

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL CHIRURGIE GENERALĂ**

***SCREENINGUL PENTRU CANCERUL COLORECTAL  
LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. PĂTRAȘCU TRAIAN**

**Student-doctorand:  
AGACHE ALEXANDRA**

**BUCUREȘTI 2021**

## Cuprins

<b>Introducere.....</b>	<b>5</b>
<b>I. Partea generală – Situația actuală.....</b>	<b>7</b>
1. Diabetul zaharat tip II.....	7
2. Cancerul colorectal.....	12
2.1. Epidemiologie.....	12
2.2. Screeningul pentru cancerul colorectal.....	15
2.3. Factori de risc pentru cancerul colorectal.....	23
2.4. Diagnosticul și stadializarea cancerului colorectal .....	24
2.5. Factori de prognostic în cancerul colorectal.....	28
2.6. Tratamentul cancerului colorectal .....	30
2.7. Urmărirea în cancerul colorectal .....	43
2.8. Supraviețuirea și prognosticul în cancerul colorectal .....	46
3. Diabetul zaharat tip II ca factor de risc independent pentru cancerul colorectal.....	47
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>52</b>
4. Scop și obiective generale.....	52
5. Metodologia generală a cercetării.....	54
Studiului I-Analiza asocierii diabetului zaharat tip II cu cancerul	
6. colorectal.....	55
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	55
6.2. Material și metodă .....	55
6.3. Rezultate.....	56
6.4. Discuții .....	63
7. Studiului II-Analiza criteriilor/caracteristicilor pacienților cu Diabet zaharat tip II candidați pentru screeningul cancerului colorectal.....	66
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	66
7.2. Material și metodă .....	66
7.3. Rezultate.....	67
7.4. Discuții.....	106
8. Scor de risc pentru cancer colorectal la pacienții cu diabet zaharat tip II .....	108
9. Concluzii și contribuții personale.....	128
Bibliografie.....	130
Anexe.....	144

## LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- „Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives”  
**Alexandra Agache**, Petronel Mustătea, Octavian Mihalache, Florin Teodor Bobîrca, Dragoș Eugen Georgescu, Cristina Mihaela Jauca, Andra Bîrligea, Horia Doran, Traian Pătrașcu  
Revista Chirurgia Review Articles, no. 5, 2018  
Article DOI: 10.21614/chirurgia.113.5.603
- „Screening criteria for colorectal cancer in patients with type II diabetes mellitus”  
**Alexandra AGACHE**, Sabin BOTEĂ, Petronel MUSTĂȚEA, Florin BOBÎRCĂ, Traian PĂTRAȘCU  
Revista Medicina Moderna, Original Paper Volume 27 Issue 3 Sept 2020  
Article DOI: <https://doi.org/10.31689/rmm.2020.27.3.195>
- „SCREENING CRITERIA FOR COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS”  
**Alexandra Agache**, Petronel Mustatea, Prof. Traian Patrascu Clinical Hospital Dr I Cantacuzino, Bucharest, RO  
EUROPEAN COLORECTAL CONGRESS 2020 29 November – 2 December 2020, St.Gallen, Switzerland Poster:

## Introducere

Incidența crescută atât a cancerului colorectal cât și a diabetului zaharat de tip II, precum și faptul că reprezintă cauze importante de morbiditate și mai ales mortalitate crescute, încadrează cele două patologice pe lista de priorități a sistemului de sănătate publică. Impactul separat, dar mai ales în asociere a celor două patologii este major atât asupra ratei de morbiditate și mortalitate, cât și asupra sistemului social și economic.

### I. PARTEA GENERALĂ

**Capitolul I** este reprezentat de studiul situației actuale în ceea ce privește cele două patologii și corelația dintre acestea, astfel fiind împărțit la rândul său în 3 mari subcapitole.

1. Diabetul zaharat este o boală de actualitate cu o prevalență globală (vârsta-standardizată) ce a crescut de aproximativ două ori pe parcursul a 34 de ani (1980 - 4,7% față de 2014 - 8,5%) la indivizii adulți. Rata mortalității datorate exclusiv diabetului zaharat și complicațiilor acestuia se menține încă la cote ridicate (numărul deceselor în 2012 – aproximativ 3.7 milioane). Studiile epidemiologice arată că din numărul total de decese, 43% au survenit la cei sub 70 de ani. [3,4]

În România, prevalența diabetului zaharat este de peste 13% din populația cu vârsta cuprinsă între 20-79 de ani. Conform datelor publicate de Ministerul Sănătății (Studiu Național privind Prevalența Diabetului), în 2017, în România erau înregistrate 1.785.300 cazuri de diabet la adulți cu vârsta între 20 și 79 de ani. În 2018, 860.558 de pacienți cu diabet au beneficiat de tratament în cadrul Programului Național de Diabet, iar în primul semestru al anului 2019, numărul acestora a fost de 821 587. Se consideră că la fiecare pacient diabetic nou diagnosticat există 1-2 cazuri de persoane diabetice ned diagnosticate. Conform Casei Naționale de Asigurări de Sănătate (CNAS), între 2006 și 2016 numărul persoanelor pentru care s-au decontat tratamente pentru diabet s-a dublat, iar costurile au crescut de 6 ori. [6,7,8]

2. Bolile neoplazice reprezintă o altă patologie de mare interes, acestea fiind încă în fruntea clasamentului (locul al doilea) în ceea ce privește mortalitatea globală. În cazul mortalității prin cancer locul fruntaș este încă ocupat de cancerul bronho-pulmonar, urmat de cancerul colorectal (CCR) (9,5%). Și în ceea ce privește rata de incidență globală, cancerul colorectal se menține pe podium, fiind încadrat pe locul al treilea (10.2%) după neoplasmul bronho-pulmonar și cancerul de sân. [13]

În România, în anul 2018 incidența cancerului colorectal este situată pe locul al doilea, atât la sexul masculin cât și la cel feminin (14.4% respectiv 11.9%). În ceea ce privește mortalitatea, CCR se situează pe locul al doilea după cancerul bronhopulmonar cu o rată a mortalității de 12.4%. [13]

Screeningul cancerului colorectal se definește ca un control la o anumită perioadă de timp stabilită de ghiduri internaționale, a indivizilor asimptomatici încadrați în diferite grupe de risc. Cancerul colorectal are anumite caracteristici care îl pretează pentru screening. Impactul screeningului asupra ratei de incidență și mai ales asupra ratei de mortalitate a fost major, fapt subliniat și certificat prin multiple studii efectuate mai ales în țările vestice, unde și programele de screening sunt foarte bine puse la punct și cu adevărat implementate. De mai bine de două decenii, modalitățile de screening pentru cancerul colorectal s-au dezvoltat și multe programe bazate pe populație au fost implementate. Totuși, variații geografice largi rămân în ceea ce privește implementarea screeningului pentru cancerul colorectal. Există variații mari și în Europa, la nivel național mai ales datorate și faptului că ghidurile europene au apărut prima oară în 2010. [50] Programe de screening variate (pilot, oportuniste sau organizate) erau deja în desfășurare la acea perioadă. De asemenea, există o diferență considerabilă în ceea ce privește resursele financiare disponibile pentru screening. Toți acești factori cumulați au dus la această distribuție geografică variată. Lipsa unui program de screening dezvoltat la nivel național fiind și una din motivațiile de bază a alegerii acestei teme de doctorat. [14-26]

3. Există studii deja în literatura de specialitate, încă din anii 1990, care au observat și au ridicat problema cum că diabetul zaharat tip II este implicat direct etiologic în dezvoltarea celulelor canceroase în mai multe tipuri de neoplazii: sân, endometru, colon, rect, pancreas, ficat și limfom non Hodgkin. Actual, există printre specialiști un punct comun de gândire, aceștia dovedind prin numeroase studii că diabetul zaharat tip II este un factor de risc independent pentru cancerul colorectal, că terapia cu insulină are impactul cel mai mare asupra apariției cancerului colorectal dintre tratamentele

antidiabetice, precum și faptul că morbiditatea, riscul de recidivă și mortalitatea sunt sever modificate negativ la pacienții cu diabet zaharat tip II. [58-76]

Însă, în pofida existenței a numeroase dovezi experimentale, studii epidemiologice și meta analize, nu există la momentul actual un impact practic al acestei afirmații, în sensul adaptării screeningului pentru cancerul colorectal la acești pacienți.

**Capitolul II** reprezintă partea de contribuții personale și este împărțit în 6 subcapitole în care sunt prezentate 2 studii.

#### **4. Scop și obiective generale**

Plecând de la aspectele menționate, precum și de la constatările personale din practica curentă și din literatura de specialitate, și totodată având îndrumarea necesară și susținerea multidisciplinară, mi-am propus să analizez asocierea diabetului zaharat tip II ca un factor de risc independent pentru apariția neoplasmelor colorectale, dar mai ales stabilirea unor criterii de screening adecvat, precum și promovarea implementării acestora, în vederea îmbunătățirii supraviețuirii, a calității vieții și a impactului socio-economic.

Obiectivele generale ale cercetării au fost:

1. Analiza asocierii diabetului zaharat tip II cu cancerul colo-rectal
2. Impactul diabetului zaharat tip II asupra morbi-mortalității asociate pacientului cu neoplasm colo-rectal
3. Identificarea unor caracteristici specifice pacientului diabetic la risc de a dezvolta cancer colo-rectal
4. Stabilirea unor criterii fezabile pentru îndrumarea țintită a pacienților cu DZ tip II către screeningul pentru cancer colo-rectal
5. Analiza corelațiilor între diagnosticul cancerului colo-rectal și caracteristicile pacientului diabetic identificate
6. Propunerea unui scor de risc

#### **5. Metodologia cercetării științifice**

Cercetarea s-a desfășurat respectând toate normele de etică privind cercetarea științifică, în vigoare atât la nivelul Uniunii Europene cât și la nivel național – Legea 206/2004 privind buna conduită în cercetarea științifică, dezvoltarea științifică și inovare.

Studiu, din punct de vedere al designului teoretic, are următoarele caracteristici:

**Unicentric:** desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, București

**Nonexperimental:** nu va influența managementul terapeutic

**Descriptiv:** va descrie lotul de pacienți din prisma parametrilor cuantificați

**Corelațional:** va examina relația dintre parametrii analizați

**1 studiu Retrospectiv:** datele au fost colectate în intervalul ianuarie 2015 – decembrie 2016

**1 studiu Prospectiv:** tip caz control desfășurat în perioada 01.2017-12.2018

## 6. Studiul I

În clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic Dr. I Cantacuzino din București se efectuează în mod curent intervenții chirurgicale pentru neoplazii din sfera colorectală. Cel mai frecvent pacienții sunt adresați clinicii prin colaborări interdisciplinare cu medicii de familie, gastroenterologi sau medici oncologi, iar ocazional cunoștințele dobândite ale chirurgilor clinicii le permit acestora să investigheze și să diagnosticheze neoplazii colorectale la pacienți prezentați în clinică pentru alte patologii.

Astfel am realizat un studiu retrospectiv, descriptiv efectuat în conformitate cu recomandările Comitetului de Etică al Spitalului. Acest studiu a cuprins un lot de 183 de pacienți cu cancer colorectal internați și operați în secția Chirurgie I a Spitalului Clinic Dr. I. Cantacuzino, în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2016.

### **Concluzii parțiale – Perspective:**

În lotul studiat de 183 de pacienți cu cancer colorectal internați și operați în clinică, aproape o treime (57 de pacienți ~31,15%) asociau diabet zaharat tip II.

În ceea ce privește sexul, conform cu literatura de specialitate, și la nivelul acestui lot predomină sexul masculin, și nu au existat diferențe semnificative între distribuția pacienților în grupuri în funcție de acest criteriu.

Cel mai afectat grup de vârstă la nivelul lotului a fost grupul de 60-69 de ani, această distribuție păstrându-se și la nivelul subgrupurilor, descoperire superpozabilă raportată la literatura de specialitate.

Luând în calcul și indicele de masă corporal se constată că mediana la nivelul întregului lot a fost de 31.55 kg/m<sup>2</sup>, cei mai mulți pacienți (115) fiind încadrați în intervalul 25-29.9, adică

supraponderali în timp ce la nivelul grupului cu DZ tip II s-a constatat că predomină pacienții încadrați în grupa cu IMC între 30 și 34,99 adică obezitate grad I (29 de pacienți), fiind extrem de bine cunoscut faptul ca diabetul zaharat se asociază cu un IMC crescut.

Tabloul paraclinic evidențiază valori mai mici la nivelul lotului cu diabet zaharat față de lotul fără diabet zaharat în ceea ce privește parametrii evaluați, și anume hemoglobina și proteinele serice totale, însă cu valori mai mari în ceea ce privește ACE.

La nivelul grupului cu diabet zaharat s-a constatat un trend al valorilor mai scăzut, astfel în ceea ce privește valorile minime ale hemoglobinei și proteinelor serice se observă că acestea fac parte din acest grup (7,8 g/dL și respectiv 4,1g/dL), iar ca și valori maxime la nivelul grupului cu diabet zaharat, s-au înregistrat următoarele valori hemoglobina – 13, 2 g/dL și proteine serice totale de 6,1.

În ceea ce privește valorile markerului tumoral CEA, se constată că la nivelul lotului cu diabet zaharat tip II valorile înregistrate sunt mai mari cu o valoare medie de 15,3 față de valoarea medie a întregului lot de 12,3.

Se constată o uniformizare la nivelul celor 2 grupuri a trendului în ceea ce privește localizarea tumorală (cea mai frecventă localizare fiind la nivelul rectului și joncțiune rectosigmoidiană) și implicit și în ceea ce privește intervenția chirurgicală aleasă.

S-a constatat că în ceea ce privește stadializarea TNM, cei mai mulți pacienți au fost depistați cu cancer colorectal în stadiul III (64%) urmați de pacienții încadrați ca stadiul II TNM (22%), frecvențe păstrate și la nivelul subgrupurilor. În stadiul I TNM au fost depistați doar 5% din pacienți.

Cele mai semnificative diferențe între cele două grupuri s-au constatat în ceea ce privește distribuția în funcție de durata de spitalizare, morbiditate și mortalitate.

Durata medie de spitalizare a fost de 15 zile la nivelul grupului fără diabet zaharat (n=126), în timp ce la nivelul lotului cu diabet zaharat tip II (n=57) a fost de 19 zile.

În ceea ce privește complicațiile postoperatorii frecvența la pacienții diabetici a fost mai mare. S-a observat că cea mai frecventă complicație a fost supurația de plagă întâlnită la 18 pacienți din grupul cu diabet zaharat și la 9 pacienți din grupul fără diabet zaharat. Fapt deja cunoscut și dovedit în literatura de specialitate și datorat statusului de cicatrizare, vindecare și



apărare mai scăzut al pacienților diabetici precum și asocierea mai frecventă dintre diabetul zaharat tip II și obezitate.

Fistulele de anastomoză, considerate cea mai reductabilă complicație postoperatorie în chirurgia colorectală a fost întâlnită la 5 pacienți (2,73%), 3 dintre aceștia asociind și diabet zaharat tip II. De menționat faptul că în cazul clinicii de chirurgie, se utilizează aproape constant pentru intervențiile chirurgicale colorectale începând cu tumorile localizate de la nivelul colonului stâng și până la cele localizate la nivelul rectului inferior, ca și metodă de protecție a anastomozelor, tubul transanal. Pentru cei 5 pacienți cu fistulă de anastomoză colorectală intervențiile chirurgicale au fost realizate pentru tumori de rect mediu și inferior pentru care s-au practicat rezecții anterioare joase cu anastomoze mecanice protezate cu tub transanal transanastomotic. Un singur pacient la care a fost depistată această complicație a răspuns la tratament conservator, acesta fiind din grupul celor fără diabet zaharat tip II, restul pacienților necesitând reintervenția chirurgicală cu desființarea anastomozei și realizarea unei colostomii terminale.

De asemenea, conform literaturii de specialitate în privința ratei de supraviețuire, se constată la nivelul lotului că pacienții cu diabet zaharat tip II au o mortalitate mai ridicată. Astfel se observă că rata de supraviețuire la 6 luni a fost de 84%, la 12 luni de 54%, iar la 24 de luni de 49%, față de grupul fără diabet zaharat tip II unde rata de supraviețuire a fost la 6 luni de 94%, la 12 luni de 85%, iar la 24 de luni de 72%.

## **7. Studiul II**

Pornind de la un studiu bibliografic aprofundat, cu un interes surescitat de constatarea de la nivelul acestui studiu retrospectiv (aproape 1/3 din pacienții internați și operați la nivelul clinicii de Chirurgie Generala I. Juvara au asociat diabet zaharat tip II, precum și o evoluție postoperatorie grevată de o morbi-mortalitate crescută) am demarat cel de-al doilea studiu prospectiv în vederea analizării posibilității de stabilire unor criterii/caracteristici ale pacientului diabetic candidat pentru screeningul cancerului colorectal cu scopul de a depista această boala în stadii incipiente pentru a putea îmbunătăți calitatea vieții și mai ales supraviețuirea.

Studiu prospectiv de tip caz control efectuat în conformitate cu recomandările Comisiei de Etică a Spitalului, desfășurat în perioada 01.2017-12.2018 ce include un număr de 442 de subiecți prezentați la Spitalul Clinic Dr. I Cantacuzino.

Colonoscopiile au fost efectuate în cadrul clinicii de gastroenterologie - laborator de endoscopie digestivă, după semnarea în prealabil a unui consimțământ informat, elaborat în deplină concordanță cu normele etice de practică actuală.

Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: 1 lot de pacienți cu diabet zaharat tip II (N=194) și 1 lot cu pacienții fără diabet zaharat tip II (N=248).

Selecția pacienților s-a făcut în ordinea prezentării în clinică și în ordinea îndeplinirii criteriilor de includere și absența celor de excludere.

### **Concluzii**

Se poate rezuma că în urma analizei statistice au fost decelate anumite criterii ce prezintă o corelație semnificativă din punct de vedere statistic pentru apariția cancerului colorectal, unele dintre ele fiind în conformitate și cu anumite studii din literatura de specialitate.

O corelație pozitivă semnificativă statistic la nivelul ambelor loturi, s-a observat între vârsta pacientului, IMC, sexul, valorile proteinei C reactive raportate la apariția rezultatelor pozitive la colonoscopie (cu un risc ce crește progresiv cu vârsta, valoarea IMC-ului și a proteinei C reactive).

Se constată că cei mai mulți pacienți cu rezultate pozitive au fost încadrați în grupa de vârstă 60-69 de ani, cu o valoare prag de 60 de ani, peste care riscul de a dezvolta cancer colorectal crește.

Conform cu literatura de specialitate și la nivelul studiului nostru se evidențiază faptul că sexul masculin prezintă un risc mai crescut de a dezvolta neoplazii sau leziuni precursoare neoplasmului colorectal.

Valoarea IMC comparabilă între cele 2 loturi sugerează că obezitatea (în concordanță cu literatura de specialitate) ar fi un contribuitor important independent la riscul de cancer colorectal.

Valorile PCR se corelează pozitiv cu rezultatele pozitive ale colonoscopiei la nivelul ambelor loturi, însă cu valori semnificativ mai mari la nivelul lotului 1 ceea ce sugerează un

status proinflamator al acestor pacienți și poate aduce o contribuție semnificativă în depistarea pacienților la risc de a dezvolta o leziune neoplazică. Din analiza statistică și descriptivă se poate stabili valoarea prag de 2 mg/dL ca fiind corelată cu riscul de a decela la colonoscopie un rezultat pozitiv.

De asemenea, în ceea ce privește valorile hemoglobinei, se constată că există o corelație negativă, în mod previzibil, stabilindu-se asocierea între valori ale hemoglobinei mai mici cu creșterea rezultatelor pozitive la examenul endoscopic.

Pentru lotul cu diabet zaharat tip II s-au evidențiat asocieri semnificative statistic în ceea ce privește valorile hemoglobinei glicate, tratamentul antidiabetic și vechimea diabetului zaharat raportat la rezultatele pozitive.

În ceea ce privește tratamentul cu antidiabetice orale și dieta s-a evidențiat o corelație negativă cu rezultatul pozitiv al colonoscopiei, în timp ce tratamentul cu insulină și cel combinat, insulină cu antidiabetice orale au realizat o corelație pozitivă semnificativă statistic. Altfel spus pacienții în tratament cu insulină, monoterapie sau în asociere cu ADO au un risc mai mare de a dezvolta tumori colonice sau leziuni precursore (polipi), în timp ce dieta sau tratamentul doar cu ADO par să aibă un rol protectiv.

Se remarcă de asemenea, o asociere semnificativă între durata evoluției diabetului zaharat și rezultatele pozitive la colonoscopie, risc ce crește progresiv peste durata de 5 ani de evoluție a diabetului.

Rezultatele studiului ne-au permis avansarea analizei statistice cu scopul de a și contura un scor de risc pentru cancerul colorectal la pacientul diabetic, folosind criteriile anamnestice, clinice și paraclinice.

## **8. Scor de risc pentru cancer colorectal la pacienții cu DZ tip II**

Pornind de la rezultatele prezentate ne-am propus să realizăm un scor de risc simplu, accesibil oricărui clinician, care să cuprindă criteriile/caracteristici accesibile oricărui clinician chiar și într-un cabinet cu dotări și facilități minime.

1. Primul criteriu luat în calcul a fost vârsta pacienților, iar în funcție de analiza statistică prezentată anterior am stabilit valoarea prag de 60 de ani. Această valoare a fost verificată din punct de vedere statistic și confirmată.

2. Al doilea criteriu luat în calcul a fost IMC cu o valoare prag stabilită de 25 kg/m<sup>2</sup>. Analiza asocierii după cum se poate observa în următoarele tabele este semnificativă din punct de vedere statistic, cu un risc relativ de 1,25 de ori mai mare pentru cei cu IMC>25
3. Al treilea criteriu stabilit a fost valoarea proteinei C reactive la valoarea prag de PCR>=2. La această valoare setată asocierea a fost semnificativă statistic cu un risc relativ de 13 ori mai mare față de pacienții cu valori <2.
4. Al patrulea criteriu analizat a fost legat de tratamentul antidiabetic. După cum am observat deja pacienții în tratamentul cu insulină în monoterapie sau combinat au un risc mai mare de a dezvolta leziuni precanceroase sau chiar cancer colorectal. De asemenea, am constatat că riscul relativ de a avea rezultat pozitiv la colonoscopie este mai mare pentru pacienții cu monoterapie de insulină față de cei cu terapie de insulină combinată. De aceea am decis ca pentru monoterapia cu insulină să acordăm 2 puncte în valoarea scorului, iar pacienților cu terapie combinată să le atribuim 1 punct.
5. Al cincilea criteriu a fost valoarea hemoglobinei glicate, pentru care am ales să testăm inițial valoarea prag de 7,5% (valoare la care considerăm un pacient cu diabet zaharat tip II echilibrat) (Tabel 8.51, Tabel 8.52, Figura 8.48) , dar în urma analizei statistice s-a stabilit că valoarea prag peste care asocierea și riscul de rezultat pozitiv este semnificativă statistic este de >=8.5
6. Al șaselea criteriu luat în calcul este durata de la depistare a diabetului zaharat, care și în literatura de specialitate a fost analizată, însă valorile în ani variază la nivelul studiilor, neputând încă fi stabilită o valoare prag.

Am încercat să analizăm în funcție de diferite grupe de ani de la debutul DZ tip astfel încât să reușim obiectivarea celei mai bune valori prag. Evoluția diabetului zaharat tip II de cel puțin 5 ani a avut o asociere pozitivă în aproape 92% din cazuri, iar riscul relativ de a avea rezultat pozitiv la colonoscopie pentru pacienții cu DZ tip II de peste 5 ani este de 3 ori mai mare față de cei cu diabet zaharat tip II în evoluție de mai puțin de 5 ani. S-a constatat că valoarea medianei în ceea ce privește durata diabetului la pacienții cu rezultate pozitive este de 11 ani, cu o valoare minimă de 2 ani și o valoare maximă de 27 de ani. Atunci când am efectuat împărțirea pacienților în 3 grupe în funcție de durata diabetului s-a constatat că cei mai mulți pacienți au fost încadrați în grupul 5-15 ani (63,1%), urmați de pacienții din grupul peste 15 ani (28,6%). Luând în calcul rezultatele aceste analize statistice am stabilit ca valoarea prag pentru criteriul de vechime al diabetului sa fie peste 5 ani.

În urma analizei statistice prezentate în amănunt și a colectării acestor date într-un întreg unitar, am reușit să stabilim criteriile și să aleg valorile prag ale scorului de risc. Acesta se prezintă sub forma unui tabel cu 7 caracteristici pentru care se acordă câte 1 punct în cazul îndeplinirii criteriului cu excepția valorilor încadrate la tratament pentru care se acordă 1 punct în cazul tratamentului combinat insulină și antidiabetice orale și 2 puncte pentru tratamentul doar cu insulină.

Valoarea maximă a scorului poate fi de 8. Pentru încadrarea în grupe de risc, s-au evidențiat:

- Grupa cu risc scăzut – valori  $\leq 2$
- Grupa de risc mediu – valori  $\leq 4$
- Grupa de risc înalt – valori  $\geq 5$

Ultima grupă de risc reprezintă indicația absolută pentru screening colonoscopic pentru depistarea cancerului colorectal.

Scor de risc pentru cancerul colorectal		
Vârstă	$\geq 60$ ani	
Sex	M	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ,	
Vechime DZ tip II (ani)	$\geq 5$	
Tratament antidiabetic	Insulină și ADO	
	Insulină	
HbA1c (%)	$\geq 8,5\%$	
Valoare PCR (mg/dL)	$\geq 2$ mg/dL	
<b>Total</b>		

## 9. Discuții

Cancerul colorectal și diabetul zaharat constituie o problemă de sănătate publică majoră prin numărul alarmant de cazuri noi, impactul negativ pe care îl au asupra duratei și calității vieții și impactul socio-economic, reprezentând separat cauze de morbiditate și mortalitate majore, iar în asocieră cu riscuri exponențial mărite.

Rata mortalității cancerului colorectal a avut un declin progresiv în ultimele decenii, datorat: detecției și exciziei polipilor colonici, descoperirii CCR într-un stadiu incipient,

tratamentului chirurgical și adjuvant mai eficient și intervenției asupra factorilor de risc modificabili (dietă, stil de viață, efort fizic, fumat).

Un model de microsimulare (MISCAN-Colon) sugerează că screeningului i se poate atribui aproximativ 53% din rata reducerii observată în ceea ce privește mortalitatea prin cancerul colorectal. Un studiu privind trendurile temporale în cancerul colorectal legat de ratele de incidență și screening în SUA a raportat că aproximativ 250.000 până la 500.000 de cazuri ar fi putut fi prevenite între 1987-2010, împreună cu depistarea acestora în stadii incipiente. [8, 59-62] Această scădere a fost atribuită recunoașterii factorilor de risc și implicit limitarea expunerii la aceștia și unui screening eficient în ceea ce privește prevenția.

Dupa un review al literaturii de specialitate precum și o analiză descriptivă amănunțită și aprofundată, a fost posibilă sublinierea afirmației că diabetul zaharat tip II reprezintă un factor de risc independent pentru cancerul colorectal și conturarea unor direcții specifice pentru orientarea studiului prospectiv caz-control.

Din prelucrarea aprofundată statistică a datelor studiului de față, adunate într-un bloc complex și coerent se poate contura un profil al pacientului cu DZ tip II care are o probabilitate maxima de a dezvolta cancer colorectal.

Astfel, am putut realiza chiar și un scor simplu, accesibil, de risc pentru cancerul colorectal la pacienții cu diabet zaharat tip II, încadrând pacienții în funcție de valorile obținute în 3 grupe de risc. Grupa de risc înalt reprezintă din punctul nostru de vedere pacientul cu indicație absolută de a efectua colonoscopie de screening pentru cancerul colorectal.

Acest pacient este mai probabil de sex masculin, cu un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, în vârstă de peste 60 de ani, cu un diabet zaharat dezechilibrat contorizat prin valori ale HbA1c > 8,5%, în evoluție de peste 5 ani, aflat în tratament cu insulină cel mai probabil sau combinat insulină cu ADO și cu un profil biologic inflamator exprimat prin valori prag ale PCR > 2 mg/dL.

## **10. Contribuții personale, limite, perspective**

În concordanță cu scopul și obiectivele propuse în metodologie, pe baza rezultatelor obținute, considerăm că lucrarea de față aduce următoarele contribuții în domeniul științific

1. Evaluarea amănunțită și confirmarea că diabetul zaharat tip II reprezintă un factor de risc independent pentru cancerul colorectal.
2. Sublinierea impactului major asupra sistemului de sănătate publică pe care îl au aceste două patologii precum și creșterea exponențială a acestuia atunci când cele două patologii sunt asociate.
3. Evidențierea necesității unui program de screening implementat eficient la nivel național.
4. Importanța, mai ales la pacientul cu diabet zaharat tip II, a depistării precoce a modificărilor patologice colonice incipiente (leziuni precursore neoplazice sau neoplasm în stadiul incipient).
5. Identificarea, evaluarea și sublinierea caracteristicilor pacientului cu diabet zaharat tip II cu un risc crescut de a dezvolta cancer colorectal
6. Evidențierea riscului cumulat prin asocierea mai multor factori ce duc la dezvoltarea cancerului colorectal la pacientul diabetic.
7. Elaborarea unui scor de risc pentru cancerul colorectal la pacienții cu diabet zaharat tip II, simplu și accesibil oricărui clinician
8. Evidențierea necesității acordării unei atenții speciale acestor bolnavi cu scopul de a crește calitatea vieții și a îmbunătății rata de supraviețuire.

### **Direcții viitoare de cercetare**

Deși numeroase studii din literatură pledează pentru afirmația că diabetul zaharat tip II reprezintă un factor de risc independent pentru cancerul colorectal și pentru faptul că prognosticul și evoluția pacienților diabetici cu cancer colorectal este marcat de o morbiditate și mortalitate mult crescută față de cea a pacienților fără diabet zaharat, o propunere clară concisă de a preveni, depista și trata precoce această problemă lipsește momentan. Studiul nostru își propune să fie una din pietrele de temelie pentru viitoare programe de informare și screening activ ce vor lua în considerare această problemă.

Rezultatele cercetării noastre, ridică o serie de probleme și identifică lipsuri în ceea ce privește, în primul rând screeningul pentru cancerul colorectal la nivel național și în al doilea rând în ceea ce privește atenția acordată relației dintre diabetul zaharat tip II ca factor de risc independent pentru cancerul colorectal și încearcă să atragă atenția și să ofere soluții practice (Scorul de risc pentru cancer colorectal și conturarea unui fenotip al pacientului diabetic

candidat pentru screening al cancerului colorectal). Considerăm că poate fi un punct de pornire pentru direcțiile viitoare de cercetare care ar putea să ofere răspunsuri la întrebările care sunt astăzi insuficient elucidate.

Există o problemă actuală națională și internațională, având în vedere numărul în continuă creștere de pacienți diabetici și creșterea semnificativă de neoplasme colorectale cât și îmbunătățirea prognosticului și supraviețuirii prin programele de screening, importanța cunoașterii că diabetul zaharat tip II reprezintă un factor de risc independent pentru apariția neoplasmelor colorectale, dar mai ales stabilirea unor criterii de screening adecvat acestora în vederea îmbunătățirii calității vieții acestor pacienți și a impactului socio-economic reprezintă o premisă necesară pentru contenția fenomenului la nivel global.

### **Bibliografie selectivă**

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Diabetes atlas, 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2003
3. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*. 2006.
4. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
5. Saeedi, Pouya, et al. "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas." *Diabetes research and clinical practice* 157 (2019): 107843.
6. <http://fadr.ro/diabetul-in-romania/>
7. <http://www.ms.ro/2019/11/14/ziua-mondiala-a-diabetului-zaharat/>
8. Firănescu, Adela-Gabriela, et al. "The global prevalence and incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis." *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 23.3 (2016): 319-326.
9. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21:1414–1431.
10. Herman W et al. Diabetes mellitus in Egypt: risk factors and prevalence. *Diabetic Medicine*, 1995, 12:1126–1131. 5. Al-Lawati JA et al. Increasing prevalence of diabetes mellitus in Oman. *Diabetic Medicine*, 2002, 19:954–95



11. Armstrong, Carrie. "ADA updates standards of medical care for patients with diabetes mellitus." *American family physician* 95.1 (2017): 40-43.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):145.
13. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=642>
14. Levin B. Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. In: Willett CG. editor: Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract. Atlas of Clinical Oncology. Hamilton, London: B.C. Decker Inc; 2001. p. 45-53.
15. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997, *Cancer J Clin*. 1997; 7: 154-160.
16. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773–83.
17. Bărbulescu, M.: Screeningul în cancerul colorectal. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi*, 2007, Vol. 3, Nr. 1.
18. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of the effects of the screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult: an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541–9.
19. Lang CA, Ransohoff D. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA*. 1994; 271: 1011- 1013.
20. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997; 12: 594-642.
21. Smith CS, Fenlon HM. Virtual colonoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16: 219-236.
22. Eddy DM, Nugent FW, Eddy JW, et al. Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model. *Gastroenterology*. 1987; 92: 682-687.
23. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2000: 133: 573-575.
24. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical Aspects of Sporadic Colorectal Cancer. In: Rustgi AK, Crawford JM, editors. *Gastrointestinal Cancer*. Saunders; 2003. p. 379-404.

25. Gupta AK, Melton LJ III, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS et al. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a populationbased study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):150-8.
26. Schreuders, Eline H., et al. "Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes." *Gut* 64.10 (2015): 1637-1649.
27. Graser A, Stieber P, Nagel D, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009;58:241–8.
28. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013;49:3049–54.
29. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704–14.
30. Lieberman DA, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555–60.
31. Park DI, Ryu S, Kim YH, 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;105:2017–25.
32. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149:441–50.
33. Chiu H, Lee Y, Tu C, et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:832–8.
34. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541–9.
35. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;64:784–90.
36. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:1747–63.

37. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:659–69.
38. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1179–87.
39. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:171.
40. de Haan MC, Pickhardt PJ, Stoker J. CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening. *Gut* 2015;64:342–50.
41. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD009259.
42. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:g2467.
43. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: a Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2009.
44. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191–200.
45. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393–405.
46. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014;63:317–25.
47. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370:1287–97.

48. Spada C, Hassan C, Barbaro B, et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut* 2015;64:272–81.
49. Graser A, Melzer A, Lindner E, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *Gastroenterology* 2013;144:743–50.e2.
50. von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Executive summary. *Endoscopy* 2012;44(Suppl 3):SE1–8.
51. Sporea IP, Popescu A. No colorectal cancer screening program in Romania! Thus, start with opportunistic screening. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118:598–600.
52. Avksentyeva M. Colorectal cancer in Russia. *Eur J Health Econ* 2010;10(Suppl 1): S91–8.
53. <https://mfe.gov.ro/au-fost-lansate-ghidurile-beneficiarilor-privind-programele-de-screening-oncologic-si-depistarea-virusului-hepatic-b-si-c/>
54. <http://www.ms.ro/2016/04/13/primul-plan-national-multianual-integrat-de-control-al-cancerului-in-romania/>
55. Benson, V.S., Atkin, W.S., Green, J., Nadel, M.R., Patnick, J., Smith, R.A., Villain, P. and (2012), Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: The international colorectal cancer screening network. *Int. J. Cancer*, 130: 2961-2973. <https://doi.org/10.1002/ijc.26310>
56. 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;44:25.
57. Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, et al. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:381–96.
58. American Cancer Society Cancer Facts & Figures for African Americans 2009–2010. Oklahoma City, OK: American Cancer Society; 2009; Accessed May 26, 2009. [Available from: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp)
59. Simons, C., Schouten, L., Godschalk, R. *et al.* Genetic Variants in the Insulin-like Growth Factor Pathway and Colorectal Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study. *Sci Rep* 5, 14126 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep14126>
60. Sehdev, A., Shih, Y.-C. T., B., Bissonnette, M. B., Olopade, O. I. and Polite, B. N. (2015), Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes:

- A case-control study in a US population. *Cancer*, 121:1071-1078. doi:10.1002/cncr.29165
61. Wang, Jen-Yu, et al. "Risk of colorectal cancer in type 2 diabetic patients: a population-based cohort study." *Japanese journal of clinical oncology* 43.3 (2013): 258-263
  62. Seow, Adeline, et al. "Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study." *Journal of the National Cancer Institute* 98.2 (2006): 135-138.
  63. Deng, L., Gui, Z., Zhao, L. *et al.* Diabetes Mellitus and the Incidence of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* **57**, 1576–1585 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2055-1>
  64. Chang Y-T, Tsai H-L, Kung Y-T, et al. Dose-Dependent Relationship Between Metformin and Colorectal Cancer Occurrence Among Patients with Type 2 Diabetes—A Nationwide Cohort Study. *Translational Oncology*. 2018;11(2):535-541. doi:10.1016/j.tranon.2018.02.012
  65. de Kort, S., Masclee, A., Sanduleanu, S. *et al.* Higher risk of colorectal cancer in patients with newly diagnosed diabetes mellitus before the age of colorectal cancer screening initiation. *Sci Rep* **7**, 46527 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep46527>
  66. Giovannucci, Edward. "Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review." *The American journal of clinical nutrition* 86.3 (2007): 836S-842S.
  67. Larsson, Susanna C., Nicola Orsini, and Alicja Wolk."Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis." *Journal of the National Cancer Institute* 97.22 (2005): 1679-1687.
  68. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA, Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?, *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911. Epub 2011 Sep 13.
  69. Liu, Feifei et al. "Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis." *Oncotarget* vol. 8,9 (2017): 16017-16026. doi:10.18632/oncotarget.13762
  70. Fransgaard T, Thygesen LC, Gögenur I. Increased 30-day mortality in patients with diabetes undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016;18(1):O22-O29. doi:10.1111/codi.13158
  71. Zhu B, Wu X, Wu B, Pei D, Zhang L, Wei L. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176068. Published 2017 Apr 19. doi:10.1371/journal.pone.0176068

72. Li, Jingtao et al. "Increased mortality for colorectal cancer patients with preexisting diabetes mellitus: an updated meta-analysis." *Oncotarget* vol. 8,37 62478-62488. 4 Aug. 2017, doi:10.18632/oncotarget.19923
73. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg.* 2016;68:7–11
74. Gonzalez SJ, Mejia de Grubb MC, Levine RS. Primary and secondary prevention of colorectal cancer: An evidence-based review. *Family Medicine and Community Health.* 2017;5:78–84.
75. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:424–425.
76. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:483–493.
77. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:56–64.
78. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1304–1319
79. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeftang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:1421–1419.