este valoarea prag optima pentru FIT pentru screeningul pentru CCR?
D1006	Acuratetea testului		FIT pentru screeningul CCR include sau exclude in mod cert adenoamele si CCR?
D1007	Acuratetea testului		Cum variaza acuratetea FIT in diferite circumstante
D1008	Acuratetea testului		Ce se stie despre variatia intra si interobservationala a interpretarii FIT
D0004	Mortalitate		Nu exista mortalitate direct asociata testului FIT sau gFOBT
D0008	Morbiditate		Nu exista morbiditate direct asociata testului FIT sau gFOBT.
D0011	Functionare		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0012	Calitatea vietii		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0013	Calitatea vietii		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0014	Functionare		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0015	Functionare		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0016	Functionare		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0017	Satisfactia pacientului		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D0018	Satisfactia pacientului		Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniilor SOC si ORG
D0021	Schimbari management	in	Un test pozitiv trebuie urmat de un test nou invaziv pentru diagnostic (colonoscopie). Nu este de asteptat ca folosirea FIT vs gFOBT să schimbe decizia medicului privitor la managementul cazului. Strategia de a efectua teste noi invazive de diagnostic (colonoscopie) ca urmare a unui rezultat pozitiv care este acceptat pt gFOBT trebuie aplicata si

		pentru FIT.
D0024	Schimbari management in	Nu este nevoie de informatii cheie legate de aceasta intrebare specifica in acest CORE HTA. Exista dovezi clare privind eficacitatea tratamentului pentru CCR și adenoame, si aceasta problema nu afecteaza intr-un mod relevant scopul nostru specific.
D0027	Acuratetea testului	Se considera o intrebare relevanta mai ales in legatura cu domeniul SAF (C006)
D0028	Acuratetea testului	Se considera o intrebare relevanta mai ales in legatura cu domeniul SAF (C006)
D0029	Balanta beneficiu vatamare	Aceasta este o intrebare care necesita informatii din toate domeniile. Este nevoie de o evaluare comprehensiva a valorii interventiei in general
D0030	Calitatea vietii	Deja inclus ca un rezultat relevant in domeniul SOC
D1004	Acuratetea testului	Deja inclus in intrebarea G0012 din domeniul ORG domain care se refera la standardele de calitate.
D1019	Acuratetea testului	In ceea ce priveste specificitatea, aceasta este deja inclusa in domeniul eficacitatii intrebarea D1002.

## Discuții

Avand la baza dovezile disponibile referitoare la eficacitatea FIT pentru screening-ul CCR, se poate argumenta că este necesar să se pună în aplicare FIT versus gFOBT, fără dovezi directe de calitate la RCT privind mortalitatea prin CCR, având în vedere că FIT este mai sensibil pentru adenoamele avansate si cancer, cel puțin prezintă specificitate înaltă și mai mari pentru adenoamele avansate si cancer. rate de detectare

Referindu-se la acuratetea testului de evaluare, sunt necesare studii tip caz-control comparative, randomizate, bine concepute , ce compara direct FIT și gFOBT. Utilizarea ghidurilor privind Standardele de Raportare a Preciziei Diagnostice este recomandat a fi folosite in viitor pentru raportarea studiilor de precizie a diagnosticului. Studiile ar trebui să recruteze, în mod ideal, o populatie de screening reprezentativă, sa utilizeze colonoscopia pentru a confirma diagnosticul, indiferent de rezultatul FOBT, să măsoare detectarea CCR și a adenoamelor și să raporteze rezultatele separat și combinat și să permită evaluatorilor accesul la informatii clinice care ar fi disponibile în practică, dar să le combine în orb cu alte informații. Problema instabilității specimenelor trebuie luata în considerare în fiecare circumstanță. Tipul de FIT și costurile conexe, nivelul de hemoglobină corespunzătoare (cut-off) pentru utilizare și capacitatea de follow-up prin colonoscopie sau sigmoidoscopie flexibilă poate contribui la probarea FIT ca un instrument adecvat de screening CCR.

În ciuda diferențelor în proiectarea și eterogenitatea studiilor selectate analiza arată că FIT este mai precisă și are performanțe mai bune decât gFOBT in detectarea adenoamelor avansate și CCR.

FIT are avantaje suplimentare importante față de gFOBT: acceptabilitatea mai mare și ratele crescute de participare la screening; are nevoie de un număr mai mic de probe de scaun; nu are nevoie de dieta cu restricție; are potențial pentru automatizare in laborator si de selectare a nivelul de cut-off a concentrației hemoglobinei care definește un test pozitiv. Cu toate acestea,

potențialele dezavantaje sunt instabilitatea mai mare a specimenelor și rate de pozitivitate, posibil mai mari.

Echilibrul global dintre beneficiile totale pentru sanătate și prejudicii și costuri este în afara domeniului de aplicare a domeniului EFF. Impactul global al rezultatelor fals pozitive ale screeningului și cele fals negative, efectele potențiale ale supradiagnosticării și supra-tratamentului nu au fost luate în considerare. Acest echilibru global ar putea fi obținut printr-o imagine cuprinzătoare a tuturor informațiilor produse de toate domeniile CoreHTA și ar putea fi nevoie și de proiectarea unor modele analitice specifice.

## Context românesc

Informațiile domeniului EFF sunt transferabile sistemului de sanătate din România.

În România, neexistând până în prezent implementat la nivel național un program de screening al cancerului colorectal, nu există nici date certe de cost-eficacitate a acestui screening, dar este acceptat că ar crește șansa de detectare precoce a eventualelor focare de malignitate în cazul demarării unui astfel de program de screening {34}.

## Bibliografie

1. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration; 2011.
2. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 2010; 4:84-91.
3. Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K, et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46(1):51-8.
4. Wada T, Saito H, Soma Y, Koeda J, Kawaguchi H, Tanaka M, et al. Survival benefit for patients with colorectal cancer detected by population-based screening program using an immunochemical fecal occult blood test. *Int J Oncol* 1996; 9:685-91.
5. Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br J Cancer* 2003; 89(1):23-8.
6. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 2000;7:815-9.

7. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, et al. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61:465-9.
8. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6):1541-9.
9. Parente F, Marino B, DeVecchi N, Moretti R, Ucci G, Tricomi P, et al. Colorectal Cancer Screening Group. Faecal occult blood test-based screening programme with high compliance for colonoscopy has a strong clinical impact on colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(5):533-40.
10. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta-analysis. *J Dig Dis* 2010; 11(3):148-60.
11. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* 2008; 135(1):82-90.
12. Hol L, Wilschut JA, Van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Van Der Valk H, Reijerink JCIY, et al. Screening for colorectal cancer: Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009; 100(7):1103-10.
13. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9):2017-25.
14. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19):1462-70.
15. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(3):131-47.
16. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis. *Ont Heal Technol Assess Ser.* 2009; 9(10):1-40.
17. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJB, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review. *J Med Screen* 2007; 14(3):132-7.
18. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review of accuracy and compliance. *CADTH Technol Overv* 2010; 1(3):e0117.



19. Faivre J, Dancourt V, Denis B, Dorval E, Piette C, Perrin P, et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(16):2969-76.
20. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, et al. A Population-based Comparison of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2013; 144: 918-925.
21. Wong CKW, Fedorak RN, Prosser CI, Stewart ME, Van Zanten SV, Sadowski DC. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27 (12):1657-64.
22. Allameh Z, Davari M, Emami MH. Sensitivity and specificity of colorectal cancer mass screening methods: A systematic review of the literature. *Iran J Cancer Prev* 2011; 4(2):88-105.
23. Chen LS, Yen AMF, Chiu SYH, Liao CS, Chen HH. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: Longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. *Lancet Oncol* 2011; 12(6):551-8.
24. Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diamant RH, et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 2013; 66(5): 415-419.
25. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3):682-90.
26. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (23):1741-51.
27. Chiu HM, Lee YC, Tu CH, Chen CC, Tseng PH, Liang JT, et al. Association Between Early-Stage Colon Neoplasms and False-Negative Results from the Fecal Immunochemical Test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(7):832-8.
28. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012; 142(3):497-504.
29. Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Park JJ, Jeun JW, et al. Performance of the fecal immunochemical test is not decreased by high ambient temperature in the rapid return system. *Dig Dis Sci* 2012; 57(8):2178-83.
30. Van Rossum LGM, van Rijn AF, Van Oijen MGH, Fockens P, Laheij RJF, Verbeek ALM, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125(4):746-50.

31. Tannous B, Lee-Lewandrowski E, Sharples C, Brugge W, Bigatello L, Thompson T, et al. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings. *Clin Chim Acta*. febrero de 2009; 400(1-2):120-2.
32. Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, Hundt S, Brenner H. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2011; 104(11):1779-85.
33. Park MJ, Choi KS, Lee YK, Jun JK, Lee HY. A comparison of qualitative and quantitative fecal immunochemical tests in the Korean national colorectal cancer screening program. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(4):461-6.
34. Bărbulescu M.. Screeningul în cancerul colorectal, Clinica de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Institutul Clinic Fundeni, București, Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, Vol.3, Nr.1, ISSN 1584 – 9341

# EVALUAREA ECONOMICĂ ȘI A COSTURILOR

*Autori:* Principal Investigators: Anna-Theresa Renner, Ingrid Rosian-Schikuta, Investigators: Nika Berlic, Neill Booth, Valentina Prevolnik Rupel

*Internal reviewers:* Nadine Berndt, Taja Čokl, Juergen Hohmann, Esther Kraft, Cipriana Mihăiescu-Pinția, Matthias Schwenkgenks, Silvia Gabriela Scintee

*Traducere:* Marius Ciutan, Mihaela Gălăon

## Sumar

O comparație de teste ce au caracteristici tehnice identice, precizie similară și tipuri identice de consecințe nu pune probleme etice specifice. Când un sistem (regional) de sănătate a decis deja să pună în aplicare un screening al populației pentru cancerul colorectal, principalele aspecte etice sunt deja decise. Decizia de alegere a testului de screening pentru depistarea sângerării oculte în fecale este similară cu decizia de alegere a produsului de utilizat la testare în cazul în care există diferiți furnizori.

Variabilitatea ICERs în ECO5 arată că testele sunt într-adevăr foarte asemănătoare. În ceea ce privește utilizarea în screening nu se înregistrează o dominație a unuia dintre teste. Comparația indirectă a celor două teste variază însă considerabil. Majoritatea modelelor atribuie poziția dominantă testului FIT, dar unele sunt favorabile pentru gFOBt. Pentru a aborda aceste incertitudini este necesară o evaluare a informațiilor HTA cu aplicarea valorilor și experiențelor regionale. Se utilizează astfel cadrul obișnuit pentru deciziile din sistemul de sănătate respective. De asemenea, ar trebui luată în considerare problema costului de oportunitate dacă decizia are impact financiar asupra sistemului de sănătate.

## Introducere

Temele (întrebările) care se pun în analiza etică a unui program de screening au nevoie de o abordare specială. Există următoarele aspecte ce creează un cadru diferit de intervenții față de tratamentul obișnuit:

- Sistemul de sănătate recomandă intervenția. Ca atare, este o responsabilitate a sistemului de a furniza informațiile necesare pentru un consimțământ informat pentru participarea la screening. Trebuie puse la dispoziția populației cele mai bune dovezi și informații deschise privind incertitudinile posibile.
- Intervenția se adresează persoanelor asimptomatice, (indivizi "sănătoși"). În consecință, problemele siguranței, calității și reducerii riscurilor au prioritate. Aceste aspecte influențează abordarea echilibrului risc / beneficiu.
- Fiind o recomandare a sistemului de sănătate, calitatea furnizării serviciilor de screening trebuie să fie monitorizată, iar rezultatele trebuie evaluate. Este necesară publicarea rezultatelor, iar datele trebuie să fie disponibile.
- Utilizarea resurselor publice necesită ca acțiunea să fie legitimă și bazată pe evidente.

In literatura medicala nu se specifica care sa fie elementele de bază ale unui sistem de îngrijire a sănătății. Provocarea în HTA de bază este de a fi specific la nivel european si sa sublinieze întrebările și principiile abordate in organizarea sanatatii, astfel încât să poată fi aplicate la nivel local.

În cazul comparării utilizării testului fecal imunochimic(FIT) cu testul CRC cu guaiac (gFOBT), pentru detectarea de sângerarilor oculte în scaun (care se asociază cu leziuni colorectale) in cadrul screeningului pentru cancer colo-rectal sunt de interes *numai întrebările privitoare la eficacitatea si siguranta testului, în combinație cu consecințele economice*. Discutiile privind aceste aspecte sunt acoperite în domeniile corespunzătoare.

## Metodologie.

In general, analiza de literatura a urmarit identificarea tiparelor comune cu privire la aspecte precum:

- Modelul/sablonul pentru rapoartele naționale pilot pentru evaluarea costurilor și beneficiilor celor două tehnologii alternative FIT și gFOBT și, de asemenea, screening-ul neprogramat
- Revizia sistematică in literatura a modelelor disponibile și/sau evaluarea economica pentru screening-ul cancerului colorectal cu ajutorul FIT și gFOBT fara nici un program de screening
- Utilizarea resurselor: Costurile finanțării din fondurile publice de îngrijire a sanatatii platitorului (teste de screening, examinări suplimentare, de exemplu examene de laborator, colonoscopie si tratamente, administrarea și organizarea costurilor programului de screening) pentru FIT și gFOBT (în colaborare cu ORG)
- Costul pe caz detectat (mediu, marginal, incremental) = rezultat intermediar - opțional, nu este decis încă (relevant pentru a decide cât de des o încercare ar trebui să fie efectuată și care sunt costurile marginale pentru un "nou" caz detectat
- Costuri indirecte: nu se aplica pentru Core model (ar trebui stabilite ulterior)
- Acuratetea testului: de la SAF
- Analiza cost-eficacitate: Măsuri HRQoL (atât generice, cat și specifice contextului) (EFF și SAF pentru ajutor, propria cercetare a literaturii), ICER

## Elemente de evaluat

Urmatoarele elemente au fost evaluate in cadrul domeniului “Evaluarea economica si a costurilor” (ECO):

Resultate	Tema	Intrebarea de cercetare
ECO1	Utilizarea resurselor	Ce tipuri de resurse sunt utilizate pentru evaluarea FIT si gFOBT (identificarea resurselor utilizate)?
ECO2	Utilizarea resurselor	Ce cantitati de resurse sunt utilizate pentru evaluarea FIT si gFOBT (masurarea utilizarii resurselor)?
ECO3	Costuri unitare	Care sunt costurile unitare ale resurselor utilizate pentru evaluarea FIT si gFOBT?
ECO4	Rezultate	Care sunt efectele incrementale ale FIT fata de gFOBT,?
ECO5	Cost-eficienta	Care este raportul cost-eficienta incremental (FIT vs gFOBT)?
ECO6	Cost-eficienta	Care este orizontul de timp adecvat?
ECO7	Cost-eficienta	Care este metoda de analiza?

Costurile indirecte nu sunt luate în considerare deoarece studiul se desfășoară din perspectiva sistemului sau platitorilor serviciilor de sănătate; în plus, dacă se folosește QALY ca măsură a rezultatului, vor apărea discuții din partea comunității științifice; de asemenea, decidenții, responsabilii de implementarea screeningului sunt interesați în principal de costurile la nivelul întregului sistem de sănătate.

O revizuire sistematică a literaturii a fost efectuată cu ajutorul bazelor de date (Cochrane și PubMed) pentru a identifica studii care au la bază modele cost-eficiență ce compară FIT cu gFOBT. În urma "Anchetei de obținere a informațiilor despre utilizarea tehnologiilor în țările europene" nu au fost obținute informații suficiente despre costurile screeningului cu FIT și gFOBT și prin urmare rezultatele acestei anchete nu au fost incluse în analiză.

## Discuții

Limita generală a studiilor bazate pe modele de cost-eficiență este faptul că modelele reprezintă o simplificare a realității complexe. Această limită este în mod clar prezentă în analiza costurilor și în domeniul evaluării economice unde am inclus studii care utilizează modelarea pentru a estima costurile, efectele și cost-eficiența cancerului colorectal. De exemplu, multe studii de cost-eficiență pleacă de la premiza simplificată că toate cazurile de cancer colorectal se dezvoltă din adenome, deși acest lucru este puțin probabil să se producă {5}. O serie de compromisuri trebuie făcute, de exemplu, în ceea ce privește complexitatea și transparența. Multe dintre aceste modele au fost, într-o anumită măsură, validate sau calibrate, de exemplu, față de estimările eficacității în ceea ce privește incidența sau mortalitatea CCR din studii randomizate și alt tip de literatură. Cu toate acestea, deoarece nu există nici un mijloc general pentru a valida sau calibra modele în ceea ce privește estimările lor de cost sau cost-eficacitate, cititorii ar trebui să se concentreze pe potențialul lor validitate ținând cont de input-urile folosite, în măsura în care au fost documentate în mod transparent modelele și, dacă au fost efectuate analize de sensibilitate.

Aspectele relevante pentru numeroase domenii din cadrul acestui Core model includ sensibilitatea și specificitatea, rata de participare, vârsta populației care urmează să fie analizată, intervalul de screening, diferite limite ale FIT. În continuare, evidențiem câteva aspecte din literatură care au unele dintre cele mai puternice efecte asupra estimărilor de cost și cost-eficienței.

Trebuie remarcat faptul că revizuirea prezentată în acest domeniu este îngreunată de faptul că majoritatea studiilor compară mai multe modalități de screening (de exemplu, test ADN în fecale, sigmoidoscopia flexibilă, colonoscopia computer tomografică, endoscopia colonului cu videocapsulă {13-15, 18, 20, 22, 23, 25}) mai curând, decât doar FIT și FOBT. De asemenea, există o diferență notabilă între studiile nord-americane și cele europene. Unul dintre principalele moduri prin care studiile europene ar putea să difere semnificativ față de cele din SUA este reprezentat de nivelul scăzut al îngrijirilor de sănătate europene și costurile asistenței sociale. De exemplu, costul kiturilor de testare, procedurilor de diagnosticare și tratament, atât curativ cât și paliativ, pot fi toate considerabil mai mari în SUA. Rata de creștere a costurilor poate diferi între Europa și Statele Unite, multe studii neavând incluse constrângerile probabile ale costului cauzate de noile forme de chimioterapie {6}. Un alt aspect cultural-specific este modelul de aderare la protocoalele de screening, de exemplu, ratele de participare FOBT în Finlanda în timpul derulării unui program național de screening au fost mai mari de 71% {40}, în timp ce în Italia s-a înregistrat un procent al aderării în medie de 27%, ca parte a unui studiu clinic randomizat controlat {41}. Cele mai multe dintre studiile incluse în cadrul revizuirii nu iau în considerare faptul că aderarea, de exemplu, nivelul de participare la screening și protocoalele de post-screening pot să difere cantitativ {10-16,

18, 21-23, 25}, putând depinde de modalitățile respective de screening. Cu toate acestea, chiar și atunci când studiile nu își asumă aderența perfectă sunt raportate în analizele de caz estimări relativ favorabile de cost-eficiență {6}.

Având în vedere folosirea în multe studii a perspectivei plătitorului de îngrijiri de sănătate atunci când se analizează costurile, acestea în mod normal nu includ costurile care sunt suportate de către pacient sau costurile suportate în afara sistemului de îngrijiri de sănătate. Prin urmare, în studiile găsite, multe dintre costurile suportate de către persoanele fizice, care pot varia în funcție de modalitatea de screening folosită, nu au fost luate în considerare în mai multe modele {5}. O serie de perspective ale plătitorului de servicii de sănătate referitoare la costuri au fost întâlnite frecvent în studiile găsite. Aceasta ar putea fi, de asemenea, cu caracter informativ, dacă o perspectivă socială ar putea include (în cazul în care ar fi investigate), costurile care se încadrează atât în interiorul cât și în afara sistemului de îngrijiri de sănătate. Trebuie remarcat faptul că alegerea unui context restrâns, cum ar fi contextul unui plătitor de îngrijiri medicale, poate să afecteze atât capacitatea de a furniza informații, fie pe eficiență economică statică fie dinamică, cât și capacitatea estimărilor de cost-eficiență să fie utilă comparativ cu o analiză a altor tehnologii care folosesc un context diferit sau mai larg.

Încă există o lipsă de informații cu privire la sănătate-calitatea vieții, atât pentru participanții la screening cât și pentru indivizii care au fost supuși diagnosticului și/sau tratamentului. La scară mică, în urmă cu zece de ani, studiul sănătății legate de calitatea vieții în rândul pacienților cu cancer colorectal este utilizat pe scară largă în estimările găsite în literatura de specialitate a acestei revizii.

Alegerea între FIT și FOBT este complicată, atât FIT cât și gFOBT fiind adesea folosite ca denumiri generice pentru un număr de teste, pentru care sensibilitatea și specificitatea, de exemplu, variază. FOBT a avut variante denumite Hemocult<sup>®</sup>, Hemocult II și Hemocult SENSE și FIT a fost folosit cu praguri cantitative tip scazut-mediu-ridicat. Situația este complicată și mai mult de faptul că există diferite abordări de măsurare a sensibilității și specificității unui test de screening{33}.

Cu toate că a fost utilizată pe scară largă o rată de discount de 3%, atât pentru costuri cât și pentru beneficii {10, 13, 16-18, 21, 24, 25}, în multe dintre studiile analizate aici, rata discount-ului pentru costuri și/sau beneficii a fost unul dintre parametrii care au influențat cel mai mult rezultatele ICERs și, împreună cu intervalul de timp ales, trebuie acordată o atenție în ce privește aplicabilitatea valorilor utilizate în analiză{40}. Utilizarea aprofundată a analizei sensibilității privind modificările în ratele de discount este deosebit de oportună atunci când se utilizează un interval de timp cu durată prelungită.

De asemenea, trebuie amintit faptul că estimările asupra poverii costului total al inițierii și derulării unui program de screening se consideră de obicei a fi în afara scopului domeniului ECO (a se vedea, de exemplu, {30}). Modelul Core consideră că aceste costuri intră în domeniul Organizațional.

În lumina acestei revizii sistematice potențiala cercetare viitoare necesită:

- Studii bazate pe evaluări economice privind FIT comparativ cu gFOBT, screening versus screening oportunist, care să măsoare atât mortalitatea cât și morbiditatea (un astfel de studiu este în curs de desfășurare, în prezent, în Finlanda, și compară gFOBT cu lipsa unui screening)
- Analiza sensibilității, complet și transparent privind, de exemplu, modificările ratelor de discount și aderența/complianța.

## Bibliografie

1. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. 2010 [cited 2013 September]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Colon; E. Prevention and screening [cited 2013 05.06.]; Available from: <http://www.europacoln.com/preventionandscreening.php?Action=Preventionandscreening;>
3. Institute; NC. Tests to Detect Colorectal Cancer and Polyps 2013 [cited 2013 05.06.]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/colorectal-screening#r13>
4. (eds); SNPJvKL. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis - First Edition. 2013 [cited 2013 05.06.]; Available from: [http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en\\_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390](http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390)
5. Health Information and Quality Authority of Ireland. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland: Health Information and Quality Authority of Ireland (HIQA); 2009 2009-03-25.
6. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – An overview. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010;24(4):439-49.
7. Walker DG, Wilson RF, Sharma R, Bridges J, Niessen L, EB B. Best Practices for Conducting Economic Evaluations in Health Care: A Systematic Review of Quality Assessment Tools. : Rockville (MD); 2012.
8. Damian G. Walker, Renee F. Wilson, Ritu Sharma, John Bridges, Louis Niessen, Eric B. Bass, et al. Best Practices for Conducting Economic Evaluations in Health Care: A Systematic Review of Quality Assessment Tools. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center 2012.
9. Don Husereau, Michael Drummond, Stavros Petrou M, Chris Carswell, David Moher, Dan Greenberg, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. Value Health. 2013;15(2).
10. Ballegooijen v, Habbema, Boer, Zauber, Brown. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population; 2003.
11. Berchi, Guittet, Bouvier, Launvoy. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. Int J Technol Assess Health Care. 2010;26(1).
12. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. Health Econ. 2004 Mar;13(3):227-38.
13. Hassan, Benamouzig, Spada, Ponchon, Zullo, Saurin, et al. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. Endoscopy. 2011;43(9).
14. Heitman, Au, Hilsden, Manns. Fecal Immunochemical Testing in Colorectal Cancer Screening of Average Risk Individuals: Economic Evaluation. Ottawa; 2009.

15. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. PLoS Med. 2010;7(11):e1000370.
16. Heresbach D, Chauvin P, Grolier J, Josselin JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov;22(11):1372-9.
17. Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. Int J Technol Assess Health Care. 2010 Jan;26(1):40-7.
18. Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Apr;27(8):697-712.
19. Rossum v, Rijn v, Verbeek, Oijen v, Laheij, Fockens, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. Int J Cancer. 2011;128(8).
20. Sharp L, Tilson L, Whyte S, O'Ceilleachair A, Walsh C, Usher C, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. Br J Cancer. 2012 Feb 28;106(5):805-16.
21. Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, Charles DJ, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. Dis Colon Rectum. 2011 Jul;54(7):876-86.
22. Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, Zou D, Enns RA. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. CMAJ. 2010 Sep 7;182(12):1307-13.
23. Whyte S, Chilcott J, Halloran S. Reappraisal of the options for colorectal cancer screening in England. Colorectal Dis. 2012 Sep;14(9):e547-61.
24. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. J Natl Cancer Inst. 2011 Dec 7;103(23):1741-51.
25. Zauber AG. Cost-effectiveness of colonoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2010 Oct;20(4):751-70.
26. Haug U, Knudsen AB, Kuntz KM. How should individuals with a false-positive fecal occult blood test for colorectal cancer be managed? A decision analysis. Int J Cancer. 2012 Nov 1;131(9):2094-102.
27. Labianca R, Beretta GD, Mosconi S, Milesi L, Pessi MA. Colorectal cancer: screening. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 2:ii127-32.
28. Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Fagnani F, Bonithon-Kopp C, Faivre J. A simulation model for evaluating the medical and economic outcomes of screening strategies for colorectal cancer. Eur J Cancer Prev. 2003 Feb;12(1):77-84.
29. Robinson MHE, Marks CG, Farrands PA, Whynes DK, Bostock K, Hardcastle JD. Is an immunological faecal occult blood test better than Haemoccult? A cost-benefit study. European Journal of Surgical Oncology. 1995;21.
30. Sharp, Tilson, Whyte, O'Ceilleachair, Walsh, Usher, et al. Using resource modelling to inform decision making and service planning: the case of colorectal cancer screening in Ireland. BMC Health Service Research. 2013;March 19(13).
31. Castiglione, Zappa, Grazzini, Sani, Mazzotta, Mantelli, et al. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. Journal of Medical Screening. 1997;4(3).
32. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of Screening for Colorectal Cancer in the General Population. Journal of the American Medical Association. 2000;284(15).



33. Gyrd-Hansen D. Fecal Occult-Blood Tests - A cost-effectiveness Analysis. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 1998;14(2).
34. Ladabaum U, Song K. Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. Gastroenterology. 2005 Oct;129(4):1151-62.
35. Pignone MP, Flitcroft KL, Howard K, Trevena LJ, Salkeld GP. Costs and cost-effectiveness of full implementation of a biennial faecal occult blood test screening program for bowel cancer in Australia. MJA. 2011;194(4).
36. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of Colonoscopy in Screening for Colorectal Cancer. Annals of Internal Medicine. 2000;133(8).
37. Whynes DK. Cost-effectiveness of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results of the Nottingham trial. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 1998;32.
38. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? . Health Economics. 2010;19(3).
39. Connor R, Chu K, Smart C. Stage-shift cancer screening model. Journal of Clinical Epidemiology. 1989;42(11).
40. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. Bmj. 2008;337:a2261.
41. Lisi D, Hassan C, Crespi M, Group AS. Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: an Italian, multicentre, randomized population study. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2010 May;42(5):371-6.

# ASPECTE SOCIALE

*Autori:* Alessandra Lo Scalzo, Ingrid Wilbacher  
*Analisti Interni:* Pernilla Östlund, Claudia Santos

*Traducere și adaptare:* Vasilica Constantinescu, Silvia Florescu

## SUMAR

Domeniul social se ocupa cu impactul pe care il pot avea cele două teste asupra pacientilor. Pacientul este considerat atât "individ particular" cu propria lui\ei psihologie, emotie, perceptii, aptitudini si capacități, cât si ca "subiect social", o persoană care face parte dintr-o comunitate si\sau un grup – caracterizate de exemplu prin localizarea geografică, religie, etnie, statut socio-economic, vârstă, sex etc. - cu care el / ea împărtășeste valori, credințe, experiente si cultură.

Cele două sinteze sistematice, ambele publicate în 2012 (Vart et al. 2012, Hassan et al. 2012) au constatat că rata globală de participare / rata de fidelizare rezultata din meta-analiza este semnificativ mai mare cu FIT decât cu g-FOBT. Toate celelalte asocieri socio-economice, indiferent de sex si motive, pentru o mai bună complianța trebuie să fie investigate mai bine. Contextul socio-cultural variabil pare să afecteze complianța, dar ar trebui să fie efectuate studii nationale transversale comparativ cu cele locale.

Din punct de vedere individual bariere în calea complianței pot fi un inconvenient al procesului si acestea sunt: jena, repulsia pentru manipularea unui scaun, disconfort produs de o procedura de testare, risc perceput de a dezvolta un cancer, frica de diagnostic, dar si o lipsă individuala de înțelegere si o nevoie de informare / comunicare date de furnizorii de servicii medicale cu privire la tehnologie.

Un statut specific economic, vârsta, etnia etc. pot fi, de asemenea, independente variabile pentru complianța cu un test sau altul, acesta sugerând căi diferite de screening pentru diferite grupuri sau / si diferite programe educationale locale. Modele de aderare in functie de vârstă sau sex, sau ambele, etnie sau statut socio-economic, au fost raportate în mai multe programe care au folosit aceste teste (Vernon S. W, și colab., 1997).

Variabilele sociale, culturale si psihologice ar putea afecta satisfactia in legatura cu acceptarea gFOBT si FIT , respectiv respectarea testelor si procedurilor lor (absorbție, utilizare, întoarcere). Este important să se ia în considerare aceste aspecte la proiectarea unui program de screening ,deoarece o complianța mare sau mică într-o primă rundă de screening a populatiei poate afecta participarea generală la program si, de asemenea, eficacitatea programului de screening. În acest context, dorinta persoanelor de a efectua testul de screening are importantă egala cu precizia de diagnostic a testului, pentru că fără participare nu este posibilă detectarea (Hassan et al. 2012).

## Rezultate

**Rezultatele** domeniului SOC fac referire la urmatoarele aspect:

- Complianța la teste (FIT, gFOBT)
- Anxietate si orice efecte psihologice ale utilizării unui test sau altul
- Informare, consiliere, comunicare (calitatea) de utilizare a testelor
- Satisfactia

- Calitatea vietii
- Acces la capital financiar

## ELEMENTE EVALUATE

	Subiect	Problema
H0001	Zone majore de viata	Ce areal social influenteaza folosirea tehnologiei?
H0002	Zone majore de viata	Care sunt alte persoane importante care pot fi afectate, în plus față de indivizii care folosesc tehnologia?
H0007	Comunicare	Care este nivelul de cunoaștere și înțelegere a tehnologiei la pacienți și cetățeni?
H0008	Comunicare	Cum percep pacienții și cetățenii informațiile pe care le primesc sau le solicita despre tehnologie?
H0009	Comunicare	Ce influenteaza decizia pacientilor sau cetățenilor de a utiliza tehnologia?
H0012	Individual	Există factori care ar putea împiedica participarea unui grup sau persoane?
H0006	Individual	Cum reacționeaza pacienții, cetățenii și celelalte persoane importante pentru ei cand folosesc tehnologia și cum acționează tehnologia asupra lor?
H0013	Comunicare	Care sunt obstacolele sociale sau perspectivele în comunicarea despre tehnologie?

Urmatoarele aspect nu au fost considerate relevante pentru tehnologiile investigate:

H0003	Zone majore de viata	Ce fel de sprijin și resurse sunt necesare pentru pacient sau cetățean cand este introdusă tehnologia?
H0004	Zone majore de viata	Ce fel de schimbări poate genera utilizarea tehnologiei în rolul individului în domeniile de viață majore?
H0005	Individual	Ce fel de schimbări fizice și psihologice aduc aplicarea și utilizarea tehnologiei și ce fel de schimbări așteaptă pacienții sau cetățenii?
H0010	Zone majore de viata	Ce fel de sprijin social și resurse sunt necesare pentru furnizori cand este introdusa tehnologia?
H0011	Comunicare	Ce tipuri de reacții și consecințe poate cauza introducerea tehnologiei la nivel societal global?

### Studiile au inclus

Au fost incluse 11 articole (Birkenfeld et al. 2011, Cole et al. 2003, Federici et al. 2005, Hassan et al. 2012, Hawley și colab. 2008, Hol 2010a și 2010b Hol, Hughes et al. 2005, Levi et al. 2011 , van Rossum colab. 2010, Vart colab. 2012) în analiza domeniului social. Nouă (9) studii primare (8 SCR si un studiu observational prospectiv) și 2 recenzii sistematice (Hassan et al. 2012, Vart 2012).Lista completă a tuturor studiilor incluse și extragerea caracteristicilor lor pot fi găsite în Anexa 3.

Au fost incluse studii sociale calitative. Cele două studii publicate în 2010 de Hol se referă la studiul aceleiași populații, dar descrie rezultate diferite pe "linie de cercetare" făcută pe aceeași cohortă. Ambele au fost incluse pentru ca au oferit dovezi pentru diferite carduri de rezultat (conformare și factori socio-economici care o afectează).

Cele două studii israeliene publicate în 2011 (Birkenfeld et al. Și Levi et al) se bazează pe aceeași populație, ca mai sus, dar Birkenfeld et al. vizează verificarea ideii dacă statutul socio-economic are impact asupra conformității, în același studiu pe populația descrisă în articolul lui Levi et al.). Am inclus atât Hol cât și Levi și Birkenfeld deoarece, deși se bazează pe aceeași populație, au raportat rezultate diferite pe considerente sociale incluse în obiectivul nostru.

## Discutii

Cele două sinteze sistematice, ambele publicate în 2012 (Vart et al. 2012, și Hassan et al. 2012) au constatat că rata globală de participare / rata de aderență rezultate din meta-analize este semnificativ mai mare cu FIT decât cu g-FOBT. Meta analiza Hassan și colab. include alte două studii (Cole și colab 2003 și Hughes et al. 2005), acest lucru putându-se datora diferitelor strategii de căutare, dar acest fapt nu schimbă rezultatul final.

Autorii ambelor studii subliniază că heterogenitatea inter-studiu în meta-analize este mai mare, dar este legată doar de un singur studiu inclus, Levi et al (2011). Excluderea lui Levi et al., a rezultat o reducere de la 96% la 0% (Hassan et al.2012). Rezultatul studiului pe populația israeliana arată că variabile precum contextul socio-cultural și / sau geografic ar putea afecta complianța.

Motivele pentru care rata de complianța la testul FIT o depășește pe cea la testul gFOBT (sau invers, în cazul studiilor din Israel) trebuie să fie mai bine investigate prin studii calitative și cantitative care să confirme orice ipoteză interpretativă. Pentru moment, tot ce am găsit în literatura de specialitate sunt opinii conjuncturale și ale autorilor. Variabilele socio-demografice și de etnie par să aibă un rol în afectarea complianței la un test sau altul, dar mai multă cercetare pare necesară pentru a confirma acest lucru.

În unele cazuri, cum ar fi statutul socio-economic, rezultatele studiilor sunt contradictorii. În cadrul studiului australian al lui Cole et al., situația socio-economică nu a arătat a fi un factor de confuzie, în timp ce la Birkenfeld a fost verificată această asocieră.

De asemenea, este nevoie de mai multe dovezi pentru a evalua importanța vârstei deoarece studiile au rezultate inconsistente, atât în termen de complianța globală a screening ului cât și în ceea ce privește complianța defalcata pe grupe de vârstă atunci când se compară FIT și gFOBT.

Pe de altă parte, în ceea ce privește sexul, rezultatele aproape tuturor studiilor care s-au axat pe această variabilă (Hughes, 2005; Hol, van Leerdam ME 201, Birkenfeld 2011) au arătat că sexul feminin a fost un predictor independent de creșterea participării / complianței în ambele grupuri.

Studiul lui Hughes et al. 2005, care se refera la "intenția de a participa" (scenarii), pare să arate diferențe între preferințele diferitelor etnii, în ceea ce privește FIT comparativ cu gFOBT și cu alte metode de screening CRC, dar totuși aceasta asociere are nevoie de dovezi mai multe.

## Bibliografie

- Birkenfeld, S., et al. (2011). "Factors affecting compliance in faecal occult blood testing: a cluster randomized study of the faecal immunochemical test versus the guaiac faecal occult test." *J Med Screen* 18(3): 135-141.
- Cole, S. R., et al. (2003). "A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer." *J Med Screen* 10(3): 117-122.
- Federici, A., et al. (2005). "The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial." *J Med Screen* 12(2): 83-88.
- Hassan, C., et al. (2012). "Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test." *Aliment Pharmacol Ther* 36(10): 929-940.
- Hawley, S. T., et al. (2008). "Preferences for colorectal cancer screening among racially/ethnically diverse primary care patients." *Med Care* 46(9 Suppl 1): S10-16.
- Hol, L., et al. (2010). "Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy." *Eur J Cancer* 46(11): 2059-2066.
- Hol, L., et al. (2010). "Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy." *Gut* 59(1): 62-68.
- Hughes, K., et al. (2005). "Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community." *Aust N Z J Public Health* 29(4): 358-364.
- Levi, Z., et al. (2011). "A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study." *Int J Cancer* 128(10): 2415-244.
- Vernon, S.W. Participation in Colorectal Cancer Screening: a review, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 19, 1997.



# ASPECTE ETICE

*Autor:* Gottfried Endel

*Evaluatori interni:* Roberta Minacori, Frida Mowafi, Pietro Refolo, Dario Sacchini, Pernilla Östlund

Traducere: Carmen Angheluta

## Sumar

O comparație de teste cu caracteristici de testare identice, precizie similară și tipuri identice de consecințe nu pune probleme etice specifice. Când un sistem (regional) de sănătate a decis deja să pună în aplicare un screening al populației pentru cancerul colorectal, principalele aspecte etice sunt deja decise. Decizia de alegere a testului de screening pentru depistarea sângerării oculte în fecale este similară cu decizia de alegere a produsului de utilizat la testare în cazul în care există diferiți furnizori.

Variabilitatea ICERs în ECO5 arată că testele sunt într-adevăr foarte asemănătoare. În ceea ce privește utilizarea în screening nu se înregistrează o dominație a unuia dintre teste. Comparația indirectă a celor două teste variază însă considerabil. Majoritatea modelelor atribuie poziția dominantă testului FIT, dar unele sunt favorabile pentru gFOBt. Pentru a aborda aceste incertitudini este necesară o evaluare a informațiilor HTA cu aplicarea valorilor și experiențelor regionale. Se utilizează astfel cadrul obișnuit pentru deciziile din sistemul de sănătate respective. De asemenea, ar trebui luată în considerare problema costului de oportunitate dacă decizia are impact financiar asupra sistemului de sănătate.

## Introducere

Temele (întrebările) care se pun în analiza etică a unui program de screening au nevoie de o abordare specială. Există următoarele aspecte ce creează un cadru diferit de intervenții față de tratamentul obișnuit:

- Sistemul de sănătate recomandă intervenția. Ca atare, este o responsabilitate a sistemului de a furniza informațiile necesare pentru un consimțământ informat pentru participarea la screening. Trebuie puse la dispoziția populației cele mai bune dovezi și informații deschise privind incertitudinile posibile.
- Intervenția se adresează persoanelor asimptomatice, (indivizi "sănătoși"). În consecință, problemele siguranței, calității și reducerii riscurilor au prioritate. Aceste aspecte influențează abordarea echilibrului risc / beneficiu.
- Fiind o recomandare a sistemului de sănătate, calitatea furnizării serviciilor de screening trebuie să fie monitorizată, iar rezultatele trebuie evaluate. Este necesară publicarea rezultatelor, iar datele trebuie să fie disponibile.
- Utilizarea resurselor publice necesită ca acțiunea să fie legitimă și bazată pe evidente.

În literatura medicală nu se specifică care să fie elementele de bază ale unui sistem de îngrijire a sănătății. Provocarea în HTA de bază este de a fi specific la nivel european și să sublinieze întrebările și principiile abordate în organizarea sănătății, astfel încât să poată fi aplicate la nivel local.

În cazul comparării utilizării testului fecal imunochimic (FIT) cu testul CRC cu guaiac (gFOBT), pentru detectarea de sângerări oculte în scaun (care se asociază cu leziuni coloretale) în cadrul screeningului pentru cancer colo-rectal sunt de interes *numai întrebările privitoare la eficacitatea și siguranța a testului, în combinație cu consecințele economice*. Discuțiile privind aceste aspecte sunt acoperite în domeniile corespunzătoare.

## Metodologie

### Elemente de evaluat

	Tema	Problema	Relevanța	Întrebarea de cercetare sau motivul irelevanței
F0001	Întrebări principale privind aspectele etice legate de tehnologie	Este tehnologia un mod nou, inovativ de îngrijire, aduce valoare adăugată sau modificarea unui mod standard de îngrijire sau o înlocuire a unui standard ?	Da	Este tehnologia un mod nou, inovativ de îngrijire, aduce valoare adăugată sau modificarea unui mod standard de îngrijire sau o înlocuire a unui standard ?
F0006	Autonomie	Tehnologia implică provocări / risc special pentru care pacientul / persoana trebuie să fie informat?	Da	Tehnologia implică provocări / risc special pentru care pacientul / persoana trebuie să fie informat?
F0010	Beneficii / daune (riscuri)	Care sunt beneficiile și daunele (vătămările) pentru pacienți, care este echilibrul dintre beneficiile și daune la punerea în aplicare și atunci când nu se pune în aplicare tehnologia ? Cine va echilibra riscurile și beneficiile în practică și în ce mod?	Da	Care sunt beneficiile și daunele (vătămările) pentru pacienți, care este echilibrul dintre beneficiile și daune la punerea în aplicare și atunci când nu se pune în aplicare tehnologia ? Cine va echilibra riscurile și beneficiile în practică și în ce mod?
F0012	Justiție și echitate	Care sunt consecințele aplicării / nonaplicării tehnologiei din pdv echității în sistemul de	da	Care sunt consecințele aplicării / nonaplicării tehnologiei din pdv echității în sistemul de



		sănătate? Sunt principii de echitate, justețe și solidaritate respectate?		sănătate? Sunt principii de echitate, justețe și solidaritate respectate?
F0013	Justitie si echitate	Cum se prezinta tehnologia in comparatie alte tehnologii din sistemul de sanatate in privinta problemelor etice similare pe care le ridica ?	Da	Cum se prezinta tehnologia in comparatie alte tehnologii din sistemul de sanatate in privinta problemelor etice similare pe care le ridica ?
F0017	Intrebari despre eficacitate si acuratete	Care sunt punctele le finale adecvate pentru pentru evaluare și cum ar trebui să fie investigate ?	Da	Care sunt punctele le finale adecvate pentru pentru evaluare și cum ar trebui să fie investigate ?
F0018	Intrebari despre eficacitate si acuratete	Sunt decise măsurile de acuratete si sunt echilibrate intr-un mod transparent și acceptabil?	Da	Sunt decise măsurile de acuratete si sunt echilibrate intr-un mod transparent și acceptabil?
F0002	Principalele intrebari despre aspectele etice ale tehnologiei	Poate tehnologia fi o provocare pentru convingerile sau credințele unor grupuri religioase , culturale sau morale sau poate modifica aranjamentele sociale actuale ?	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0003	Principalele intrebari despre aspectele etice ale tehnologiei	C are pot fi consecințele ascunse sau neintenționate ale tehnologiei și aplicațiilor STI pentru diferite părți interesate	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0004	Autonomie	Implementarea tehnologiei afecteaza autonomia pacientului	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0005	Autonomia	Este utilizata tehnologia pentru persoane / pacienti vulnerabili	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0007	Autonomia	Implementarea tehnologiei schimba sau provoaca valorile	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist.

		profesionale, etice si traditionale		Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0008	Demnitatea umana	Implementarea tehnologiei afecteaza demnitatea umana	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0009	Integritatea umana	Implementarea tehnologiei afecteaza demnitatea umana	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0011	Beneficii / daune (riscuri)	Poate tehnologia afecta alte părți interesate ? Care sunt beneficiile potențiale si daunele pentru alte părți interesate;care este echilibrul dintre ele? Cine va echilibra riscurile și beneficiile?	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0014	Drepturi	Implementarea tehnologiei afecteaza realizarea drepturilor de baza ale omului	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste
F0016	Legislatie	Sunt reglementarile / legislatia de utilizare a tehnologiei echitabila si adecvata	Nu	Acest lucru ar fi relevant numai intre screening-ul organizat și cel oportunist. Dar, nu se pune problema intre cele două teste

## Metodologie

Aria de aplicare a proiectului se aplică în acest domeniu. Dimensiunea etică a întrebărilor deja reglementate în alte domenii, adaugă doar extensii minore la constatările de acolo.

### Surse de informare

Discuția privind problemele etice se bazează pe rezultatele altor domenii și abordează într-o analiză coerență (CA), conform recomandărilor metodologice, aspecte care au fost deja reglementate, dar nu examinate cu privire la aspectele etice inclus. Această abordare metodologică aleasă pentru a minimiza suprapunerea ia în considerare potențialul de diferențe regionale în valori și opinii, cu privire la diferențe marginale în cadrul programelor în curs de desfășurare.

A fost realizata o cautare de literatură privind chestiuni etice pentru compararea aceste două teste sau compararea a două teste similare, în general. Căutarea în sholar PubMed și Google nu a identificat nici o literatură ce abordeaza aceste probleme. Au fost identificate articole pe probleme etice pentru întrebările:

- screening-ul versus nici de screening
- screening-ul cu teste de foarte diferite riscuri pentru pacienți (FOBT versus colonoscopie)
- screeningul populației organizat versus nici un screening-ul sau screening oportunist

De asemenea, un cadru pentru probleme etice în domeniul sănătății publice se refera la întrebări obișnuite de screening, dar nu a extinde îndrumarea metodologică cuprinzătoare pentru modelul de bază.

### **Instrumente sau criterii de evaluare a calitatii**

Cum obiectivul de baza la nivelul HTA este de a defini cadrul pentru analiza etică, vor fi definite doar criteriile de aplicare a acestui cadru.

Evaluarea calității decât se poate realiza prin utilizarea acestor criterii. Răspunsul specific (la întrebările elementului carduri?) trebuie să fie găsit prin colectarea informațiilor locale.

Așa cum am menționat ca a fost ales metoda CA. Ideea principală a CA este de a reflecta asupra coerenței argumentării etice sau teoriei mai largi la diferite niveluri, fără a specifica ce fapte, argumente sau principii sunt relevante. Este o abordare procedurală, pragmatică, adică descrie o procedură de abordare a problemelor morale, fără pretenții de a furniza răspunsuri directe pe "bine sau rău". Aceasta susține adaptarea regionala, concentrându-se la valoarea dată de criterii speciale în contextul specific unui anumit sistem de sănătate.

Criteriile de luat în considerare din domeniul eficacității sunt:

- Test ( FIT și gFOBT ) sensibilitate pentru adenoame
- Test ( FIT și gFOBT ) sensibilitate pentru cancer
- Test ( FIT și gFOBT ) specificitate pentru adenoame
- Test ( FIT și gFOBT ) specificitate pentru cancer
- incidență adenom ( ratele de detectare )
- incidenței cancerului rectal ( ratele de detectare )
- incidenței cancerului de colon ( ratele de detectare )
- incidență CRC ( ratele de detectare )
- distribuția pe stadii a cancerelor depistate
- mortalitatea specifică cancer rectal
- mortalitatea specifică CRC
- Mortalitatea generala
- ani de viață salvată

Criteriile de luat în considerare ce provin din domeniul siguranței sunt :

- Vătămare / ranire prin la colonoscopie
- Afectare psihologica

Criteriile de luat în considerare provin din domeniul economic sunt :

- eficiența costurilor
- ICER
- LYG
- QUALY

### **Analiză și sinteză**

Sursele principale de analiză etică sunt rezultatele din celelalte domenii. Așa cum se arată în sondajul EUnetHTA privind utilizarea actuală a tehnologiilor, CRC sunt utilizate pentru programe de screening pe scara largă în Europa, în prezent în desfășurare și nu se va o sinteza

privind diferite condițiile și cadre regionale diferite. Aspectele izolate pot - dacă este cazul - să sprijine adaptarea locală a evaluării .

## **Discutii**

Compararea a două teste pentru a detecta de sangerari oculte în fecale nu pune probleme de ordin etic. Principalele probleme legate de screening apar în domeniul autonomiei individului; aceasta problema ar trebui abordată la informații obiective; evaluarea beneficiilor și daunelor se face în domeniile FEP și SAF și justetea - aceasta se adresează în mare parte în domeniul ECO.

Deoarece caracteristicile testelor, consecințele acestora și conținutul informațional în screeningul populației sunt identice, considerente etice pentru diferențele marginale nu sunt necesare. Informațiile documentate în celelalte domenii sunt suficiente pentru a susține un proces de evaluare la nivel regional. Având aceste informații HTA la îndemână se poate face evaluarea ce utilizează cadrul valorilor regionale, într-un sistem specific de asistență medicală, se pot aborda și incertitudinile, dar acestea pot totuși să rămână.