

UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**LITIAZA BILIARĂ – FACTOR DE RISC PENTRU CANCERUL COLO-
RECTAL**

**Conducător de doctorat:
Prof. Dr. Mircea Cazacu**

**Doctorand:
Dr. Fabian Ovidiu-Vasile**

2012

A. Cuvinte cheie: litiază biliară, colecistectomie, cancer colorectal, acizi biliari

B. Cuprins:

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Factorii de risc ai cancerului colorectal

- 1.1. Factorii genetici și moleculari
- 1.2. Factorii de origine alimentară
- 1.3. Sindromul metabolic
- 1.4. Antiinflamatoarele nesteroidiene
- 1.5. Tratamentele hormonale
- 1.6. Obezitatea
- 1.7. Activitatea fizică
- 1.8. Fumatul
- 1.9. Bolile inflamatorii cronice ale intestinului
- 1.10. Iradierea
- 1.11. Ureterosigmoidostomia
- 1.12. Acromegalia
- 1.13. Antecedentele familiale și personale
- 1.14. Polipii colici
- 1.15. Acizii biliari
- 1.16. Litiaza biliară. Colecistectomia

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza

2. Metodologia generală

3. Observații privind asocierea dintre litiaza biliară și/sau colecistectomie și cancerul colorectal

- 3.1. Introducere
- 3.2. Ipoteza
- 3.3. Material și metode
- 3.4. Rezultate
- 3.5. Discuții

3.6. Concluzii

4. Observații privind asocierea dintre litiaza biliară/colecistectomie și adenoamele colice

4.1. Introducere

4.2. Ipoteza

4.3. Material și metode

4.4. Rezultate

4.5. Discuții

4.6. Concluzii

5. Riscul întârzierii diagnosticului la pacienții cu cancer colorectal asociat litiazei biliare

5.1. Introducere

5.2. Ipoteza

5.3. Material și metode

5.4. Rezultate

5.5. Discuții

5.6. Concluzii

5.7. Observație

6. Concluzii generale

7. Originalitatea și contribuțiile tezei

REFERINȚE

C. Introducere:

Rolul litiazei biliare și al colecistectomiei în apariția cancerului colo-rectal este în dezbatere de peste 30 de ani. Dificultatea studiilor asupra acestui subiect vine de la necesitatea investigării unui număr mare de pacienți pe o perioadă lungă de timp. Cel mai probabil mecanism prin care litiaza biliară și colecistectomia contribuie la carcinogeneza colo-rectală este creșterea expunerii mucoasei colonului la acizi biliari secundari datorată fie compoziției bilei litogene, fie tulburărilor de evacuare a bilei la pacienții litiazici și la cei colecistectomizați.

Apariția cancerului colorectal implică o serie de mutații genetice care determină hiperproliferarea celulară (cu apariția consecutivă a adenoamelor colice) și transformarea adenoamelor în adenoame displazice și în carcinoame. Dacă litiaza biliară și colecistectomia influențează carcinogeneza colorectală, atunci ele intervin în această secvența patogenetică hiperproliferare-adenom-carcinom. Este deci de așteptat să existe o asociere fie între litiază/colecistectomie și prezența adenoamelor colice (dacă acizii biliari secundari stimulează predominant hiperproliferarea celulară), fie între litiază/colecistectomie și proporția adenoamelor displazice (dacă acizii biliari stimulează predominant acumularea modificărilor displazice). În practica clinică se întâlnesc din păcate situații în care pacienți care se prezintă cu un cancer colorectal au fost recent tratați chirurgical pentru litiază biliară. Asocierea între litiaza biliară și cancerul colorectal (chiar și întâmplătoare!) ar putea conduce – dacă este asociată cu erori de

investigare sau de raționament clinic – la întârzieri ale diagnosticului tumorii maligne colice.

D. Observații privind asocierea dintre litiaza biliară și colecistectomie și cancerul colorectal:

Material și metode

Pentru evaluarea asocierii dintre litiaza biliară / colecistectomie și cancerul colorectal am efectuat un studiu retrospectiv asupra pacienților tratați pentru diferite tipuri de cancer într-o perioadă de 15 ani (1995 – 2010). Au fost incluși 1696 pacienți care au fost grupați pe tipuri de cancere: colon și rect (1072), stomac (404), pancreas și ampulom Vaterian (119), colecist (11) și rinichi (70). Pentru fiecare pacient s-au urmărit sexul, vârsta, diagnosticul principal, existența sau absența litiazei biliare, colecistectomia anterioară. La pacienții tratați pentru cancere colorectale s-au urmărit localizarea tumorii, stadiul tumorii.

Proporția litiazei biliare și a colecistectomiei în cadrul celor 5 grupuri de neoplazii a fost notată, apoi s-au comparat proporțiile între grupuri; pentru evaluarea comparației s-a folosit testul χ^2 . În mod similar s-a urmărit proporția litiazei biliare și colecistectomiei în cadrul categoriilor topografice de tumori colorectale; proporțiile au fost comparate între ele (toate localizările luate câte 2) folosind testul χ^2 . Pragul de semnificație considerat semnificativ a fost 0,05.

Rezultate

La pacienții cu cancer colorectal litiaza biliară / colecistectomia / litiaza + colecistectomia au fost mai frecvente decât la pacienții cu cancer gastric (8,8%-3%, p=0,002 / 10,8%-8,2%, p=0,06 / 19,6%-11,2%, p=0,001), cancer renal (8,8%-2,2%, p=0,04 / 10,8%-5,6%, p=0,11 / 19,6%-7,8%, p=0,007), cancer pancreatic (8,8%-10,1%, p=0,88 / 10,8%-1,7%, p=0,01 / 19,6%-11,8%, p=0,03). Cancerul colecistului fost însă semnificativ mai frecvent asociat cu litiaza biliară decât cancerul colorectal (100%-8,8%, p=0,001).

Compararea la pacienții cu cancer colo-rectal a frecvenței litiazei biliare / colecistectomiei / litiazei + colecistectomiei în funcție de localizarea tumorii colice a arătat diferențe nesemnificative când s-au comparat segmente colice adiacente (ascendant - transvers, transvers - descendent etc; p=0,06-0,76); diferențele au fost însă importante când s-au comparat segmente colice îndepărtate (ascendent - rect 10,8%-5,2%, p=0,006 / 12,6%-5,2%, p=0,001 / 23,4%-10,4%; p=0,001; transvers - rect 10,7%-5,2%, p=0,12 / 28,6%-5,2%, p=0,001 / 39,3%-10,4%; p=0,001; descendent - rect 14,1%-5,2%, p=0,001 / 17,2%-5,2%, p=0,001 / 31,3%-10,4%; p=0,001). Litiaza biliară / colecistectomia / litiaza + colecistectomia sunt semnificativ mai frecvente la pacienții cu tumori ale colonului drept decât la pacienții cu tumori ale colonului stâng (10,8%-8,3%, p=0,14 / 14,3%-9%, p=0,01 / 25,1%-17,3%, p=0,01).

Compararea mediei vârstei pacienților cu cancer colo-rectal având litiază biliară asociată cu media pacienților fără litiază sau colecistectomie arată o diferență mică (2,8 ani) dar semnificativă (p=0,02). Nu există diferențe între cele două sexe (raportul bărbați-femei pentru litiază / colecistectomie / fără LB sau colecistectomie este 39,4%-60,6% / 40,5%-59,5% / 49,4%-50,6%, p=0,06-0,86). Nu există o legătură între litiaza biliară/colecistectomie și stadiul tumorii la momentul diagnosticului (p=0,16) și nici între litiază/colecistectomie și gradul de diferențiere a carcinomului (p=0,96).

Concluzii

Litiază biliară este în mod semnificativ mai frecvent asociată cu cancerul colorectal decât cu alte cancere extradigestive și digestive; doar în cazul neoplasmului colecistului există o legătură mai puternică decât în cazul cancerului colic. Colecistectomia este semnificativ mai des întâlnită în antecedentele bolnavilor cu cancer colic decât în antecedentele bolnavilor cu alte cancere. Asocierea colecistectomiei cu cancerul colic pare chiar mai importantă decât asocierea cu litiază biliară. Aceasta pledează pentru ideea că după colecistectomie se modifică expunerea mucoasei colice la acizii biliari datorită eliminării continue a bilei în duoden; la unii pacienți cu litiază biliară se produce un fenomen asemănător („colecistectomia funcțională”) prin defuncționalizarea veziculei biliare ca rezervor interprandial al bilei.

Colecistectomia și litiază biliară par să influențeze procesul de dezvoltare tumorală în special la nivelul colonului proximal. Aceasta s-ar putea explica prin expunerea colonului ascendent și transvers la o cantitate și o concentrație mai mare de acizi biliari, prin metabolizarea bacteriană a acizilor biliari la nivelul colonului drept sau prin predominanța dezvoltării tumorilor colonului drept pe calea instabilității microsatelitare.

E. Observații privind asocierea dintre litiază biliară/colecistectomie și adenoamele colice

Material și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv pe baza rezultatelor colonoscoپیilor, examenelor anatomo-patologice, ecografiilor efectuate la pacienții tratați în Spitalul CFR într-un interval de 6 ani. Dintre pacienții la care s-au efectuat colonoscoپیi s-au identificat pacienții la care s-au găsit polipi ai colonului biopsiați sau rezecați. Rezultatele examenului anatomo-patologic au fost căutate în baza de date a laboratorului de anatomie patologică. Foile de observație au fost consultate pentru studierea antecedentelor pacienților și a rezultatului ecografiei abdominale. Pe baza examenului anatomo-patologic au fost selectați pacienții cu adenoame tubulare, tubulo-viloase și viloase (toate gradele de displazie); nu au fost luați în evidență pacienții cu alte tipuri de polipi. Displazia polipilor a fost apreciată conform clasificării Viena; pentru pacienții cu mai mulți polipi s-a luat în considerare gradul cel mai avansat de displazie. Pacienții selectați au fost grupați pe mai multe criterii: sex, vârstă, prezența adenoamelor la colonoscopie, litiază biliară, colecistectomia sau fără LB/colecistectomie, tipul histologic al adenoamelor, gradul displaziei, localizarea adenoamelor. Aceste criterii au fost combinate rezultând mai multe subgrupuri. Aceste subgrupuri au fost comparate între ele pentru a surprinde eventuale asocieri între LB/colecistectomie și frecvența adenoamelor, tipul și gradul de displazie al adenoamelor, localizarea.

Rezultate

Din 1394 pacienți studiați, 881 au fost fără adenoame colice, iar la 513 s-au găsit și biopsiat (rezecat) adenoame colice la colonoscopie. Am constatat diferențe nesemnificative între proporția litiazei biliare sau colecistectomiei la pacienții cu, respectiv fără adenoame colice (pentru pacienții litiazici / colecistectomizați / fără litiază sau colecistectomie raportul cu-fără adenoame a fost 9%-7,8%, $p=0,39$ / 11,3%-9,5%, $p=0,25$ / 79,7%-82,6%, $p=0,17$). Tot nesemnificative au fost și diferențele dintre proporția adenoamelor viloase și tubuloviloase, respectiv tubulare la pacienții litiazici /

colecistectomizați / fără litiază sau colecistectomie atât global (p: 0,56-0,56-0,44), cât și în urma stratificării pe grupe de vârstă: sub 60 de ani (p: 0,80-0,08-0,57) și peste 60 de ani (p: 0,59-0,89-0,78). Am înregistrat diferențe semnificative între proporția adenoamelor cu grade avansate de displazie (categoriile 4 și 5) și proporția adenoamelor cu grad redus de displazie (categoria 3) la pacienții litiazici și colecistectomizați (p=0,01, respectiv 0,05); diferențele sunt ne semnificative la comparația între cele 2 sexe (p=0,93, respectiv 0,90). La nivelul colonului drept litiaza biliară și colecistectomia sunt mai frecvent asociate cu gradele mai avansate de displazie ale adenoamelor (categoriile 4 și 5) – p=0,01.

Concluzii

Litiaza biliară și colecistectomia nu influențează frecvența cu care apar adenoamele la nivelul colonului și nici tipul histologic al adenoamelor. Litiaza și colecistectomia influențează însă procesul de transformare displazică a adenoamelor colice. Acționând alături de alți factori contribuie la mutațiile care conduc la inactivarea unor gene supresoare și prin aceasta la displazie; selecția celulelor rezistente la apoptoză ar putea fi un alt mecanism implicat. Observațiile pledează pentru efectul de promoție tumorală al acizilor biliari, nu spre unul de inițiere. Efectul este mai important la nivelul colonului drept, care este mai expus la acizi biliari.

F. Riscul întârzierii diagnosticului la pacienții cu cancer colorectal asociat litiazei biliare:

Material și metode

Într-un studiu retrospectiv am evaluat cazurile de neoplasm colorectal operate de același operator într-o perioadă de 15 ani. Dintre cele 693 de cazuri de cancer colorectal operate în această perioadă de același operator am selectat cazurile anterior colecistectomizate (56). Dintre cazurile anterior colecistectomizate am selectat pacienții la care colecistectomia s-a făcut într-un interval de timp premergător de până la 2 ani (9 pacienți). Pentru aceste 9 cazuri am urmărit când a fost efectuată colecistectomia, tipul colecistectomiei (clasică sau laparoscopică), momentul apariției simptomelor cancerului colorectal și simptomele de debut, localizarea tumorii la nivelul colonului, extensia tumorii pe circumferința colonului. Am evaluat timpul de evoluție a tumorii folosind următoarele criterii: momentul debutului simptomelor, extensia circumferențială a tumorii. Evenimentele identificate (debutul simptomelor cancerului colorectal, colecistectomia, diagnosticul neoplaziei colice) ordonate cronologic au servit la identificarea cazurilor la care e posibil ca diagnosticul cancerului colorectal să fi fost întârziat, după care am încercat identificarea mecanismelor cognitive care ar fi putut conduce la aceste posibile erori.

Rezultate

Dintre cele 693 de cazuri de cancer colorectal operate în perioada 1994 - 2009, 56 (8,1%) aveau colecistectomia în antecedente. Intervalul dintre momentul colecistectomiei și diagnosticul tumorii colorectale a variat pentru acești pacienți între 3 luni și 40 de ani; un număr de 9 cazuri au fost diagnosticate cu neoplasm colorectal într-un interval de până la 2 ani de la momentul colecistectomiei. La 7 dintre cele 9 cazuri prezentate mai sus e posibil ca tumora colică sau rectală să fi fost prezentă și evidențiable la momentul colecistectomiei. La 3 pacienți simptomele cancerului colorectal debutaseră anterior colecistectomiei, iar tumora a fost diagnosticată rapid sau relativ rapid după

colecistectomie (3 luni, 4 luni, respectiv 1 an). La alți 2 pacienți simptomele cancerului de colon sau rect au debutat în mai puțin de 2 săptămâni după colecistectomie, diagnosticul tumorii fiind stabilit în decurs de un an de la debutul simptomelor. Dintre cei 4 pacienți la care simptomele tumorale au debutat la peste 6 luni după colecistectomie 2 pacienți aveau tumoră circumferențială, deci tumora avea o evoluție de cca 2 ani.

La 4 pacienți dintre cei 7 se poate presupune o eroare diagnostică la momentul efectuării colecistectomiei, respectiv un diagnostic incomplet care nu a inclus și tumora colorectală. La 3 cazuri simptome specifice cancerului colic au fost atribuite litiazei care fusese descoperită ecografic. În 2 cazuri tumora era accesibilă la tușeul rectal.

Eroarea comună în aceste cazuri a fost închiderea prematură a diagnosticului; în toate cazurile au fost însă înlănțuiri de erori: investigarea incompletă, eșecul euristicii, eroarea de confirmare.

Concluzii

Omiterea diagnosticării cancerului colorectal asociat la pacienții cu litiază biliară nu este frecventă, dar atunci când se produce determină întârzierea tratamentului bolii neoplazice. Nediagnosticarea cancerului colorectal asociat litiazei se datorează de obicei închiderii premature a diagnosticului, interpretării greșite a unor simptome sau examinării superficiale a pacientului. Cunoașterea celor mai frecvente mecanisme cognitive care conduc la întârzierea diagnosticului cancerului colorectal asociat litiazei biliare trebuie să pună clinicianul în gardă pentru a evita greșelile.

G. Concluzii generale

Atât litiaza biliară, cât și colecistectomia reprezintă factori de risc pentru apariția cancerului colorectal prin modificarea expunerii mucoasei colice la acțiunea acizilor biliari secundari. Efectul este mai important la nivelul colonului drept.

În secvența patogenetică hiperproliferare-adenom-carcinom efectul litiazei și colecistectomiei se exercită în faza de promoție tumorală, favorizând apariția modificărilor displazice ale adenoamelor.

Rar descoperirea ecografică a litiazei biliare poate duce la închiderea prematură a diagnosticului și omiterea neoplaziei colice asociate. Cunoașterea faptului că litiaza biliară interferează cu carcinogeneza colorectală este importantă pentru prevenirea acestei erori.

"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL THESIS

CHOLELITHIASIS – RISK FACTOR FOR COLORECTAL CANCER

- Abstract -

Scientific supervisor:
Prof. Dr. Mircea Cazacu

Doctoral candidate:
Dr. Fabian Ovidiu-Vasile

2012

A. Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, colorectal cancer, bile acids

B. Contents:

INTRODUCTION

CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE

1. Risk factors for colorectal cancer

- 1.1. Genetic and molecular factors
- 1.2. Alimentary factors
- 1.3. Metabolic syndrome
- 1.4. Nonsteroidal antiinflammatory drugs
- 1.5. Hormonal treatment
- 1.6. Obesity
- 1.7. Physical activity
- 1.8. Smoking
- 1.9. Inflammatory bowel diseases
- 1.10. Irradiation
- 1.11. Ureterosigmoidostomy
- 1.12. Acromegaly
- 1.13. Family and personal medical history
- 1.14. Colonic polyps
- 1.15. Bile acids
- 1.16. Cholelithiasis. Cholecystectomy

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Aims of the study

2. General methodology

3. Observations regarding the association between cholelithiasis and/or cholecystectomy and colorectal cancer

- 3.1. Introduction
- 3.2. Aims of the study
- 3.3. Materials and methods

- 3.4. Results
- 3.5. Discussion
- 3.6. Conclusions

4. Observations regarding the association between cholelithiasis/cholecystectomy and colonic adenomas

- 4.1. Introduction
- 4.2. Aims of the study
- 4.3. Materials and methods
- 4.4. Results
- 4.5. Discussion
- 4.6. Conclusions

5. Risk of delay in diagnosis in patients with colorectal cancer associated to cholelithiasis

- 5.1. Introduction
- 5.2. Aims of the study
- 5.3. Materials and methods
- 5.4. Results
- 5.5. Discussion
- 5.6. Conclusions
- 5.7. Observation

6. Final conclusions

7. Originality and contribution to knowledge

REFERENCES

C. Introduction:

The importance of cholelithiasis and cholecystectomy in the development of colorectal cancer is in debate for over 30 years. The difficulty of studies regarding this subject relies on the necessity to investigate a large number of patients during a long period of time. Increased exposure of colonic mucosa to secondary bile acids (either due to the composition of lithogenic bile or because of impaired bile evacuation in patients with cholelithiasis or cholecystectomy) is the most likely mechanism through which cholelithiasis and cholecystectomy contribute to colorectal carcinogenesis.

The development of colorectal cancer implies a series of genetic mutations which produce cellular hyperproliferation (followed by consecutive development of colonic adenomas) and transformation of adenomas in dysplastic adenomas and carcinomas. If cholelithiasis and cholecystectomy influence colorectal carcinogenesis, then they interfere in the pathogenetic sequence hyperproliferation-adenoma-carcinoma. Therefore it is expected to find an association either between cholelithiasis/cholecystectomy and colonic adenomas (if the secondary bile acids predominantly stimulate cellular hyperproliferation) or between cholelithiasis/cholecystectomy and the proportion of dysplastic adenomas (if the secondary bile acids predominantly stimulate the accumulation of dysplastic alterations). Unfortunately, situations when patients presenting with colorectal cancer have recently been treated surgically for cholelithiasis

are sometimes encountered in clinical practice. The association between cholelithiasis and colorectal cancer (even incidentally) could lead – if it is associated with errors in investigation or in clinical judgement – to delays in the diagnosis of colonic malignant tumors.

D. Observations regarding the association between cholelithiasis/cholecystectomy and colorectal cancer:

Materials and methods

In order to evaluate the association between cholelithiasis/cholecystectomy and colorectal cancer, a retrospective study has been performed on patients treated for different types of cancer over a period of 15 years (between 1995 and 2010). The 1696 included patients have been divided into cancer groups: colon and rectum (1072), stomach (404), pancreas and periampullary carcinoma (119), gallbladder (11) and kidney (70). For each patient the following parameters were evaluated: gender, age, main diagnosis, presence or absence of gallstone disease, previous cholecystectomy. Tumor location and stage were evaluated in patients treated for colorectal cancer.

The proportion of cholelithiasis and cholecystectomy was observed for the 5 groups of neoplastic diseases, then the proportions were compared between groups; chi-square test was used for evaluation. In a similar manner, the proportion of cholelithiasis and cholecystectomy was observed for the topographic categories of colorectal tumors; pairwise comparison of the proportions was performed using the chi-square test. A p -value <0.05 was considered statistically significant.

Results

In patients with colorectal cancer, gallstones/ cholecystectomy/ gallstones + cholecystectomy were more frequent than in patients with gastric cancer (8.8%-3%, $p=0.002$ / 10.8%-8.2%, $p=0.06$ / 19.6%-11.2%, $p=0.001$), kidney cancer (8.8%-2.2%, $p=0.04$ / 10.8%-5.6%, $p=0.11$ / 19.6%-7.8%, $p=0.007$), pancreatic cancer (8.8%-10.1%, $p=0.88$ / 10.8%-1.7%, $p=0.01$ / 19.6%-11.8%, $p=0.03$). Gallbladder cancer was significantly more frequently associated with gallstones than colorectal cancer (100%-8.8%, $p=0.001$).

Comparing the incidence of gallstones/ cholecystectomy/ gallstones + cholecystectomy in patients with colorectal cancer regarding colonic tumor location, the differences were not significant when adjacent colonic segments were compared (e.g. ascending-transverse colon, transverse-descending colon; $p=0.06-0.76$). The differences were statistically significant when non-adjacent colonic segments were compared (ascending colon - rectum 10.8%-5.2%, $p=0.006$ / 12.6%-5.2%, $p=0.001$ / 23.4%-10.4%; $p=0.001$; transverse colon – rectum 10.7%-5.2%, $p=0.12$ / 28.6%-5.2%, $p=0.001$ / 39.3%-10.4%; $p=0.001$; descending colon – rectum 14.1%-5.2%, $p=0.001$ / 17.2%-5.2%, $p=0.001$ / 31.3%-10.4%; $p=0.001$). Gallstones/ cholecystectomy/ gallstones + cholecystectomy are significantly more frequent in patients with tumors of the right colon than in patients with tumors of the left colon (10.8%-8.3%, $p=0.14$ / 14.3%-9%, $p=0.01$ / 25.1%-17.3%, $p=0.01$).

Comparing the median age of patients with colorectal cancer and gallstones with the median age of colorectal cancer patients without gallstones or cholecystectomy a small but significant difference has been observed (2.8 years, $p=0.02$). No significant gender differences were identified (male-female ratio for gallstones/ cholecystectomy/

gallstones + cholecystectomy 39.4%-60.6% / 40.5%-59.5% / 49.4%-50.6%, $p=0.06-0.86$). There was no connection between gallstones/ cholecystectomy and tumor stage at diagnosis ($p=0.16$) nor between gallstones/ cholecystectomy and grading of adenocarcinoma ($p=0.96$).

Conclusions

Cholelithiasis is significantly more frequently associated with colorectal cancer than with other cancer locations (digestive or extra-digestive); a more powerful association has been observed only for gallbladder cancer. Cholecystectomy was more frequent in personal history of colonic cancer patients than in patients with other cancers. The association between colonic cancer and cholecystectomy seems even more important than the association with cholelithiasis. This observation suggests that the exposure of colonic mucosa to bile acids is modified after cholecystectomy due to continuous elimination of bile into the duodenum; a similar phenomenon is encountered in some of the patients with gallstones (functional cholecystectomy).

Cholecystectomy and cholelithiasis seem to influence the process of tumor development especially on the proximal colon. This could be explained through the exposure of ascending and transverse colon to an increased amount and concentration of bile acids, through bacterial metabolism of bile acids in the right colon or through the predominance of tumor development in the right colon due to microsatellite instability.

E. Observations regarding the association between cholelithiasis/ cholecystectomy and colonic adenomas

Materials and methods

A retrospective study has been performed using the data from colonoscopies, histopathologic examinations and abdominal ultrasound examinations performed on patients treated in the CFR Hospital over a period of 6 years. Out of the patients who had performed a colonoscopy, the patients in whom colonic polyps were biopsied or resected were identified. The results of histopathologic examination were looked for in the database of the pathology laboratory. The patient records were reviewed looking for patient medical history and abdominal ultrasound results. The patients with tubular, tubulovillous and villous adenomas (all grades of dysplasia) were selected using the pathology result; patients with other types of polyps were not selected. Polyp dysplasia was appreciated using Vienna classification; for patients with more than one polyp, the highest dysplasia grade was considered. The selected patients were grouped using the following criteria: gender, age, presence of adenomas on colonoscopy, gallstones, cholecystectomy with or without cholelithiasis, histological type of adenomas, grade of dysplasia, and location of adenomas. These criteria were combined resulting more subgroups of patients. These subgroups were compared to observe associations between gallstones/ cholecystectomy and the frequency of adenomas, type and grade of dysplasia and location of adenomas.

Results

Out of 1394 included patients, 881 didn't have colonic adenomas, while in 513 patients colonic adenomas were found and biopsied at colonoscopy. Non-significant differences were observed between the proportion of gallstone or cholecystectomized patients, in patients with or without colonic adenomas (in patients with gallstones/ cholecystectomy/ without gallstones or cholecystectomy the ratio with-without adenomas

was 9%-7.8%, $p=0.39$ / 11.3%-9.5%, $p=0.25$ / 79.7%-82.6%, $p=0.17$). Also non-significant were the differences between the proportion of villous and tubulovillous adenomas, respectively tubular adenomas in patients with cholelithiasis/cholecystectomy/ without cholelithiasis or cholecystectomy globally ($p: 0.56-0.56-0.44$), as well as after stratification in age groups: under 60 years ($p: 0.80-0.08-0.57$) and over 60 years ($p: 0.59-0.89-0.78$). Significant differences were encountered between the proportion of adenomas with advanced grade dysplasia (categories 4 and 5) and the proportion of adenomas with low grade dysplasia (category 3) in patients with gallstones and cholecystectomy ($p=0.01$, respectively 0.05); the differences were non-significant when the 2 genders were compared ($p=0.93$, respectively 0.90). For the right colonic adenomas, cholelithiasis and cholecystectomy were more frequently associated with more advanced grades of dysplasia (categories 4 and 5) – $p=0.01$.

Conclusions

Gallstones and cholecystectomy do not influence the frequency with which colonic adenomas appear, nor their histological type. Gallstones and cholecystectomy influence however the process of dysplastic transformation of colonic adenomas. Acting in conjunction with other factors, they contribute to the mutations which lead to inactivation of several suppressor genes and therefore to dysplasia; the selection of cells resistant to apoptosis could be another mechanism involved. Present observations lead towards a tumor promotion mechanism rather than a tumor initiation mechanism. This effect is more important for the right colon which is more exposed to bile acids.

F. Risk of delay in diagnosis in patients with colorectal cancer associated to cholelithiasis

Materials and methods

In a retrospective study, the cases with colorectal cancer operated over a period of 15 years were reviewed. Out of 693 cases of colorectal cancer operated by the same surgeon, the cases with previous cholecystectomy were selected (56). Out of the cases with a history of cholecystectomy, the cases in which cholecystectomy was performed during the 2 years previous to the diagnosis of colorectal cancer (9 patients) were selected. For these 9 cases, the moment of cholecystectomy, type of cholecystectomy (classical or laparoscopic), the moment of appearance of colorectal cancer symptoms and onset symptoms, tumor location on the colon, as well as extension of the tumor on colonic wall circumference were observed. The progression time of the tumor was evaluated using the following criteria: moment of symptoms onset, circumferential extension of the tumor. The identified events (onset of colorectal cancer symptoms, cholecystectomy, and diagnosis of colonic neoplasia) in chronological order were used for identification of cases in which the diagnosis of colorectal cancer was possibly delayed, and of the cognitive mechanisms involved in these possible errors.

Results

Out of 693 cases operated on from 1994 to 2009, 56 cases (8.1%) had a history of cholecystectomy. The period between cholecystectomy and diagnosis of colorectal cancer varied between 3 months and 40 years; 9 cases were diagnosed with colorectal cancer during the first 2 years after cholecystectomy. In 7 out of the 9 cases it is possible that the colonic or rectal tumor was present at the moment of cholecystectomy. In 3 patients the symptoms of colorectal cancer had the onset before cholecystectomy was performed, and

the tumor was diagnosed soon after cholecystectomy (3 months, 4 months, and 1 year respectively). In 2 other patients the symptoms of colonic or rectal cancer appeared over less than 2 weeks after cholecystectomy, the diagnosis of cancer being established during the first year after cholecystectomy. Out of the 4 patients in whom the symptoms of the tumor appeared at more than 6 months after cholecystectomy, 2 patients had circumferential tumors therefore with an evolution of more than 2 years.

In 4 out of the 7 patients we can suppose an error in the diagnosis at the time of cholecystectomy, respectively an incomplete diagnosis which omitted the colorectal tumor. In 3 cases the symptoms specific to colorectal cancer were attributed to cholelithiasis discovered on abdominal ultrasound. In 2 cases the tumor was accessible to digital rectal examination.

The error, common in these cases, was premature closure of diagnosis; in all cases there have been chains of errors: incomplete investigation, heuristic failure, confirmation error.

Conclusions

The omission of colorectal cancer diagnosis in patients with cholelithiasis is not frequent, but when produced it determines a delay in the treatment of the neoplastic disease. The lack in diagnosing the colorectal cancer associated to cholelithiasis is usually due to premature closure of diagnosis, erroneous interpretation of several symptoms or incomplete examination of the patient. Knowing the most frequent cognitive mechanisms involved in the delay of colorectal cancer diagnosis associated to cholelithiasis must warn the clinician in order to prevent such errors.

G. Final conclusions

Both cholelithiasis and cholecystectomy represent risk factors for colorectal cancer due to modified exposure of colonic mucosa to secondary bile acids. This effect is more important for the right colon.

In the pathogenic sequence hyperproliferation-adenoma-carcinoma the effects of cholelithiasis and cholecystectomy are exerted during tumor promotion, favoring the appearance of dysplastic modifications of adenomas.

Seldom, the ultrasound diagnosis of gallstones can lead to premature closure of diagnosis and omission of associated colonic neoplasia. Knowing that cholelithiasis interferes with colorectal carcinogenesis is important in order to prevent this error.