

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT REZUMAT

Conducător de doctorat :

Prof. Dr. Eugen Dumitru

Doctorand :

Nicoleta (Leopa) Gherghe

CONSTANȚA, 2023

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

Impactul diabetului zaharat ca factor de risc asupra cancerului colorectal la pacienții operați

Conducător de doctorat :

Prof. Dr. Eugen Dumitru

Doctorand :

Nicoleta (Leopa) Gherghe

Dedicație,

Aceasta teză nu ar fi putut fi posibilă fără îndrumarea și ajutorul coordonatorului meu, Prof. Dr. Eugen Dumitru, care mi-a oferit sprijin și încurajare pe parcursul întregului proces. De asemenea aș dori să aduc o mulțumire specială mentorului meu, Dr. R.C. Popescu, pentru sprijinul altruist și constant pe tot parcursul pregătirii mele.

Mulumiri speciale Centrului de cercetare, dezvoltare pentru studiul morfologic și genetic în patologia maligna din Constanța, pentru facilitarea efectuării acestui studiu.

Nu în ultimul rând familiei mele care m-a încurajat și m-a sprijinit pe tot parcursul anilor de studiu; soțului meu, care m-a motivat pe tot parcursul dezvoltării mele, mi-a dat putere sa-mi urmez visurile, să fac orice cu pasiune, dorință și putere.

"Nihil sine Deo"

CUPRINS

INTRODUCERE	14
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	19
1. CANCERUL COLORECTAL	20
1.1. Epidemiologie și etiologie.....	20
1.2. Anatomie patologică.....	24
1.3. Instabilitatea microsatelitară în cancerul colorectal	25
1.4. Diagnostic si prognostic.....	27
1.4.1. Criterii de diagnostic în cancerul colorectal	27
1.4.2. Stadializarea cancerului colorectal	31
1.4.3. Evoluție și complicații	35
1.4.4. Factori de prognostic	37
1.5. Opțiuni terapeutice.....	37
1.5.1. Tratamentul chirurgical	38
1.5.1.1. Tratamentul chirurgical în cancerul de colon	38
1.5.1.2. Tratamentul chirurgical în cancerul de rect	40
1.5.2. Tratamentul oncologic	41
1.5.2.1. Tratamentul oncologic în cancerul de colon.....	41
1.5.2.2. Tratamentul oncologic în cancerul de rect.....	44
1.5.3. Imunoterapia în cancerul colorectal.....	45
1.6. Supraviețuirea la distanță.....	45
2. DIABETUL ZAHARAT	48
2.1. Epidemiologie și etiopatogenie	50
2.2. Obezitatea si Diabetul zaharat	54
2.3. Fiziopatogenie și genetica diabetului zaharat de tip II.....	57
2.4. Diagnostic și opțiuni terapeutice	62

3. ASPECTE ALE RELAȚIEI DINTRE DIABETUL ZAHARAT ȘI CANCERUL COLORECTAL	66
3.1. Diabetul zaharat de tip II și cancerul colorectal: actualități și controverse	66
3.2. Obezitatea, Diabetul zaharat și Cancerul colorectal	70
3.3. Legătura genetică dintre diabetul zaharat și cancerul colorectal	72
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	80
1.IMPORTANȚA PROBLEMEI. MOTIVAȚIE. OBIECTIVE.....	82
2. METODOLOGIE GENERALĂ	84
3. STUDIU I: ASPECTUL CLINIC ȘI HISTOPATOLOGIC AL CARCINOAMELOR COLORECTALE LA PACIENȚII DIABETICI CORELAT CU SUPRAVIEȚUIREA.....	87
3.1. Introducere.....	87
3.2. Obiective.....	89
3.3. Material și metodă	89
3.4. Rezultate.....	94
3.4.1. Caracteristici clinico-demografice și biologice	94
3.4.2. Caracteristici perioperatorii	105
3.4.3. Urmărire postoperatorie și supraviețuire la distanță	127
3.5. Discuții.....	138
3.6. Concluzii.....	145
4. STUDIU II: INSTABILITATEA MICROSATELITARĂ ÎN CANCERUL DE COLON LA PACIENȚII DIABETICI	147
4.1. Introducere.....	147
4.2. Obiective.....	148
4.3. Material și metodă	148
4.4. Rezultate.....	151
4.5. Discuții.....	162
4.6. Concluzii.....	165

5. STUDIUL III: POLIMORFISMUL TCF7L2, CASC8 ȘI GREM 1 LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL ȘI DIABET ZAHARAT TIP II

167

5.1. Introducere.....	167
5.2. Obiective.....	168
5.3. Material și Metodă	168
5.4. Rezultate.....	171
5.4.1. Studiul polimorfismului rs7903146, rs6983267, rs16969681 la pacienții cu CCR și T2DZ	172
5.4.2. Studiul polimorfismului rs7903146, rs6983267, rs16969681 la pacienții cu CCR.....	179
5.4.3. Studiul privind evaluare efectelor T2DZ la pacienții cu CCR operați	186
5.5. Discuții.....	193
5.6. Concluzii.....	196
6. CONCLUZII GENERALE.....	197
7. ORIGINALITATEA TEZEI.....	199
BIBLIOGRAFIE	200
ANEXE	250
LISTA DE PUBLICAȚII.....	256

Cuvinte cheie: cancer colorectal, diabet zaharat, complicații perioperatorii, laparoscopie, supraviețuire, instabilitate micosatelitară, BRAF, *TCF7L2*, *CASC8*, *GREM1*, rs7903146, rs6983267, rs16969681

INTRODUCERE

Cancerul colorectal și diabetul zaharat sunt patologii frecvent întâlnite la nivel global, în special în țările în curs de dezvoltare sau în cele dezvoltate, cu prevalență în creștere, cu impact socio-economic și emoțional important. Cele două patologii sunt asociate prin factorii de risc comuni, dar și din punct de vedere genetic. România este o țară în curs de dezvoltare, iar morbiditatea și mortalitatea atât pentru cancerul colorectal cât și pentru diabetul zaharat sunt într-un număr ridicat și continuă să crească de la un an la altul. Programele de screening dedicate acestor patologii la nivel global și-au demonstrat beneficiile, însă la noi în țară există o deficiență guvernamentală pentru implementarea lor.

Diagnosticul unui cancer și chiar a cancerului colorectal este într-o continuă creștere, chiar și la vârsta tânără, și nu de puține ori în stadii avansate. Urmărirea pacienților oncologici, adresabilitatea către medicul oncolog și tratamentul au reprezentat și ele o problemă în stabilirea corectă a ratei de supraviețuire. Existența comisiilor ("tumor board") care să stabilească managementul fiecărui caz și stabilirea conduitei terapeutice în funcție de particularitatea fiecărui pacient este într-un proces de dezvoltare și adaptare.

Existența patologiilor asociate la un pacient oncologic, face ca terapia acestuia să fie diferită și ar trebui individualizată. Asocierea diabetului zaharat la un pacient neoplazic reprezintă un dezavantaj pentru terapia oncologică, pentru perioada perioperatorie și pentru vindecarea postoperatorie tardivă. Menținerea unei stări de normoglicemie este dificil de gestionat și fără existența unui cancer, însă în prezența unei patologii neoplazice atenția trebuie canalizată către pacient ca un tot unitar, în ansamblu, fără a mai fi neglijate în practica clinică comorbiditățile asociate.

Pentru a evita impactul important la nivel global al acestor patologii, ar trebui investit mai mult în prevenție; începând cu educația individuală, recunoașterea simptomatologiei, efectuarea de teste specifice indiferent de vârstă atunci când simptomele apar sau când există o predispoziție genetică, stabilirea de protocoale noi de screening pentru pacienții cu anumite comorbidități asociate, pentru cei care urmează anumite

tratamente cronice care ar putea favoriza dezvoltarea unei neoplazii și pentru cei care asociază un stil de viață nesănătos.

Această lucrare își propune să evidențieze relația dintre diabetul zaharat de tip II și cancerul colorectal, să contureze impactul pe care îl are diabetul zaharat la pacienții cu cancer colorectal operați și să dovedească existența unei legături din punct de vedere genetic a celor două patologii. Prezenta teză este structurată în două părți și fiecare parte este organizată pe capitole. Cuprinsul, numerotarea Tabelelor și Figurilor, precum și a referințelor din acest rezumat, păstrează ordinea originală din teza de doctorat.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Prima parte, *partea generală* cuprinde III capitole principale:

Capitolul I, "Cancerul colorectal" prezintă o trecere în revistă a literaturii privind actualități despre cancerul colorectal, noțiuni de epidemiologie și etiologie, date de anatomie patologică, informații despre instabilitatea microsatelitară. Cancerul de colon și rect a devenit actual o problemă de sănătate publică majoră, cu un număr de aproximativ 2 milioane de noi cazuri la nivel global (1 931 590 în 2020), ca incidență fiind pe locul III în lume, după cancerul de sân și cancerul pulmonar, iar ca și prevalență și mortalitate fiind a doua cea mai frecventă cauză neoplazică (1). Aproximativ 2/3 din aceste cazuri sunt cancere de colon și doar o treime sunt cancere de rect (2). În Europa situația frecvenței cazurilor este similară cu cea de la nivel global, însă în România cancerul colorectal (CCR) prezintă incidența cea mai mare dintre toate tipurile de cancer, în schimb este al II-lea cancer ca și prevalență sau mortalitate (1). Capitolul continuă să prezinte problema cancerului colorectal și pune accentul pe factorii de risc, metodele de screening și diagnostic, prognostic și tratament; pe studii care descriu ratele de supraviețuire, tipul de tratament.

Capitolul II, "Diabetul zaharat" oferă informații despre diabetul zaharat, caracteristicile epidemiologice și etiopatogenice, caracteristicile socio-demografice, factori de risc precum obezitatea și impactul obezității asupra diabetului. Capitolul continuă cu informații

despre fiziopatogenie și genetica diabetului zaharat, metodele de screening, diagnostic și tratament.

Capitolul III, "Aspecte ale relației dintre diabetul zaharat și cancerul colorectal" redă aspecte ale relației dintre diabetul zaharat și cancerul colorectal, atât din punct de vedere genetic, cât și al factorilor de risc comuni ai celor două patologii; de asemenea sunt prezentate aspecte actuale și controversate, studii recente, cercetări ale genomului uman și al alelelor individual pentru fiecare patologie, dar și cele comune. Factorul de risc mult studiat în ultimele decenii atât pentru diabetul zaharat, cât și pentru cancerul colorectal, reprezentat de creșterea indicelui de masă corporală. CCR și DZ sunt două patologii cu o incidență în creștere, frecvent diagnosticate la același individ (291). De-a lungul timpului studiile au evidențiat o predispoziție de a dezvolta mai frecvent anumite tipuri de cancer la pacienții diabetici, iar printre acestea se regăsesc și cancerurile de endometru, sân și CCR (292; 293).

Studiul legăturii dintre DZ-CCR-mortalitate a fost un subiect intens dezbătut, iar studiile au relevat că DZ poate influența în mod negativ prognosticul pacientului cu cancer, independent de stadiul de boală (298-300). Pacienții cu istoric cunoscut de DZ și recent diagnosticați cu cancer, au prezentat o supraviețuire mai scăzută comparativ cu pacienții fără DZ (301; 302). Pentru pacienții cu CCR situația a fost studiată individual pentru fiecare patologie în parte, iar cercetările au evidențiat o supraviețuire globală mai scăzută la pacienții ce asociau DZ și cancer de colon, comparativ cu pacienții care asociau DZ și cancer de rect, în care acest aspect a fost mai puțin evident (303-305).

Persoanele cu DZ au un risc mai mare de a dezvolta o boală neoplazică, mecanismele biologice ce susțin acest aspect includ: hiperglicemia, hiperinsulinemia, rezistența la insulină, inflamația cronică și dereglarea hormonilor sexuali (374). Cercetarea caracteristicilor tumorale a dezvoltat în ultimii ani strategii terapeutice și de răspuns la tratament ce au satisfăcut un prognostic mai bun. În urmă cu 20 de ani se stabilea că cel puțin 15% dintre pacienți au MSI în CCR. (37) Cu toate descoperirile ultimilor decenii, testarea MSI este încă utilizată drept un marker de prognostic și de diagnostic pentru pacienții cu cancer de colon (458). Singurul studiu din literatură privind asocierea T2DZ din CCR cu MSI identifică o frecvență mai mare a T2DZ în MSS, față de MSI-H; datele fiind similare cu ale acestui studiu (464).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea specială a tezei include importanța subiectului studiat și anume a legăturii dintre diabet și cancerul colorectal, motivația și obiectivele principale; structurată în III capitole principale. Pentru a aborda scopul tezei, m-am concentrat pe următoarele obiective principale:

- analiza comparativă a pacienților diabetici și non-diabetici, diagnosticați recent cu CCR, din punct de vedere clinic și histopatologic, în corelație cu supraviețuirea (Studiul I);
- stabilirea influenței instabilității microsatelitare în CCR la pacienții cu sau fără DZ (Studiul II);
- explorarea polimorfismului genelor: TCF7L2 rs7903146, CASC8 rs6983267 și GREM1 rs16969681 la pacienții cu CCR și T2DZ, comparativ cu pacienți care asociază doar CCR (Studiul III).

Capitolul III-V ce prezintă principalele constatări ale tezei în acord cu obiectivul principal, fiecare capitol urmând un model de prezentare similar ce oferă o introducere, obiective, materialele și metodele utilizate în realizarea studiului, prezentarea rezultatelor, discutarea principalelor constatărilor și formularea de concluzii. Aceste capitole includ criteriile de eligibilitate, instrumentele de studiu și descrierea datelor, procedurile de analiză.

Studiul I: ASPECTUL CLINIC ȘI HISTOPATOLOGIC AL CARCINOAMELOR COLORECTALE LA PACIENȚII DIABETICI CORELAT CU SUPRAVIEȚUIREA

Acest capitol include o descriere a populației diagnosticate cu cancer colorectal care asociază diabet zaharat comparativ cu pacienții non-diabetici, în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice, datele clinice și paraclinice, tratamentul caracteristic, analiză și constatări asociate cu supraviețuirea observată în relație cu manifestările clinice, cu rezultatul histopatologic și cu stadiul de boală.

Obiective:

- estimarea ratei de incidență, a caracteristicilor clinice și metabolice a pacienților cu CCR care asociază T2DZ, comparativ cu pacienții non-diabetici;
- evaluarea principalilor factori de risc asociați cu dezvoltarea CCR și a DZ, dar și impactul acestora asupra celor două patologii;
- explorarea legăturii dintre T2DZ și CCR, cu stabilirea unei relații temporale între T2DZ și apariția CCR și cu evaluarea efectului tratamentului antidiabetic asupra ratei de incidență a CCR și asupra invazivității cazurilor;
- studiul parametrilor morfologici : formă anatomo-patologică, gradul de diferențiere, invazia perineurală, limfo-vasculară și ganglionară, existența metastazelor la distanță, stadiul tumoral;
- rezultatele stadiului histopatologic corelat cu supraviețuirea.

Material și metodă

În acest studiu prospectiv, desfășurat în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2021, au fost incluși pacienții diagnosticați cu tumoră malignă la nivelul colonului sau rectului care s-au adresat Clinicii de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic Județean de Urgență ”Sfântul Apostol Andrei” din Constanța. Selecția pacienților a fost efectuată după internarea în condiții electiv, cronologic, după satisfacerea criteriilor de includere/excludere.

Din 482 de pacienți internați și diagnosticați cu CCR în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2021, 174 s-au prezentat în Serviciul de Urgență, iar 308 au beneficiat de internare în condiții electiv. Dintre aceștia: 82 de pacienți au fost excluși din studiu (11 având antecedente heredo-colaterale de CCR, 17 cu antecedente personale patologice neoplazice, 9 cu istoric de DZ tip I, 23 cu rezecții chirurgicale fără anastomoză, 6 pacienți care au refuzat tratamentul oncologic postoperator ce ar fi influențat supraviețuirea la distanță și 16 pacienți pentru care nu a fost posibilă urmărirea postoperatorie) și doar 226 de pacienți au fost incluși în studiu și au întrunit criteriile de includere.

Rezultate

Din cei 226 de pacienți diagnosticați cu CCR în perioada ianuarie 2018 – decembrie 2021 care au întrunit criteriile de includere în studiu, 52 (23.01%) au asociat T2DZ. Pacienții au fost divizați în două loturi de studiu: Lotul I care a inclus 174 de pacienți confirmați histo-patologic cu CCR, fără a fi cunoscuți cu T2DZ; și Lotul II, alcătuit din pacienții cu CCR și cunoscuți în prealabil cu T2DZ (52 de pacienți). Pacienții cu

T2DZ au fost operați pe cale laparoscopică într-un număr mai crescut (46.2% față de 31.6%). În ceea ce privește numărul de zile de spitalizare postoperatorie, pacienții cu T2DZ preexistent au avut o ședere mai prelungită în spital (8.04 ± 2.52) comparativ cu cei non-diabetici (6.59 ± 1.43), cu o diferență importantă din punct de vedere statistic ($p < 0.001$). În proporție de 86.2%, pacienții din Lotul I, nu au asociat complicații postoperatorii, comparativ cu pacienții diabetici (51.9%). Atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată, a existat o diferență semnificativ statistică în ceea ce privește rata crescută a complicațiilor în general ($p < 0.001$), a Gradului II ($p < 0.001$) și IIIB ($p = 0.015$, respectiv 0.009) Clavien-Dindo și rata reintervențiilor pentru pacienții cu T2DZ.

Intervențiile chirurgicale laparoscopice realizate pacienților non-diabetici față de cei cu T2DZ, s-au caracterizat prin: reluare mai precoce a mobilizării postoperatorii (2.05 ± 0.68 , față de 2.54 ± 0.83 , $p = 0.042$) și a tranzitului intestinal (2.24 ± 0.54 , față de 2.92 ± 0.78 , $p < 0.001$), o rată a complicațiilor postoperatorii mai mică (1.8%, respectiv 25%, $p < 0.001$) și un număr de zile de spitalizare mai redus (5.47 ± 0.72 , respectiv 6.67 ± 1.97 , $p < 0.001$). Pacienții diabetici au avut tumori avansate, ce depășeau musculara, T3/T4 (76.9% respectiv 23.1%) comparativ cu pacienții non-diabetici care au fost diagnosticați cu tumori T1/T2 în procent de 27%. Pentru majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu (69%: CCR, respectiv 53.8%: CCR+T2DZ) a fost identificat un $\text{LNR} < 0.05$. $\text{LOODS} < -1.36$ a fost înregistrat pentru 55.2% dintre pacienții non-diabetici, iar LOODS între -1.36 și -0.53 a fost intervalul înregistrat pentru 51.9% dintre pacienții care au asociat T2DZ.

Analiza multivariată a decelat la pacienții diabetici că au prezentat de 1.59 ori o probabilitate mai mare de a deceda din cauza CCR, comparativ cu non-diabeticii. Cu fiecare an adăugat vârstei, șansele de a deceda prin CCR cresc cu 0.4% la populația generală ($\text{HR}: 1.598$; $\text{CI}: 0.705\text{-}3.623$). Pentru pacienții cu CCR, dar fără T2DZ, supraviețuirea cea mai bună este la cei diagnosticați și tratați în stadiile incipiente I și II, urmați de cei din stadiile avansate III și IV (Figura 33.B). Pacienții diabetici în stadiul IV au media supraviețuirii cea mai redusă (25.35 ± 5.31 luni, $\text{CI}: 14.95\text{-}35.75$), iar pentru stadiul II și III prezintă o particularitate. Diabeticii diagnosticați în stadiul II (43.05 ± 5.47 luni, $\text{CI}: 32.34\text{-}53.77$) prezintă o medie a supraviețuirii mai redusă

comparativ cu cei diagnosticați în stadiul III (52.01 ± 2.64 luni, CI: 46.84-57.19) (Figura 33.B).

Evaluarea scăderii ponderale în ultimele 6 luni înainte diagnosticului a evidențiat la pacienții cu T2DZ care au pierdut peste 7% din greutatea corporală, o supraviețuire mai bună, comparativ cu cei care nu au prezentat o reducere a IMC (53.23 luni, HR: 2.05, CI: 49.21-57.25; respectiv 41.98 luni, HR: 3.44, CI: 35.23-51.89) ($p = 0.015$) (Figura 35.A). Analiza curbelor Kaplan-Meier de estimare a supraviețuirii pentru pacienții non-diabetici a evidențiat o creștere a duratei supraviețuirii la pacienții care au pierdut peste 7% exces ponderal (54.06 luni, HR: 1.55, CI: 51.02-57.11; față de 53.41 luni, HR: 1.4, CI: 50.68-56.14) (Figura 35.B).

Analiza curbelor Kaplan-Meier de estimare a supraviețuirii la pacienții din studiu în funcție de intervenția chirurgicală a evidențiat că la pacienții care asociau și T2DZ că cei operați pe cale laparoscopică (40.19 luni, HR: 3.47, CI: 33.39-47.01) prezintă o supraviețuire mai bună comparativ cu cei operați deschis (36.37 luni, HR: 2.10, CI: 32.26-40.47) (Figura 36.A). La pacienții non-diabetici supraviețuirea a fost aproximativ egală indiferent de tipul intervenției chirurgicale, având o medie de 35.18 luni la pacienții operați laparoscopic și de 37.04 luni la cei operați clasic (Figura 36.B).

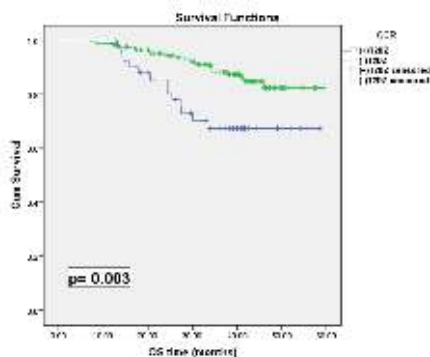


Figura 31. Analiza de supraviețuire globală Kaplan-Meier la pacienții cu CCR. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier în funcție de statutul T2DZ.

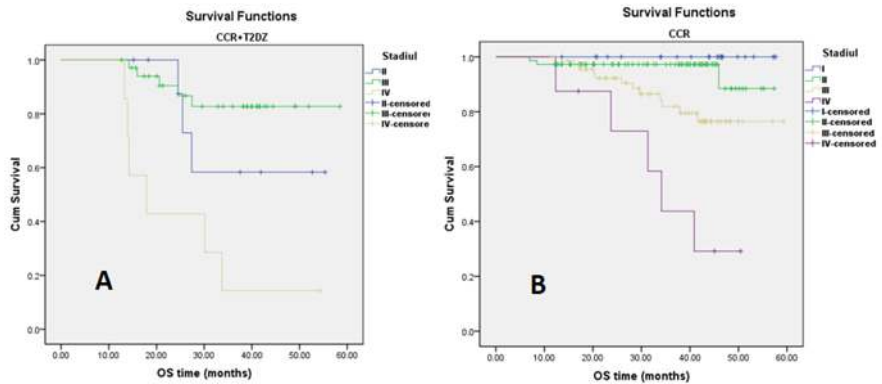


Figura 33. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier la pacienții din studiu în funcție de stadiu. A) Pacienți cu CCR și T2DZ. B) Pacienți cu CCR.

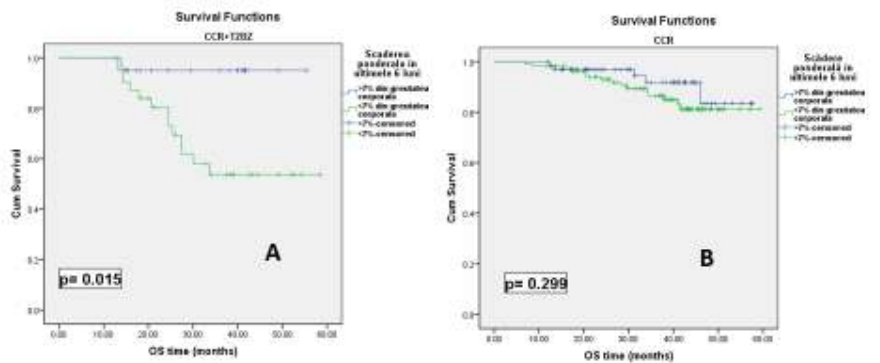


Figura 35. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier la pacienții din studiu în funcție de scăderea ponderală în ultimele 6 luni înaintea diagnosticului. A) Pacienți cu CCR și T2DZ. B) Pacienți cu CCR.

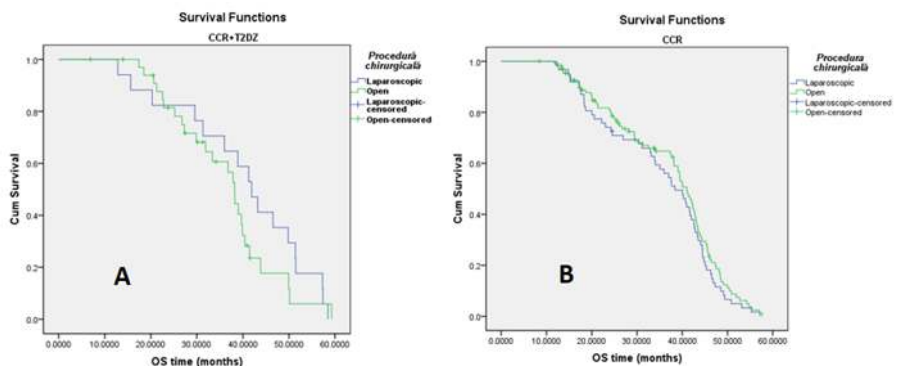


Figura 36. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier la pacienții din studiu în funcție de tipul intervenției chirurgicale. A) Pacienți cu CCR și T2DZ. B) Pacienți cu CCR

Concluzii sumare importante

1. În acest studiu pacienții cu cancer colorectal care asociază diabet zaharat tip II prezintă o frecvență moderat-crescută (23.01%).
2. Factorii de risc asociați cancerului colorectal au fost diabetul zaharat, obezitatea, vârsta, consumul de tutun și de alcool, dietă hipercalorică, lipsa activității fizice, stadiul tumoral; factori de risc ce influențează în mod negativ supraviețuirea la distanță.
3. Scaderea greutateii corporale în ultimele luni de la diagnostic, cu peste 7% , duce la o creștere a supraviețuirii la distanță la pacienții cu diabet.
4. Pacienții diabetici au fost diagnosticați frecvent în stadii avansate, iar pacienții non-diabetici într-un procent semnificativ au fost diagnosticați în stadii incipiente.
5. Abordul laparoscopic este recomandat pacienților cu cancer de colon sau de rect și în special celor care asociază și diabet zaharat tip II, deoarece scade rata complicațiilor și crește supraviețuirea la distanță.
6. Mortalitatea este mai mare la pacienții care asociază cancer colorectal și diabet zaharat, comparativ cu pacienții non-diabetici.

Studiul II: INSTABILITATEA MICROSATELITARĂ ÎN CANCERUL DE COLON LA PACIENȚII DIABETICI

Acest capitol oferă rezultate și discuții privind instabilitatea microsateelitară în cancerul colorectal la pacienții diabetici comparativ cu pacienții non-diabetici, asociate cu caracteristicile demografice, datele clinice, paraclinice, stadiul de boală și tratamentul corespunzător.

Obiective:

- Evaluarea frecvenței MSI în cancerul de colon la pacienții diabetici și non-diabetici;
- Stabilirea datelor demografice și a caracteristicilor clinico-patologice și metabolice a pacienților în funcție de statusul MSI în cancerul de colon;
- Identificarea frecvenței mutațiilor BRAF în funcție de MSI în cancerul de colon;
- Supraviețuirea la distanță a pacienților cu cancer de colon în funcție de statusul MSI.

Material și metodă

Acest studiu este unul prospectiv, ce a inclus pacienții internați elective cu cancer de colon în vederea practicării sancțiunii chirurgicale, în perioada ianuarie – decembrie 2019. Studiul a fost desfășurat în cadrul Clinicii de Chirurgie Generală în colaborare cu Departamentul de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Constanța și cu Centrul de Cercetare - Dezvoltare pentru Studiu Morfologic și Genetic în Patologia Malignă al Universității "Ovidius" din Constanța. Includerea pacienților în studiu a fost efectuată pe baza unor criterii de includere/excludere, în ordinea internării; din 163 de pacienți cu cancer de colon doar 129 au îndeplinit condițiile de includere. În funcție de statusul MSI, pacienții au fost divizați în 3 loturi de studiu: MSS (n=108), MSI-H (n=15) și MSI-L (n=6).

Rezultate

Stabilitatea microsatelitară a fost identificată în 108 cazuri (83.7%), iar pentru 21 de pacienți (16.3%) s-a identificat instabilitatea microsateliților. Între loturile MSS și MSI-H s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în funcție de gen ($p=0.010$), IMC ($p=0.020$), T2DZ ($p=0.010$) și HTA ($p<0.001$). Nu au existat diferențe din punct de vedere statistic privind vârsta, mediul de proveniență, statusul de fumător sau consumul de alcool. Frecvența asocierii T2DZ a fost mai mare la pacienții MSS (60.1%), față de MSI-L (33.3%).

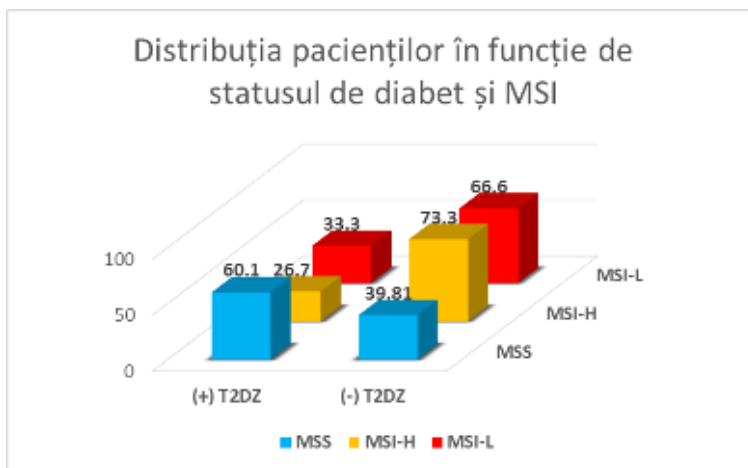


Figura 38. Distribuția cazurilor în funcție de statusul de T2DZ și MSI

A fost identificată o asocieră frecventă între pacienții cu T2DZ și MSS (60.1%). MSI-H și MSI-L a fost semnificativ mai frecventă la pacienții non-diabetici (73.3%, respectiv 66.6%). Comparând loturile de studiu, frecvența cea mai mare de pacienți cu T2DZ este asociată cu MSS, urmată de MSI-L și de MSI-H.

Clasificarea postoperatorie TNM a tumorilor pacienților din studiu nu a decelat metastaze la distanță și tumori in situ, indiferent de statusul MSI. Tumorile MSI-H au fost predominant pT2 (73.3%) ($p<0.001$), iar tumorile MSS au fost predominant pT3 (53.7%) ($p=0.010$). Majoritatea pacienților MSI-H (53.3%) și MSS (62%) nu au prezentat invazie ganglionară, iar în privința implicării ganglionilor limfatici nu au existat diferențe statistice între cele două loturi de studiu. Au existat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri în privința invaziei ductelor limfatice ($p<0.001$), vasculară ($p<0.001$) și perineurală ($p<0.001$).

În privința stadiului de boală, au existat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri privind stadiul I ($p<0.001$) și III ($p<0.001$). Cele mai frecvente cazuri MSI-H au fost asociate cu stadiul I de boală (66.6%), iar pentru MSS cu stadiul III (47.2%). Diferențe semnificativ statistice au existat și pentru gradul histologic G2 ($p<0.001$) și G3 ($p<0.001$), dar nu și pentru G1 ($p=0.590$). Tumorile MSS au fost în mare parte G2 (68.5%), iar tumorile MSI-H: G3 (60%).

În cazul existenței mutațiilor BRAF au fost identificate 18 cazuri (13.9%) din cele 129 din studiu, distribuite astfel: 3 cazuri în MSS, 11 cazuri în MSI-H și 4 cazuri în MSI-L. Dintre mutațiile studiate (codonul 600 și 601: V600A, V600D, V600E, V600G, V600K, V600M, V600R, K601E), doar V600E a fost prezentă. Tumorile cu mutație a BRAF au fost semnificativ asociate cu MSI-H (97.2%) și MSI-L (66.6%), în contrast cu tumorile MSS (2.8%). Există diferențe din punct de vedere statistic între cele două grupuri din punct de vedere al genului ($p=0.010$). T2DZ a fost mai puternic asociat cu MSI BRAF non-mutant (20%), față de MSI BRAF mutant (6.7%). MSI BRAF mutant a fost asociat cu decada VI de vârstă (60.1 ± 9.2), sexul feminin (86.7%), normoponderali (19.2 ± 1.11), iar 40% dintre pacienți fiind consumatori de tutun și 26.7 potatori.

Din grupul de pacienți cu un MMR negativ, cei mai reprezentativi sunt MSI-L (33.3%), urmați de MSI-H (14.3%) și MSS (10.2%). Majoritatea pacienților MSI-H au avut două MMR negativ (80%), iar din grupul MSI-L au avut MMR pozitiv (66.7%). Grupul MSS a fost cel mai bine reprezentat în categoria MMR pozitiv. Modelul cu trei sau toate MMR negative nu a fost identificat în nici un caz.

Analiza curbei de supraviețuire Kaplan-Meier indică o supraviețuire medie semnificativ statistică mai mare la pacienții cu tumori MSI (35.11 luni), comparativ cu MSS (32.92 luni) ($p=0.046$).

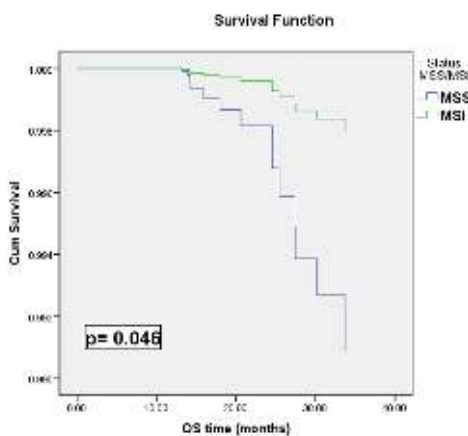


Figura 44. Analiza de supraviețuire globală Kaplan-Meier la pacienții cu cancer de colon. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier în funcție de statutul MSI/MSS.

Concluzii sumare importante:

1. Frecvența MSI a fost înregistrată ca fiind de 16.9%: 11.6% - MSI-H și 4.7% MSI-L.
2. Diabetul zaharat tip II este asociat cu tumorile MSS.
3. Pacienții cu tumori MSI-H sunt asociați cu vârstă înaintată, sexul feminin, localizare frecventă la nivelul colonului ascendent, normoponderabilitate, fenotip slab diferențiat, invazie la nivelul muscularei proprii și stadiu incipient de boală.
4. Mutațiile BRAF în cancerul de colon au fost asociate semnificativ cu MSI-H și sexul feminin, având o frecvență de 13,9%.
5. Supraviețuirea la distanță a pacienților MSI-H este semnificativ mai mare comparativ cu pacienții ai căror tumori sunt încadrate MSS.

3. Studiul III: POLIMORFISMUL TCF7L2, CASC8 ȘI GREM 1 LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL ȘI DIABET ZAHARAT TIP II

Capitolul V prezintă rezultatele unui studiu mai amplu, privind legătura din punct de vedere genetic dintre diabetul zaharat de tip II și cancerul colorectal, fiind studiate genele TCF7L2 rs7903146, CASC8 rs6983267 și GREM1 rs16969681 la pacienții diagnosticați doar cu cancer colorectal, la pacienți cu cancer colorectal și diabet zaharat și la un lot martor, fără comorbidități asociate.

Obiective:

- Evaluarea asocierii polimorfismului rs7903146, rs6983267 și rs16969681 cu CCR la pacienții non-diabetici;
- Evaluarea asocierii polimorfismului rs7903146, rs6983267 și rs16969681 cu CCR la pacienții cu T2DZ;
- Evaluarea efectului T2DZ asupra pacienților operați de cancer de colon sau de rect.

Material și metodă:

Studiul a fost unul prospectiv, de tipul caz-control ce a inclus pacienții internați în Clinica de Chirurgie Generală I în perioada septembrie 2020-2021 și s-a desfășurat în colaborare cu Centrul de Cercetare - Dezvoltare pentru Studiu Morfologic și Genetic în Patologia Malignă al Universității "Ovidius" din Constanța prin Grantul "Polimorfismul TCF7L2 ca mecanism de asociere a diabetului zaharat cu cancerul colorectal". Pacienții au fost divizați în 3 grupuri (Figura 45). Metoda PCR a fost utilizată pentru identificare SNP ale: TCF7L2 (rs7903146, C/T), CASC8 (rs6983267, G/T) și GREM1 (rs1696981, C/T).

Rezultate

Diferențe semnificativ statistice au fost înregistrate între cele două grupuri pentru IMC ($p=0.036$), consumul de tutun ($p=0.049$), în privința valorilor biologice ale glicemiei ($p<0.001$), HbA1c ($p<0.001$), a testelor renale: uree ($p=0.018$) și creatinină ($p=0.029$). Pacienții care asociau T2DZ și CCR au avut un IMC mediu încadrat în categoria de obezitate (30.75 kg/m^2), comparativ cu lotul martor în care IMC mediu a încadrat pacienții ca fiind supraponderali (26.31 kg/m^2).

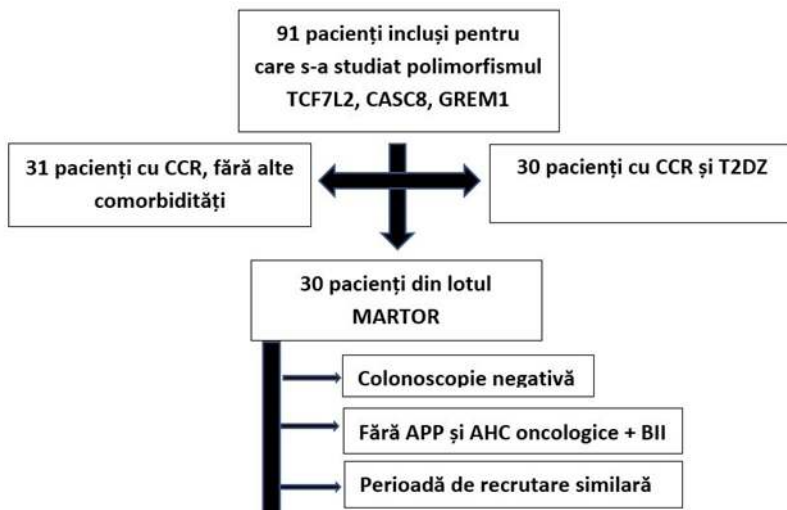


Figura 45. Prelucrarea datelor înregistrate ale pacienților din studiu în perioada septembrie 2020 –2021 în Spitalul Clinic Județean de Urgență ”Sfântul Apostol Andrei” Constanța

Timpul scurs între diagnosticul de T2DM și cel de CCR a fost între 1 și 14 ani, cu o medie de $7,07 \pm 3,903$. Media valorilor markerilor tumorali CEA și CA19-9 este peste limita normală (50.51 ng/ml și 43.15 U/ml). Valoarea medie a TAs și TAd la pacienții cu CCR și T2DZ a fost semnificativ mai mare față de pacienții din grupul control.

În grupul martor, distribuția genotipului pentru SNP-urile selectate a fost în concordanță cu legea Hardy-Weinberg având un nivel de semnificație de 0.050. Analiza univariată a decelat o asocierie semnificativă a genotipurilor CC+CT/TT, cu risc de CCR+T2DZ pentru rs7903146 al TCF7L2 ($p=0.003$) și rs16969681 al GREM1 ($p=0.009$); dar și a genotipurilor GG+GT/TT al CASC8 rs6983267 ($p=0.026$). În urma analizei multivariate, s-a menținut o asocierie semnificativ statistică doar pentru TCF7L2 ($p=0.021$). În cazul TCF7L2 alela T a fost mai frecventă la pacienții cu T2DZ și CCR (61.7%) față de pacienții din lotul control (21.7%) și ar putea crește semnificativ riscul de apariție a CCR și T2DZ în comparație cu alela C ($p<0.001$, OR: 3.865, CI : 1.743–8.567). Acest aspect nu se identifică la rs16969681, unde alela T a fost mai puțin frecventă atât la pacienții diabetici cu CCR (38.3%), cât și la lotul martor (25%), fără a avea

semnificație statistică ($p=0.116$); astfel că existența unei alele T, nu crește susceptibilitatea pentru CCR și T2DZ.

Tabelul 24. Analiza uni-/multivariată a pacienților diabetici cu CCR și a lotului martor în funcție de SNP

SNP	Analiza univariată			Analiza multivariate	
	CCR+T2D Z (n=30)	Lot martor (n=30)	p value	OR [95%CI]	p value
rs7903146 CC+CT TT	21 (70) 9 (30)	29 (96.7) 1 (3.3)	- <i>0.003</i>	- 0.080 [0.009-0.685]	- <i>0.021</i>
rs6983267 GG+GT TT	21 (70) 9 (30)	25 (83.3) 5 (16.7)	- <i>0.026</i>	- 2.143 [0.622-7.387]	- 0.227
rs16969681 CC+CT TT	22 (73.3) 8 (26.7)	26 (86.7) 4 (13.3)	- <i>0.009</i>	- 2.364 [0.627-8.917]	- 0.204

Variabilele sunt exprimate ca număr de cazuri, cu procente între paranteze. Valorile italicizate indică semnificația statistică ($p < 0.050$). SNP, Single Nucleotide Polymorphism; CCR, Cancer Colorectal; T2DZ, Diabet Zaharat Tip II; OR, odds ratio; CI, Confidence interval.

Analiza distribuției genotipurilor pentru loturile de studiu (CCR/Martor) a SNP selectate (rs7903146, rs6983267, rs16969681) identifică diferențe statistice importante în privința distribuției genotipurilor. Rezultatele analizei modelului dominant și recesiv al SNP-urilor selectate comparativ pentru loturile studiate, nu a fost identificată o corelație semnificativă în modelele dominante ca având risc de a dezvolta CCR, la compararea genotipului homozigot (TT) cu genotipurile CT+CC și GT+GG. La compararea genotipurilor TT+CT, cu genotipul CC a rs7903146 s-a evidențiat o asociere semnificativ statistică ($p=0.036$, OR: 1.600, CI: 0.580-4.414) pentru modelele

recesive. Nu a existat o corelație semnificativ statistică cu risc de CCR la modelele recesive a rs6983267 ($p=0.510$) și rs16969681 ($p=0.525$). Comparând pacienții normoponderali, cu cei supraponderali și cu cei cu obezitate, se remarcă o creștere semnificativă de dezvoltare a riscului de CCR la pacienții cu $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, față de cei din lotul martor ($p=0.037$). Pentru rs6983267 și rs16969681 nu s-a identificat nici o corelație semnificativ statistică cu IMC.

Tabelul 29. Distribuția genotipului și analiza modelului recesiv al rs7903146, rs6983267, rs16969681 la pacienții cu CCR comparativ cu lotul martor

Genotip	CCR (n=31)	Lot martor (n=30)	OR [95% CI]	p- value
rs7903146				
TT+CT (%)	16 (51.6)	12 (40)	Referință	-
CC (%)	15 (48.4)	18 (60)	1.600 [0.580-4.414]	0.036
rs6983267				
TT+GT (%)	24 (77.4)	21 (70)	Referință	-
GG (%)	7 (22.6)	9 (30)	1.469 [0.466-4.633]	0.510
rs16969681				
TT+CT (%)	9 (29)	11 (39.6)	Referință	-
CC (%)	22 (71)	19 (63.3)	0.707 [0.241-2.068]	0.525

Variabilele sunt exprimate ca număr de cazuri, cu procente între paranteze. Valorile italicizate indică semnificația statistică ($p < 0.050$). CCR, Cancer Colorectal; OR, odds ratio; CI, Confidence interval; TCF7L2, Transcription factor 7-like 2; CASC8, Cancer Susceptibility 8; GREM1, Gremlin 1.

Diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri (diabetici/non-diabetici) au fost identificate în privința IMC ($p=0.023$), a valorilor glicemiei ($p<0.001$), HbA1c ($p<0.001$) și markerului tumoral CA19-9 ($p=0.015$). Au existat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri privind durata intervenției chirurgicale ($p=0.013$), complicațiile postoperatorii ($p=0.046$) și numărul de zile de spitalizare postoperatorie ($p=0.042$). Intervențiile chirurgicale pe cale laparoscopică au fost mai puțin frecvente la pacienții care asociau DZ (26.7%), comparativ cu non-diabeticii (35.5%). Un singur pacient cu

T2DZ a necesitat reintervenție chirurgicală. Nu s-au înregistrat decese postoperatorii în prima lună și nici reinternări.

Tabelul 32. Caracteristicile perioperatorii ale pacienților cu CCR în funcție de T2DZ

Variabile	CCR (n=61)		OR [95% CI]	p-value
	(+) T2DZ (n=30)	(-) T2DZ (n=31)		
Tipul operației*				
Laparoscopic	8 (26.7)	11 (35.5)	Referință	-
Deschis	22 (73.3)	20 (64.5)	0.488 [0.120-1.833]	0.457
Durata operației (min)	191.8±20.78	196.1±25.67	0.048 [0.015-0.964]	0.013
Complicații po.*	9 (30)	3 (9.7)	0.250 [0.060-1.038]	0.046
Reintervenții*	1 (3.3)	0	0.967 [0.905-1.033]	0.305
Spitalizare po	7.03±1.21	6.13±0.88	-	0.042
Mortalitatea la 30 zile po	0	0	-	NS
Reinternări	0	0	-	NS

Variabilele sunt exprimate ca medie ± SD (Deviația Standard), dacă nu se indică altfel. *Număr de cazuri, cu procente între paranteze. Valorile italice indică semnificația statistică ($p < 0.050$). CCR, Cancer Colorectal; T2DZ, Diabet Zaharat Tip II; OR, Odds Ratio; po, postoperator.

Complicațiile postoperatorii ale pacienților cu CCR au fost calculate folosind clasificarea Clavien-Dindo, Complicațiile minore (Gradul I: 3.2%, Gradul II: 3.2%, Gradul IIIA: 3.2%) au fost frecvent întâlnite la pacienții non-diabetici, comparativ cu complicațiile majore ($\geq$ Gradul IIIB= 0). Pacienții non-diabetici au avut înregistrate complicații minore și majore, frecvența cea mai mare fiind înregistrată la Gradul II (16.7%), cele majore însumând 3.3%, iar cea mai mare clasă de complicații fiind IIIB. Gradul IV și V Clavien-Dindo nu a fost identificat la nici un pacient. Complicațiile potoperatorii frecvent întâlnite la pacienții din studiu sunt ilustrate comparativ pentru pacienții diabetici și non-diabetici în Figura 56.

Pacienții diabetici au asociat tumori avansate în proporții semnificative T3/T4 (70%), iar cei non-diabetici au avut tumori incipiente cu invazie până la nivelul muscularei proprii în proporție de 35.5%. Determinările secundare s-au înregistrat în 10% din cazurile de pacienți cu T2DZ,

comparativ cu pacienții fără DZ: 6.5%. În urma analizei univariate au fost evidențiate diferențe între cele două categorii (open/laparoscopic), cu semnificație statistică pentru intervențiile realizate laparoscopic: ileusul postoperator ($p=0.008$) și durata intervenției chirurgicale ($p=0.002$). Durata intervenției chirurgicale își menține semnificația statistică și în analiza multivariată ($p=0.024$), la care se adaugă o asocieră importantă a intervențiilor laparoscopice cu: un Grad ≤ 3 de complicații postoperatorii ($p=0.040$), cu lipsa infecției postoperatorii ($p=0.040$).

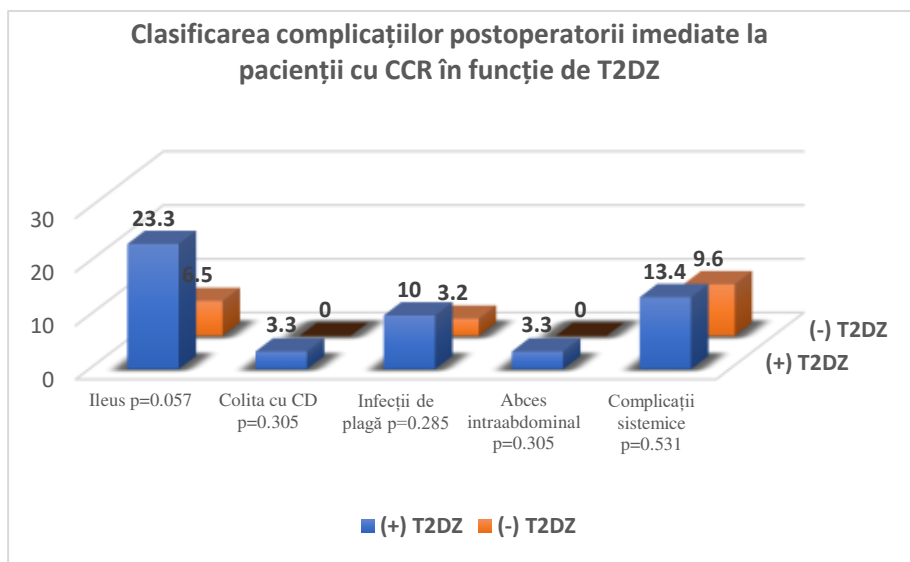


Figura 56. Clasificarea complicațiilor postoperatorii imediate la pacienții cu CCR în funcție de T2DZ

Concluzii sumare importante:

1. Dezvoltarea cancerului colorectal prezintă o asocieră cu polimorfismul rs7903146 al TCF7L2 cu semnificație scăzută din punct de vedere statistic, dar cu risc crescut pentru genotipul homozigot (TT).
2. Nu există asocieră între polimorfismul rs6983267 al CASC8 și rs16969681 al GREM1 cu cancerul colorectal.
3. S-a identificat o asocieră cu semnificație statistică între rs7903146, rs6983267, rs16969681 și pacienții cu diabet zaharat tip II și cancer de colon sau de rect.

4. Diabetul zaharat tip II influențează în sens negativ rata complicațiilor postoperatorii după intervenții chirurgicale pentru cancer de colon sau de rect, cu un timp crescut de spitalizare.
5. Chirurgia laparoscopică, prin îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii, aduce beneficii pacienților care asociază diabet zaharat tip II.

7. ORIGINALITATEA TEZEI

Prezenta lucrare investighează legătura dintre diabetul zaharat tip II și cancerul colorectal din punct de vedere demografic, clinic, biologic, histo-patologic, al managementului chirurgical, dar și din punct de vedere genetic. Elementele de originalitate ale tezei constau în cumulul de rezultate obținut în fiecare din cele trei studii realizate.

Primul studiu, **”Aspectul clinic și histopatologic al carcinoamelor colorectale la pacienții diabetici corelat cu supraviețuirea”** este singurul studiu amplu din România care a abordat existența unei legături dintre diabetul zaharat tip II și cancerul colorectal, impactul diabetului în perioada perioperatorie și supraviețuirea la distanță a acestor pacienți. Evaluarea caracteristicilor acestor pacienți determină constituirea de noi protocoale de screening, diagnostice și terapeutice în vederea creșterii calității vieții și a duratei de supraviețuire.

Al II-lea studiu, intitulat **”Instabilitatea microsatelitară în cancerul de colon la pacienții diabetici”**, conferă abordarea statusului instabilității microsatelitare la pacienții cu cancer colorectal, caracteristicile demografice, clinico-biologice și morfo-patologice ale acestor pacienți, cu abordarea comparativă a pacienților diabetici și non-diabetici; fiind printre puținele studii din literatura de specialitate internațională și unicul din România care studiază supraviețuirea la distanță a pacienților MSI/MSS, dar și asocierea T2DZ cu MSI.

Originalitatea studiului III, **”Polimorfismul TCF7L2, CASC8 și GREM1 la pacienții cu cancer colorectal și diabet zaharat tip II”** este conferită de studiul polimorfismului rs6983267 al CASC8 și rs16969681 al GREM1 la pacienții cu cancer colorectal cu diabet zaharat tip II și fără diabet, comparativ cu un lot martor, fiind primul studiu din domeniu care a abordat o categorie aparte de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf. Accesed 04.05.2022
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. et. al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
37. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):609-18. doi: 10.1200/JCO.2005.01.086
291. Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA, et. al. Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1619-32. doi: 10.1007/s00125-012-2526-0
292. Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, van de Poll-Franse LV. Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights. *Diabetes Metab*. 2014 Apr;40(2):120-7. doi: 10.1016/j.diabet.2013.12.007
293. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Mar-Apr;17(2):441-6. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00790.x
298. Kaelin WG Jr, Thompson CB. Q&A: Cancer: clues from cell metabolism. *Nature*. 2010 Jun 3;465(7298):562-4. doi: 10.1038/465562a
299. Nicholas J, Charlton J, Dregan A, Gulliford MC. Recent HbA1c values and mortality risk in type 2 diabetes. population-based case-control study. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e68008. doi: 10.1371/journal.pone.0068008
300. Edna TH, Karlsen V, Jullumstrø E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology*. 2012 May;59(115):713-6. doi: 10.5754/hge11479

301. AP., Polednak. Comorbid diabetes mellitus and risk of death after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *Cancer Detect Prev.* 2006;30(5):466-72. doi: 10.1016/j.cdp.2006.07.003
302. Bella F, et. al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Aug;139(8):1303-10. doi: 10.1007/s00432-013-1439-8
303. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et. al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 1;21(3):433-40. doi: 10.1200/JCO.2003.07.125
304. Jeon JY, Jeong DH, Park MG, et. al. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e55196. doi: 10.1371/journal.pone.0055196
305. Huang YC, Lin JK, Chen WS, et. al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011 Feb;137(2):211-20. doi: 10.1007/s00432-010-0879-7
374. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et. al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1674-85. doi: 10.2337/dc10-0666
458. Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami MH. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer. *Adv Biomed Res.* 2018 Feb 16;7:28. doi: 10.4103/abr.abr_185_16
464. Nakayama Y, Iijima T, Wakaume R, et. al. Microsatellite instability is inversely associated with type 2 diabetes mellitus in colorectal cancer. *PLoS One.* 2019 Apr 19;14(4):e0215513. doi: 10.1371/journal.pone.0215513
465. Shubin V, Shelygin Y, Achkasov S, et. al. Microsatellite Instability in Russian Patients with Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 25;23(13):7062. doi: 10.3390/ijms23137062
466. Jung SB, Lee HI, Oh HK, et. al. Clinico-pathologic Parameters for Prediction of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2012 Sep;44(3):179-86. doi: 10.4143/crt.2012.44.3.179

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Mitroi, A. F., **Leopa, N.**, Dumitru, E., Dumitru, A., Tocia, C., Popescu, I., Mitroi, A., & Popescu, R. C. TCF7L2, CASC8, and GREM1 polymorphism and colorectal cancer in south-eastern Romanian population. *Medicine* (Baltimore). 2023 Feb 17;102(7):e33056. doi: 10.1097/MD.00000000000033056. Factor de impact=1.817; <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033056>
2. Popescu RC, **Leopa N**, Dumitru E, Mitroi AF, Tocia C, Dumitru A, Brînzan C, Botea F. Influence of type II diabetes mellitus on postoperative complications following colorectal cancer surgery. *Exp Ther Med*. 2022 Aug 2;24(4):611. doi: 10.3892/etm.2022.11548. Factor de impact=2.447; <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2022.11548>
3. Mitroi AF, **Leopa N**, Dumitru E, Brînzan C, Tocia C, Dumitru A, Popescu RC. Association of *TCF7L2*, *CASC8* and *GREM1* Polymorphisms in Patients with Colorectal Cancer and Type II Diabetes Mellitus. *Genes* (Basel). 2022 Jul 22;13(8):1297. doi: 10.3390/genes13081297. Factor de impact=4.414; <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/8/1297>
4. Popescu RC, Botea F, Dumitru E, Mazilu L, Micu LG, Tocia C, Dumitru A, Croitoru A, **Leopa N**. Extended Lymphadenectomy for Proximal Transverse Colon Cancer: Is There a Place for Standardization? *Medicina*. 2022; 58(5):596. <https://doi.org/10.3390/medicina58050596> Factor de impact=2.430; <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/5/596/htm>
5. **Leopa N**, Dumitru E, Dumitru A, Tocia C, Prazaru MD, Costea DO, Popescu RC. The Clinicopathological Differences of Colon Cancer in Young Adults Versus Older Adults. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022 Mar 18. doi: 10.1089/jayao.2021.0184. Epub ahead of print. PMID: 35319280. Factor de impact= 2.223; <https://doi.org/10.1089/jayao.2021.0184>
6. Popescu RC, Tocia C, Brînzan C, Cozaru GC, Deacu M, Dumitru A, **Leopa N**, Mitroi AF, Nicolau A, Dumitru E. Molecular profiling of the colon cancer in South-Eastern Romania: Results from the

MERCUR study. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 8;100(1):e24062. Factor de impact= 1.552; doi: 10.1097/MD.00000000000024062. https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/01080/Molecular_profiling_of_the_colon_cancer_in.46.aspx

7. **Leopa, Nicoleta**, Andrei Dumitru, Anca Mitroi, Cristina Tocia, and Razvan Popescu. 2021. "Colorectal Cancer in Patients With Diabetes Mellitus". Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 28 (1), 47-53. BDI <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/914>
8. Catalin, Popescu Razvan, **Nicoleta, Leopa**, Gentiana, Micu Luminita, Ovidiu, Costea Daniel, Minodora, Olteanu Cornelia, Florin, Ciobanu and Andrei, Dumitru. "Colon Cancer in Patients with Crohn's Disease and Diabetes Mellitus" ARS Medica Tomitana, vol.26, no.3, **2020**, pp.150-153. BDI <https://doi.org/10.2478/arism-2020-0030>
9. Razvan, Popescu, **Leopa Nicoleta**, Ionut, Iorga, Nicolau, Antonela-Anca and Andrei, Ghioldis. "Multivisceral Resection of Advanced Sigmoid Colon Cancer" ARS Medica Tomitana, vol.26, no.2, **2020**, pp.95-99. BDI <https://doi.org/10.2478/arism-2020-0019>

Lucrări din cercetarea doctorală susținute oral și publicate în rezumat:

10. **Nicoleta Leopa**, R.C. Popescu, A. Dumitru, A.C. Ghioldis, I.E. Iordache, "Aspecte clinice si patologice la pacientii tineri cu cancer de colon", Editura Celsius, Chirurgia, 2021, Vol 116, Supplement 1, Conferința Națională de Chirurgie, Sinaia, 9-12 iunie 2021. <https://www.revistachirurgia.ro/supplements/2021-supplement-1.php>
11. R.C. Popescu, **Nicoleta Leopa**, Cornelia Olteanu, Cristina Dan, A.C. Ghioldis, A. Kacani, "Limfadenectomia extinsa in cancerul de colon transvers proximal: standard terapeutic?", Editura Celsius, Chirurgia, Abstracts from the National Congress of Surgery, 8-11 June 2022, Sinaia, Romania, Vol 117, Supplement 1. <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/supplements/2022-supplement-1.pdf>

12. R.C. Popescu, **Nicoleta Leopa**, A. Ghioldis, Cornelia Olteanu, A. Kacani, " Complete mesocolic excision and central vascular ligation in patients with right colon cancer", Editura Celsius, Chirurgia, Abstracts from the 11th National Congress of Coloproctology, 17th – 19th March 2022, Bucharest, Romania.
<https://www.coloproctologiecongres.ro/program/>

Lucrări tip poster din cercetarea doctorală și publicate în rezumat:

13. **Nicoleta Leopa**, RC Popescu," Impact of body mass index on surgical and oncological outcomes in total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open procedures", Colorectal Disease, Abstracts of the 16th Annual Scientific Conference of the European Society of Coloproctology, 22-24 September 2021, Impact Factor: 3.788 (autor principal) DOI: [10.1111/CODI.15852](https://doi.org/10.1111/CODI.15852)
14. **Nicoleta Leopa**, RC Popescu, Y Timurlenc, DO Costea, IE Iordache, Mihaela Pundiche, TS Nițu, AC Ghioldiș, " The effect of diabetes on the perioperative outcomes of laparoscopic colorectal cancer surgery patients: laparoscopic versus open procedures", Editura Celsius, Chirurgia, Abstracts from the XIth National Congress of the Romanian Association for Endoscopic Surgery, 28.09-01.10.2022 Timișoara, Romania.
<https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/865d90224adf4cd9baca23db20a921fe>
15. **Nicoleta Leopa**, RC Popescu, Cristina Dan, RD Bosneagu, AC Ghioldis, Cornelia Olteanu, F Ciobanu, Cristina Butelchin, A Kacani, " Laparoscopic versus open surgery in obese patients with colorectal cancer", Editura Celsius, Chirurgia, Abstracts from the XIth National Congress of the Romanian Association for Endoscopic Surgery, 28.09-01.10.2022 Timișoara, Romania.
<https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/865d90224adf4cd9baca23db20a921fe>
16. **Nicoleta Leopa**, R.C. Popescu, E. Dumitru, A. Dumitru, Cristina Tocia, Anca-Florentina Mitroi, I.E. Iordache, " The effect of diabetes on the perioperative outcomes of colorectal cancer surgery patients", Editura Celsius, Chirurgia, Abstracts from the 11th

National Congress of Coloproctology, 17th – 19th March 2022,
Bucharest, Romania.

<https://www.coloproctologiecongres.ro/program/>

Granturi / proiecte de cercetare câștigate prin competiție

17. Proiect de cercetare: DIACORT: **Plomorfismul TCF7L2, mecanism molecular al asocierii Diabetului Zaharat tip II cu Cancerul Colorectal** (în colaborare cu CEDMOG), 2020. FDI: CNFIS-FDI-2020-0523 „Excelență, performanță și competitivitate în cercetarea biomedicală din Universitatea Ovidius din Constanța”