



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CARACTERISTICI CLINICE ȘI BIOLOGICE LA
PREZENTAREA ÎNȚĂLĂ ÎN CAZUL PACIENTELOR CU
TUMORI DIN SFERA GINECOLOGICĂ**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF.UNIV.DR. VASILE VALERICĂ HORHOIANU

DOCTORAND:

DR.ADINA ELENA LUNGU

**2016
București**

1. Cuprins

TUMORI DIN SFERA GINECOLOGICĂ.....	5
2. NEOPLAZIILE VULVARE	5
3. NEOPLAZII VAGINALE	5
4. NEOPLAZIILE DE COL UTERIN.....	6
5. CANCERUL DE CORP UTERIN	6
6. TUMORI ANEXIALE	7
7. CANCERUL OVARIAN	7
8. CANCERUL MAMAR.....	8
9. MATERIALE ȘI METODE	9
9.1.1. Lotul de studiu	9
9.1.2. Metode statistice.....	10
10. REZULTATE.....	10
10.1. Caracteristici generale ale lotului de studiu	10
12.2. Particularități clinice și biologice la prezentarea inițială în cazul tumorilor uterine.....	5
12.3. Analiza parametrilor biologici asociați cancerului uterin.....	5
12.4. Particularități clinice și biologice la prezentarea inițială în cazul tumorilor ovariene.....	8
12.5. Modificări ale parametrilor biologici asociați cancerului ovarian	10
12.6. Particularități clinice și biologice în cazul cancerului de col uterin.....	17
12.7. Caracteristici ale parametrilor biochimici și hematologici în cancerul de col uterin.....	18
12.8. Diferențe semnificative statistic se constată pentru următorii parametri:	21
12.9. Particularități clinice și biologice în cazul pacientelor ce au prezentat cancer mamar	25
13. Modificări ale parametrilor biologici asociați cancerului mamar	27

11.	ANALIZA COMPLEXĂ A REZULTATELOR ȘI DISCUȚII.....	35
11.1.	Cancerul uterin	35
11.2.	Cancerul de col uterin	37
11.3.	Cancerul ovarian	39
11.4.	Cancerul mamar.....	40
12.	CONCLUZII	42
13.	LISTĂ DE REFERINȚE- SELECȚIE	43

INTRODUCERE

Stabilirea precoce a unui diagnostic pozitiv de cancer în sfera ginecologică are o deosebită importanță în vederea unui management optim al pacientei, permițând creșterea supraviețuirii și scăderea comorbidităților. Cu toate acestea, acest deziderat nu este posibil întotdeauna, mobiditatea și mortalitatea în cancerul genital și mamar rămânând la niveluri înalte, cu precădere datorită faptului că stabilirea diagnosticului pozitiv se face de multe ori în stadii avansate, când posibilitățile recuperatorii sunt mult limitate. România are unele dintre cele mai ridicate rate de diagnostic tardiv în cancerele din sfera genitală și mamară, una dintre cauzele principale fiind minimizarea de către paciente (și uneori chiar și de către medic) a măsurilor de preventive și de screening (Arbyn et al., 2011, Arbyn et al., 2010, Matei et al., 2008, Matei et al., 2009, Anton et al., 2011).

După Petrache Vârtej prevenirea primară profilaxia tumorală poate fi realizată prin două metode (Vârtej and Vârtej, 2002):

Prevenire primară, respectiv prevenirea expunerii umane la anumiți factori de risc; metoda necesită aplicarea ei pe o durată foarte mare și are costuri asociate extrem de mari. Cu toate acestea recent au intrat în practica curentă o serie de metode de prevenție primară cu rezultate cert pozitive (ex. Vaccinarea pentru papillomavirus).

Prevenire secundară, respectiv identificarea și oprirea progresiunii bolii din stadiul asimptomatic către cel simptomatic, bazat pe (1) depistare și diagnostic precoce și (2) tratamentul radical al neoplaziei identificate. Această metodă necesită intervenții punctate, fiind mult mai eficace și având un raport cost-beneficiu net favorabil (Vârtej and Vârtej, 2002).

Depistarea activă și diagnosticul precoce la rândul lor pot fi realizate prin două metode principale:

Screening programat profilactic, care trebuie realizat la intervale bine stabilite (Vârtej and Vârtej, 2002), și care include teste variate precum mamograma pentru depistarea cancerului mamar sau testul Babeș-Papanicolau pentru identificarea neoplaziilor de col uterin.

Cancerle de sferă genitală, pe lângă caracteristicile clinice comune cu toate neoplaziile au și o serie de particularități clinice, biologice, evolutive, epidemiologice și moleculare.

Scopul acestei lucrări este de a prezenta particularitățile clinice și biologice ale diferitelor tipuri de cancer de sferă genitală și mamară la prezentarea inițială spitalicească.

Acest lucru ne va permite să caracterizăm mai bine biologia și clinica cancerelor din sfera genitală și mamară și ne va permite să identificăm eventuale particularități ale acestora raportat la studii similare publicate în literatura de specialitate. În acest scop, în partea generală vom realiza o caracterizare succintă a principalelor tipuri de neoplazii din sfera genitală și mamară, raportat la variabilele de studiu din partea specială, iar în partea specială vom realiza o analiză comprehensivă a datelor clinice, histologice și biologice a unui lot de circa 3000 de paciente din cadrul secției de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

2. Neoplaziile vulvare

Cancerul vulvar reprezintă circa 5% din totalitatea cancerelor de tract genital feminin, având o prevalență de circa 2,5 la 100.000 în SUA (Bodelon et al., 2009). Apare de regulă postmenopauză, vârsta medie fiind de circa 65 de ani, cu tendință de scădere (Messing and Gallup, 1995, Joura et al., 2000). Carcinogeneza vulvară este generată prin două metode principale: infecție cu HPV, responsabilă de circa 60% din cancerele vulvare și inflamație cronică/autoimunitate, responsabilă de circa 40%. (de Koning et al., 2008). Principalii factori de risc pentru cancerul vulvar în afară de cei prezentați mai sus sunt fumatul (care s-a dovedit, în asociere cu infecția HPV, a fi asociat cu vârste mai tinere de debut (Monk et al., 1995)), distrofiile vulvare, sindroame de imunodeficiență, istoric de cancer cervical (determinat cel mai probabil de asociere acestuia cu HPV), sau origini nord-europene (Ansink, 1996).

Recurențele locale apar în circa 60% la nivel vulvar, 27% la nivel inghinal și pelvin, în alte locații în circa 15% și în localizări multiple în 14% (Maggino et al., 2000). Rata de supraviețuire la 5 ani este extrem de bună dacă neoplazia a fost identificată într-un stadiu incipient. Astfel rata de supraviețuire la 5 ani este de 98% în cazul în care nu a existat limfadenopatie iar diametrul leziunii a fost de sub 2 cm, 87% în cazul în care a existat maxim un ganglion inghino-femural afectat cu diametrul lezional de sub 2 cm sau fără limfadenopatie cu una sau două leziuni de sub 8 cm, 75% în cazul în care pacienta a prezentat leziuni de peste 8 cm asociate cu lipsa limfadenopatiei inghino-femorale, sau un ganglion afectat asociat cu leziuni mai mari de 2 cm sau doi ganglioni ipsilaterali afectați asociată cu leziuni cu un diametru de sub 8 cm, respectiv 29% dacă starea a fost mai avansată (Homesley et al., 1991)

3. Neoplazii vaginale

Cancerul vaginal reprezintă circa 3% din totalitatea neoplaziilor de sferă genitală feminină, afectând circa 1 la 100.000 de persoane de sex feminin. Vârsta medie de diagnostic este ceva mai mică decât în cazul cancerelor vulvare (60 de ani) (Shah et al., 2009).

Principalul factor de risc pentru cancerul vaginal este reprezentat de infecția cu HPV, circa 50% dintre paciente prezentând anticorpi anti HPV, cu precădere serotipurile 16 și 18. (Daling et al., 2002); prin urmare factorii de risc asociați cu infecția HPV sunt și factori de risc pentru cancerul vaginal (fumătoare, parteneri sexuali multipli, etc). Circa 30% dintre paciente au prezentat anterior neoplazii de sferă ano-genitală (Daling et al., 2002).

Un studiu relativ recent (Vinokurova et al., 2005), ce a încercat să analizeze relația clonală dintre tipuri distincte anatomic de leziuni metacrone a dovedit faptul că majoritatea cazurilor de neoplazii vaginale sau vulvare au fost generate de aceeași tulpină HPV care a determinat o leziune cervicală preexistentă de grad înalt.

4. Neoplaziile de col uterin

Leziuni precanceroase ale colului uterin. Neoplazia intraepitelială cervicală.

Neoplaziile intraepiteliale cervicale (CIN) includ o serie de leziuni precanceroase, caracterizate de modificări ale arhitecturii și morfologiei celulare. În momentul de față există mai multe terminologii utilizate pentru caracterizarea acestora. Astfel, sistemul Bethesda include terminologii diferite. În cazul în care s-a realizat un examen citologic, clasificarea BETHESDA 2001 utilizează terminologia de anomalii ale celulelor epiteliale: celule scuamoase sau celule glandulare.

Asocierea CIN – HPV

HPV (human papilloma virus) este agentul etiologic cel mai des incriminat în cadrul CIN (și așa cum am văzut anterior, și în cazul cancerelor vulvar și vaginal). Mai mult, alți factori ce au fost în trecut incriminați ca având o legătură cauzală cu CIN s-au dovedit a fi dependenți de existența HPV (activitate sexuală de la vârste mai tinere, cu parteneri multipli, status socioeconomic scăzut, etc.). (Schiffman et al., 1993). Prezența HPV este o condiție necesară dar nu și suficientă, lucru sugerat de faptul că majoritatea pacientelor cu Ag HPV nu fac CIN. (Moscicki et al., 2001). Studii mai recente au arătat că riscul de apariție al CIN depinde în mod fundamental de două proprietăți ale HPV, respectiv tipul serologic și persistența virusului și este influențată de unii factori de mediu (cu precădere fumatul)

În Vestul Europei și SUA cancerul de col uterin, a treia neoplazie ca prevalență la nivel genital și mamar, a avut în ultimii ani o tendință de scădere importantă a numărului de cazuri, secundar introducerii și respectării screening-ului citologic Babeș-Papanicolau și a vaccinării anti HPV. România, pe lângă Bulgaria, este singura țară din Estul Europei unde prevalența cancerului de col uterin este în creștere. De asemenea România este țara cu prevalența cea mai mare a afecțiunii la vârstele tinere (20-44 ani), de 10,6 la 100.000 comparativ cu valori de sub 1 în Finlanda (0,5/100.000) sau Suedia (0,9/100.000) (Levi et al., 2000).

5. Cancerul de corp uterin

Hiperplazia endometrială

Hiperplazia endometrială este caracterizată de prezența unei proliferări de glande endometriale cu forme și mărimi neregulate. După OMS hiperplazia endometrială se clasifică funcție de două caracteristici, respectiv patternul arhitectural endometrial glandular/stromal, care poate fi descris fie ca simplu fie ca și complex și prezența sau absența de atipii nucleare.

Hiperplazia simplă constă în prezența de glande ușor aglomerate, frecvent dilatate chistic cu sau fără mitoze la nivelul celulelor glandulare. Hiperplazia complexă este caracterizată prin aglomerări de structuri glandulare în mai bine de 50% din stromă, cu dezorganizarea aspectului glandular și mitoze de regulă prezente. Atipiile nucleare care sunt luate în calcul sunt creșterea în dimensiuni a nucleului, cu cromatina fie dispersată fie

aglutinată(Bergeron et al., 1999). Funcție de cele două elemente se definesc patru categorii de hiperplazie endometrială:

- Hiperplazie simplă fără atipii nucleare
- Hiperplazie complexă fără atipii nucleare
- Hiperplazie simplă cu atipii nucleare
- Hiperplazie complexă cu atipii nucleare(Bergeron et al., 1999).

Prezența atipiilor nucleare este asociată cu un risc mult mai mare de apariție a unor procese neoplazice. Astfel, un studiu realizat pe 170 de persoane de sex feminin a identificat cancer uterin în 1/93 pacientele cu hiperplazie simplă fără atipii nucleare, 1/29 pacientele cu hiperplazie complexă fără atipii, 1/13 din pacientele cu hiperplazie simplă și atipii nucleare și 10/35 paciente cu hiperplazie complexă asociată cu atipii nucleare(Kurman et al., 1986).

Aici sunt incluse strict tumorile cavității uterine, limitate inferior de un plan orizontal care trece prin orificiul cervical intern. Formațiunile tumorale care au origine inferior de acest plan sunt considerate leziuni de col uterin. Cancerul de corp uterin reprezintă cel mai frecvent tip de neoplazie malignă de sferă ginecologică în țările dezvoltate, prevalența fiind de circa 23,9/100.000 femei în SUA, ratele cele mai mari fiind în Barbados (34,1/100.000 femei) iar minime în Canada și El Salvador (16,3/100.000 femei)(Globocan, 2015). Vârsta medie de debut era considerată a fi mai înaintată decât în cazul cancerului de col uterin, riscul fiind maxim la vârste de peste 55 de ani.

6. Tumori anexiale

Sunt tumori extrem de rare (sub 0,5% din totalul tumorilor de sferă genitală). Majoritatea sunt de tip carcinomatos, alte tipuri apărând doar în mod excepțional în această localizare. Vârsta medie de debut este între 56-63 ani(Alvarado-Cabrero et al., 1999, Hellström et al., 1994), fiind asociate cu istoric de infertilitate și prezența de boală inflamatorie pelvină.

Cea mai frecventă formă de debut este hemoragică, dar diagnosticul poate fi sugerat și de prezența unor mase pelvine sau abdominale, distensie abdominală sau durere abdominală; manifestările sunt însă extrem de nespecifică, putând apărea în numeroase afecțiuni ginecologice sau non-ginecologice(Alvarado-Cabrero et al., 1999, Baekelandt et al., 2000, Peters Iii et al., 1988). Clasic a fost descris semnul hydrops tubae profluens (dureri abdominale colicative care se remit după eliberarea unui lichid apos la nivel vaginal); acest semn este însă identificat doar în mod excepțional. Sunt frecvent bilaterale (până la 13% din cazuri după diferite studii) (Alvarado-Cabrero et al., 1999, Baekelandt et al., 2000, Hellström et al., 1994, Stewart et al., 2007), fapt ce determină necesitatea căutării unei posibile localizări contralaterale când se identifică o tumoră la nivelul unei trompe.

7. Cancerul ovarian

Carcinomul ovarian

Este foarte frecvent, fiind cea mai des întâlnită cauză de deces ginecologic în SUA. Mulți autori consideră carcinomul ovarian, cel falopian și carcinosatoza peritoneală ca fiind o singură entitate datorită faptului că au o clinică foarte asemănătoare iar tratamentul este practic identic. Vârsta medie la diagnosticul inițial este de 63 de ani în SUA (pentru România nu există date concludente publicate în literatura de specialitate), riscul crescând de la 0,2-1,4/100.000 femei de sub 20 ani până la 47,5-56,7 la femeile de peste 70 de ani (STATS, 2012). Riscul de apariție la persoane mai tinere este mult mai mare în cazul unor anomalii congenitale (sindromul Lynch -40 ani, mutații BRCA2 – 59 ani, mutații BRCA-1 – 53 ani) (King et al., 2003) (Kurman et al., 2011), sau a anumitor subtipuri histologice (carcinom endometroid – 50 de ani, carcinom seros bine diferențiat (micropapilar – 43-45 de ani) (Kurman et al., 2011)

8. Cancerul mamar

Deși mortalitatea prin cancer mamar are o tendință de scădere în ultimii ani, ea este încă cea mai importantă cauză de deces în rândul persoanelor de sex feminin în multe țări. Reducerea mortalității prin cancer mamar a fost semnificativă în ultimii ani; astfel, de exemplu între 1989 și 2006, în Islanda mortalitatea a scăzut cu 45%, în Anglia cu 35%, iar în România cu 17%. Reducerea cea mai importantă a mortalității a fost în cadrul femeilor de sub 50 de ani (scadere mediană de 37%), în timp ce în grupa de vârstă de peste 70 de ani reducerea mortalității a fost cea mai mică (2%) (Autier et al., 2010).

ACTUALITATEA CERCETĂRII.

OBIECTIVE. MATERIALE ȘI METODE.

Scopul acestui studiu este de a identifica profilul biologic și al factorilor de risc asociați cancerelor de sferă ginecologică.

Obiectivul principal al studiului este reprezentat de a analiza care sunt factorii de risc locali sau generali, precum și parametrii biologici care, corelativ, pot sugera un risc crescut

de a identifica un cancer de sferă ginecologică/mamar, dintr-un lot de paciente internate cu variate patologii de sferă ginecologică.

Obiectivele secundare:

- Realizarea unor patternuri de expresie a factorilor de risc/parametrilor biologici pentru cancerul uterin
- Realizarea unor patternuri de expresie a factorilor de risc/parametrilor biologici pentru cancerul ovarian
- Realizarea unor patternuri de expresie a factorilor de risc/parametrilor biologici pentru cancerul de col uterin
- Realizarea unor patternuri de expresie a factorilor de risc/parametrilor biologici pentru cancerul mamar

9. Materiale și Metode

Studiu retrospectiv, arhivistic

9.1.1. Lotul de studiu

Lotul de studiu a inclus un număr total de 3030 de cazuri selectate în perioada 01.01.2013 - 31.12.2014 în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, în cazul cărora a fost pusă o suspiciune de neoplasm de sferă ginecologică/mamară și/sau a fost identificată o asemenea patologie în cursul internării.

Criterii generale de includere:

- Prezența unor patologii sferă genitală/ mamar fie la internare fie în cursul internării

Criterii generale de excludere

- Nefectuarea unui panel minimal de analize biologice sau completare deficitară a foii de observație.

Pe baza acestor criterii generale au fost identificate un număr de 3030 de paciente. Acestea au fost subîmpărțite în cinci loturi, respectiv: lot martor, lot cu paciente ce au prezentat cancer uterin, lot de paciente ce au prezentat cancer de col uterin, lot de paciente ce au prezentat cancer ovarian, paciente ce au prezentat cancer mamar, paciente ce au prezentat alte forme de cancer (fie genital, fie extragenital). Distribuția pe loturi de studiu va fi prezentată în capitolul de rezultate.

Factorii de risc luați în calcul au inclus:

- Factori de risc sau patologii asociate locale: salpingită, ooforită, anexită, endometrită, cervicită, vaginită, patologii tumorale benigne (leiomiom, liomiofibrom, polip endometrial, polip endocervical, chist ovarian, tumori benigne, mastoză fibrochistică),

displazii, hiperplazii CIN I-III, HSIL, hemoragii locale (premenopauză, postmenopauză), boli inflamatorii, HPV etc.

- Factori de risc sau patologii asociate generale: anemie, diabet, cardiopatie ischemică, afecțiuni tiroidiene, infecții de tract urinar, litiază renală, menopauză, avort, sarcină, anxietate severă, depresie, tulburări ale lipidelor de rezervă, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială, vene varicoase, hemoroizi, etc..
- Parametrii biologici generali: hemogramă, acid uric, glicemie, uree, creatinină, ALT, AST, INR, APTT, colesterol ionogramă, bilirubină directă/indirectă/totală, trigliceride.

9.1.2. Metode statistice

Datele au fost incluse într-o bază de date de tip Excel, de unde au fost exportate în STATA și SPSS (neexistând funcții care să acopere în integralitate analizele efectuate într-un singur program). Analizele utilizate au inclus: descrieri ale valorilor, testări ale normalității distribuției (Kolmogorov-Smirnov), analiza varianței (ANOVA), analiza asocierilor între variabile calitative (Pearson Chi2), corelații (Kendall), analize de regresie logistică binară și multinomială. O valoare a p de sub 0,05 a fost considerată statistic semnificativă.

10. Rezultate

10.1. Caracteristici generale ale lotului de studiu

Vârsta medie a persoanelor incluse în lotul de studiu a fost de 49±10,6 ani, distribuția fiind simetrică (skewness = 0,66) și cu o mare aglomerare în jurul mediei (kurtosis = 3,67). Vezi graficul de mai jos pentru detalii

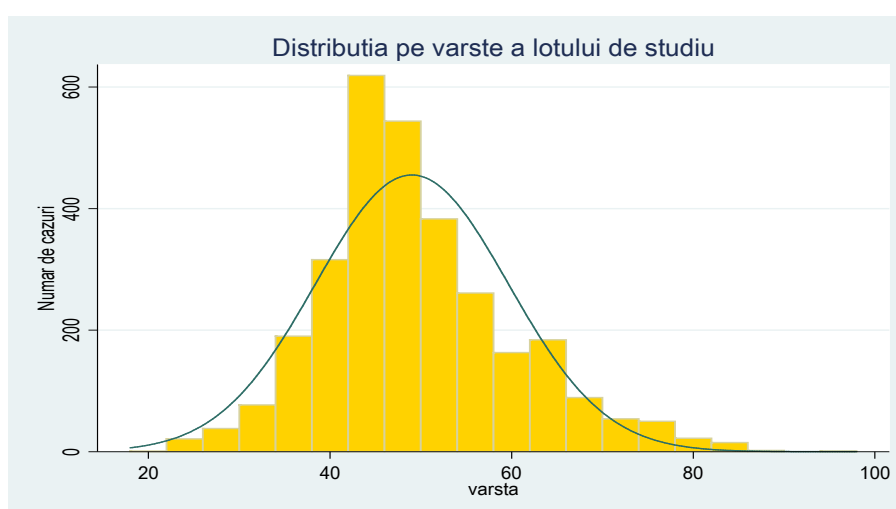
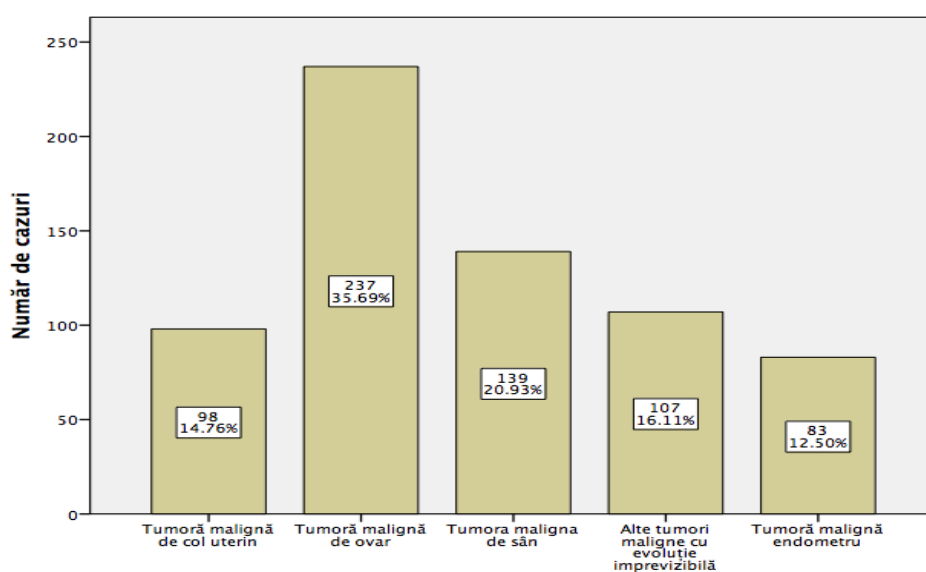


Figura 1 Distribuția pe vârste a lotului de studiu

Majoritatea pacienților au fost internate pentru prima dată sub 4 zile (mediana fiind la valoare 3), scopul acestei internări fiind frecvent unul diagnostic (vezi figura de mai jos). În cazul în care pacienta a necesitat o intervenție chirurgicală, radioterapie, chimioterapie, tratamente biologice, tratamente recuperatorii, etc, și ele nu au fost efectuate în cadrul primei internări, numărul de zile de spitalizare corespunzător acestora nu a fost luat în calcul (multe tratamente nefiind efectuate în cadrul acestui spital). Numărul de zile de spitalizare crește odată cu înaintarea în vârstă a pacienților (coeficient de corelație Pearson=0,170, $p<0,001$). Similar, numărul de zile petrecut în ATI este direct proporțional cu vârsta pacienților (coeficient de corelație Pearson =0,106, $p<0,001$).

Cel mai frecvent tip de tumoră ginecologică/mamară în lotul de studiu a fost cel de la nivelul ovarului, urmat de cele de sân. Vezi graficul de mai jos pentru detalii.



Tabel 2 Numărul de cazuri de cancer din sfera ginecologică și mamară după excluderea rezultatelor fals pozitive în cazul tumorilor uterine

Histopatologic, majoritatea cancerelor identificate au fost de tip adenocarcinom, urmate de carcinoamele scuamocelulare și cele endometroide.

Vezi graficul de mai jos.

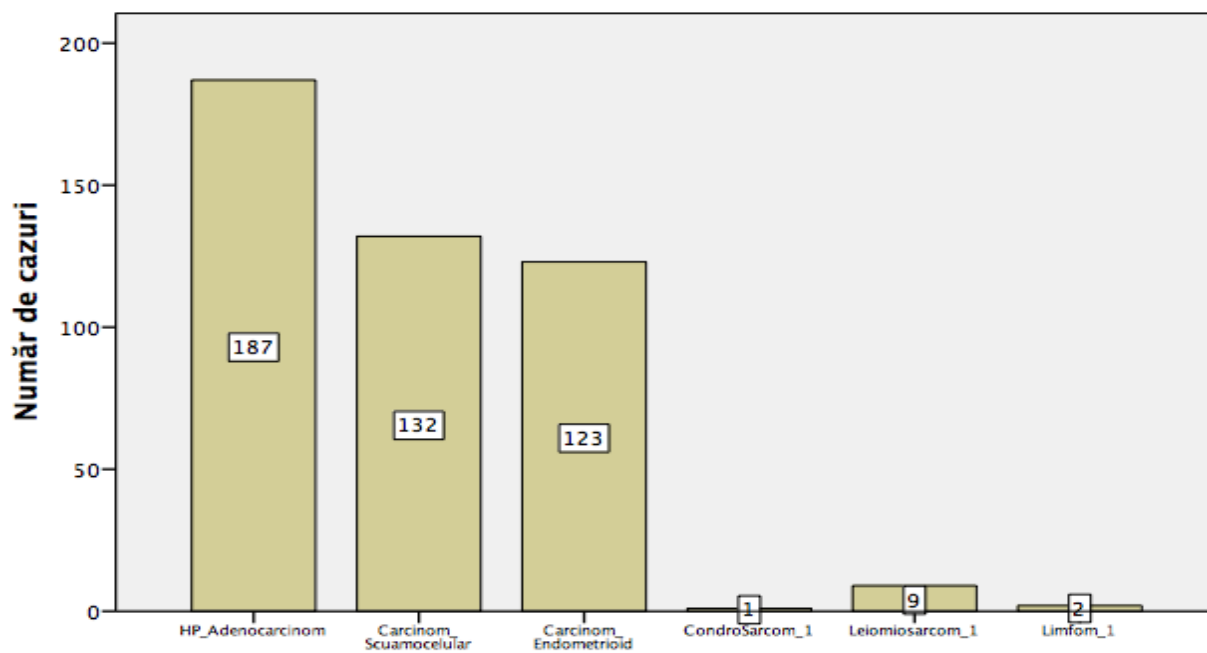
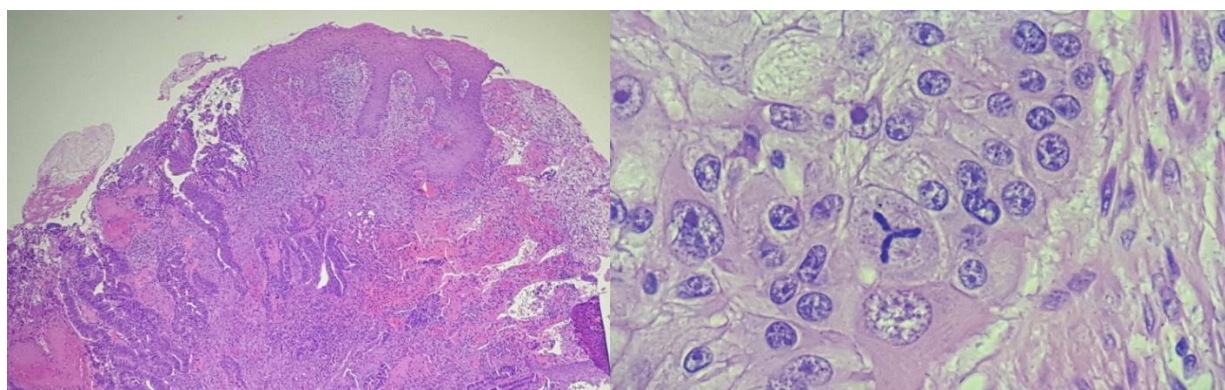


Figura 3 Forme histopatologice de cancer



Imaginea 1 Adenocarcinom endocol, col HE, 100X

Imaginea 2 Carcinom scuamocelular imagine de detaliu mitoză atipică, col HE, 400

12.2. Particularități clinice și biologice la prezentarea inițială în cazul tumorilor uterine

Lotul pacienților cu tumori carcinoame ale uterului au avut o vârstă medie de diagnostic de 61,8 +/-8,8 ani, semnificativ mai mică decât a pacienților non-neoplazice și a celor cu tumori în alte localizări (vezi tabelul de mai jos). Diferența între cele trei grupuri este înalt semnificativă statistic (ANOVA, F=115,8, p<0,001)

Tabelul 10-1 Vârsta medie în cazul persoanelor cu cancer uterin

Cancer Uterin	Mean	Median	N	Std. Deviation	Kurtosis	Skewness
Nu	47.69	46.00	2331	9.406	1.684	.834
Da	61.80	62.00	83	8.818	-.006	-.087
Cancer în altă localizare	52.30	52.00	616	13.053	-.519	.107
Total	49.02	47.00	3030	10.619	.676	.663

12.3. Analiza parametrilor biologici asociați cancerului uterin

Principalii parametri biologici urmăriți precum și caracteristicile principale ale distribuției lor sunt prezentate în tabelul de mai jos. Diferențe statistic semnificative între cele trei loturi au fost obținute pentru acidul uric (lotul de cancer uterine a avut cea mai mare valoare, de 5,3 – ANOVA, F=25,1, p<0,001), clor (lotul de control a avut cea mai mare valoare iar lotul de cancer de alte localizări cea mai mică valoare - ANOVA, F=4,4, p=0,01), glicemie (lotul cu cancer uterin având cea mai mare valoare , respectiv 114 – ANOVA=18,4, p<0,001), uree (lotul de control având o valoare mult mai mică decât cele două neoplazice – ANOVA, F+13,5, p<0,001), creatinină (lotul de control având o valoare mai mică decât cele două neoplazice – ANOVA, F=5,8, p=0,003) și limfocite (valoarea fiind mai mică în cazul lotului de cancer uterin, ANOVA, F=5, 0,007). Cu excepția ureei, în majoritatea cazurilor diferențele, deși semnificative statistic, au o mărime a efectului neglijabilă.

Tabelul 10-2 Distribuția principalilor parametri biologici pe cele trei subloturi

		Cancer Uterin			
		Nu	Da	Cancer în altă localizare	Total
ACID URIC	Medie	4,2113	5,2000	4,6912	4,3598
	Nr. Cazuri	951	51	297	1299
	Dev Std	1,24894	1,45465	1,56183	1,35959
	Skewness	,691	,369	,746	,776
	Kurtosis	,820	-1,016	,493	,842
ALT	Medie	30,5270	31,6324	32,7295	31,0710
	Nr. Cazuri	1186	68	366	1620
	Dev Std	17,26589	18,60341	22,18516	18,55621
	Skewness	3,224	1,880	3,436	3,329
	Kurtosis	25,653	4,899	18,838	23,225
APTT (Sec)	Medie	28,1484	27,9328	28,6599	28,2523
	Nr. Cazuri	1220	61	359	1640
	Dev Std	3,72850	3,79261	3,88150	3,76895
	Skewness	,891	1,105	,783	,873
	Kurtosis	5,368	,530	,920	4,053
AST	Medie	30,527	31,632	32,730	31,071
	Nr. Cazuri	1186	68	366	1620
	Dev Std	17,2659	18,6034	22,1852	18,5562
	Skewness	3,224	1,880	3,436	3,329
	Kurtosis	25,653	4,899	18,838	23,225
BILIRUBINA DIRECTA	Medie	.1489	.1536	.1561	.1508
	Nr. Cazuri	931	55	314	1300
	Dev Std	.09781	.08738	.07898	.09316
	Skewness	4,607	1,208	1,100	3,998
	Kurtosis	53,916	1,303	1,609	46,846
BILIRUBINA INDIRECTA	Medie	,4072	,4013	,4197	,4101
	Nr. Cazuri	733	46	261	1040
	Dev Std	,23847	,21210	,22135	,23304
	Skewness	1,969	1,377	1,302	1,802
	Kurtosis	5,867	1,843	2,233	4,990
BILIRUBINA TOTALA	Medie	,5491	,5336	,5609	,5513
	Nr. Cazuri	955	55	319	1329
	Dev Std	,31984	,26627	,27207	,30681
	Skewness	2,404	1,194	1,371	2,209
	Kurtosis	11,201	1,118	2,620	9,908
Clor	Medie	102,9151	102,6250	102,2153	102,7381

	Nr. Cazuri	648	48	209	905
	Dev Std	2,68211	4,24076	3,14345	2,90577
	Skewness	-,088	-,582	-,918	-,453
	Kurtosis	,501	,484	4,824	2,268
COLESTEROL	Medie	207,243	216,586	212,350	208,892
	Nr. Cazuri	477	29	163	669
	Dev Std	44,0558	61,1996	54,7583	47,6932
	Skewness	,786	,492	,820	,820
	Kurtosis	1,656	,216	2,467	2,074
GLICEMIE	Medie	97,710	114,358	102,103	99,396
	Nr. Cazuri	1187	67	369	1623
	Dev Std	21,9967	32,8406	27,7305	24,1897
	Skewness	4,718	3,445	3,084	4,106
	Kurtosis	44,411	16,146	13,598	30,356
SODIU	Medie	135,02	135,02	135,03	135,02
	Nr. Cazuri	688	49	222	959
	Dev Std	,146	,143	,175	,153
	Skewness	6,563	7,000	5,398	6,232
	Kurtosis	41,196	49,000	27,387	36,919
Potasiu	Medie	4,237	4,268	4,245	4,240
	Nr. Cazuri	703	50	227	980
	Dev Std	,3855	,3941	,4568	,4032
	Skewness	,350	,278	,675	,460
	Kurtosis	1,483	1,579	1,959	1,744
TRIGLICERIDE	Medie	105,441	112,478	114,993	108,023
	Nr. Cazuri	415	23	139	577
	Dev Std	54,7652	46,0275	57,5623	55,2066
	Skewness	1,913	2,345	1,069	1,681
	Kurtosis	7,659	8,960	1,955	5,885
UREE	Medie	28,940	33,104	32,234	29,867
	Nr. Cazuri	1167	67	365	1599
	Dev Std	9,6299	9,7112	17,1147	11,8586
	Skewness	2,239	,282	6,995	5,847
	Kurtosis	17,214	-,084	82,867	90,958
CREATININA	Medie	,7413	,8463	,8241	,7644
	Nr. Cazuri	1191	67	370	1628
	Dev Std	,26341	,62434	,78176	,45458
	Skewness	20,849	7,328	14,195	20,288
	Kurtosis	601,252	57,489	226,756	513,509
WBC	Medie	8,1322	8,2742	8,4882	8,2176
	Nr. Cazuri	1488	72	455	2015
	Dev Std	2,55273	2,67800	3,41733	2,77825

	Skewness	1,609	1,625	3,047	2,289
	Kurtosis	5,504	6,191	19,774	13,784
NEUTROFILE PROCENT	Medie	62,1564	63,0776	63,0848	62,4006
	Nr. Cazuri	1116	58	341	1515
	Dev Std	8,87036	8,38673	9,85839	9,08777
	Skewness	-,074	,139	-,419	-,156
	Kurtosis	,625	-,387	3,458	1,461
LIMFOCITE %	Medie	28,1884	27,5724	26,6167	27,8111
	Nr. Cazuri	1116	58	341	1515
	Dev Std	7,92061	7,64862	8,53882	8,07510
	Skewness	,287	-,052	-,187	,132
	Kurtosis	1,558	-,445	-,146	1,084
RBC	Medie	4,4314	4,4029	4,4131	4,4262
	Nr. Cazuri	1490	72	454	2016
	Dev Std	,51868	,52489	,51610	,51814
	Skewness	-,679	-1,626	-,482	-,668
	Kurtosis	2,404	4,403	1,874	2,339
INR	Medie	,9658	,9600	,9543	,9631
	Nr. Cazuri	1220	61	361	1642
	Dev Std	,18276	,09623	,12064	,16842
	Skewness	9,942	,324	-2,011	9,298
	Kurtosis	144,442	-,913	22,105	150,764

12.4. Particularități clinice și biologice la prezentarea inițială în cazul tumorilor ovariene

Tumori ovariene au putut fi identificate într-un număr total de 237 de cazuri, ele fiind comparate cu un lot martor alcătuit din 2331 de persoane care nu au prezentat patologii neoplazice de sferă genitală. Un număr de 462 de cazuri a fost eliminat din analiză, ele reprezentând cancere de alte localizări.

Vârsta medie a fost semnificativ mai mare în cadrul persoanelor din lotul de studiu (49,8+/-11,8 ani) comparativ cu lotul martor, ce a avut o vârstă medie de 47,7+/- 9,4 ani (ANOVA, F=10,3, p=0,01). Vârsta minimă de la care a fost identificat cancerul ovarian a fost de 20 de ani, un număr de cinci cazuri având sub 30 de ani. Distribuția vârstelor pe cele două subloturi este prezentată în graficul de mai jos

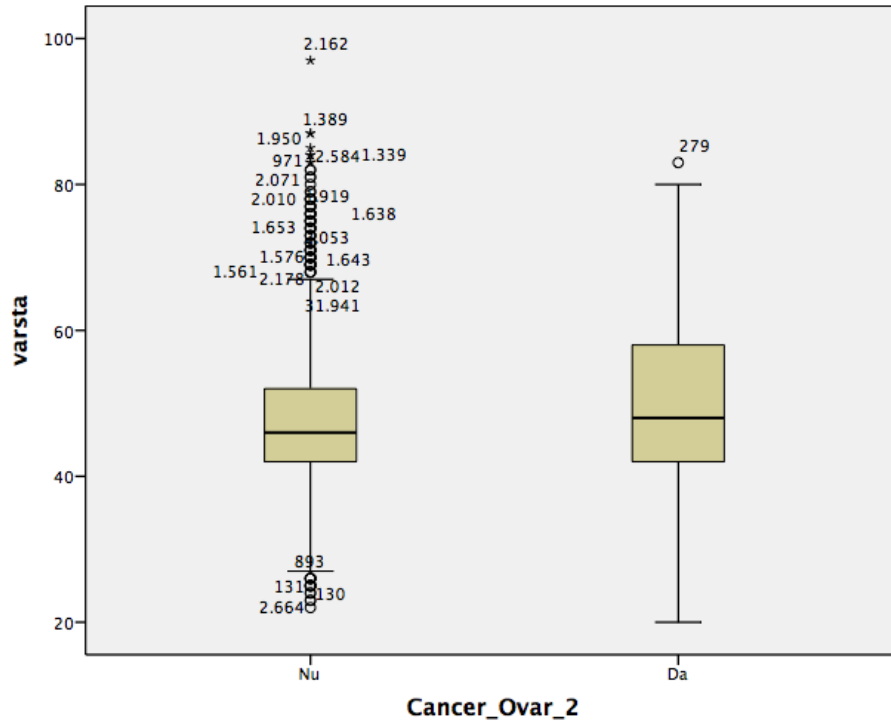
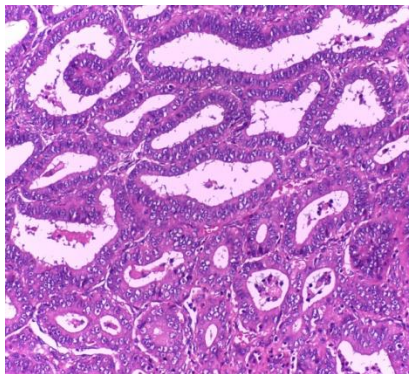
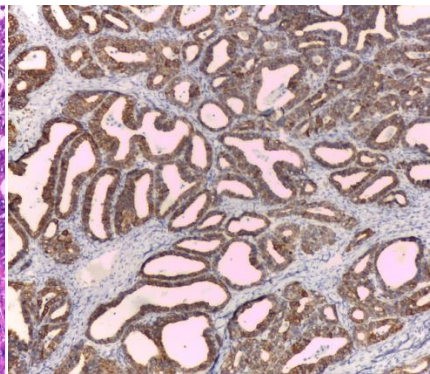


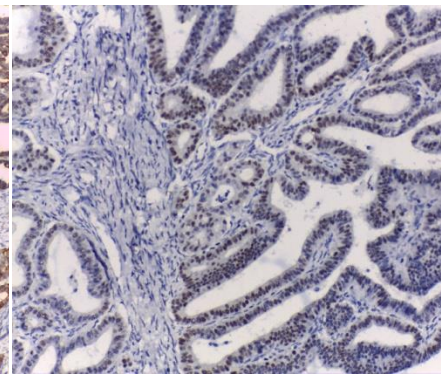
Figura 4 Distribuția cazurilor funcție de vârstă



Imaginea 9 Carcinom ovarian endometrioid G1, col HE, ob 200X



Imaginea 10 Carcinom ovarian endometrioid G1, imunomarcaj WT1, ob. 100X



Imaginea 11 Carcinom ovarian endometrioid G1, imunomarcaj ER, ob.200X

12.5. Modificări ale parametrilor biologici asociați cancerului ovarian

Caracteristicile principale ale parametrilor biologici urmăriți în studiul de față sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Report		Cancer_Ovar_2		
		Nu	Da	Total
ACID URIC	Nr cazuri	951	128	1079
	Medie	4.2113	4.5617	4.2528
	Mediană	4.1000	4.2500	4.1000
	Dev. Std.	1.24894	1.51081	1.28702
	Kurtosis	.820	.680	.929
	Skewness	.691	.837	.752
ALT	Nr cazuri	1186	157	1343
	Medie	30.5270	30.5478	30.5294
	Mediană	30.0000	30.0000	30.0000
	Dev. Std.	17.26589	15.17777	17.02979
	Kurtosis	25.653	1.818	24.062
	Skewness	3.224	1.047	3.052
APTT (Sec)	Nr cazuri	1220	138	1358
	Medie	28.1484	29.2399	28.2593
	Mediană	27.7000	28.6000	27.7000
	Dev. Std.	3.72850	4.09772	3.78049
	Kurtosis	5.368	.798	4.712
	Skewness	.891	.933	.903
AST	Nr cazuri	1186	157	1343
	Medie	30.527	30.548	30.529
	Mediană	30.000	30.000	30.000
	Dev. Std.	17.2659	15.1778	17.0298
	Kurtosis	25.653	1.818	24.062
	Skewness	3.224	1.047	3.052
BILIRUBINA DIRECTA	Nr cazuri	931	133	1064
	Medie	.1489	.1438	.1483
	Mediană	.1200	.1200	.1200
	Dev. Std.	.09781	.07001	.09477
	Kurtosis	53.916	1.006	53.710
	Skewness	4.607	1.010	4.489
BILIRUBINA INDIRECTA	Nr cazuri	733	110	843
	Medie	.4072	.4017	.4065
	Mediană	.3500	.3650	.3600
	Dev. Std.	.23847	.22214	.23629
	Kurtosis	5.867	4.994	5.774

	Skewness	1.969	1.880	1.959
BILIRUBINA TOTALA	Nr cazuri	955	134	1089
	Medie	.5491	.5287	.5466
	Mediană	.4800	.4700	.4800
	Dev. Std.	.31984	.26044	.31311
	Kurtosis	11.201	5.124	11.054
	Skewness	2.404	1.859	2.383
Clor	Nr cazuri	648	92	740
	Medie	102.9151	102.0000	102.8014
	Mediană	103.0000	102.0000	103.0000
	Dev. Std.	2.68211	2.97610	2.73498
	Kurtosis	.501	7.609	1.890
	Skewness	-.088	-1.314	-.303
COLESTEROL	Nr cazuri	477	74	551
	Medie	207.243	219.162	208.844
	Mediană	202.000	209.500	203.000
	Dev. Std.	44.0558	61.2086	46.8357
	Kurtosis	1.656	3.357	2.856
	Skewness	.786	1.472	1.064
GLUCEMIE	Nr cazuri	1187	155	1342
	Medie	97.710	98.490	97.800
	Mediană	94.000	95.000	94.000
	Dev. Std.	21.9967	21.1845	21.8982
	Kurtosis	44.411	12.255	41.120
	Skewness	4.718	2.697	4.505
SODIU	Nr cazuri	688	98	786
	Medie	135.02	135.03	135.02
	Mediană	135.00	135.00	135.00
	Dev. Std.	.146	.173	.150
	Kurtosis	41.196	29.229	38.945
	Skewness	6.563	5.535	6.391
Potasiu	Nr cazuri	703	99	802
	Medie	4.237	4.271	4.241
	Mediană	4.200	4.300	4.200
	Dev. Std.	.3855	.4236	.3903
	Kurtosis	1.483	.683	1.354
	Skewness	.350	.376	.359
TRIGLICERIDE	Nr cazuri	415	62	477
	Medie	105.441	118.242	107.105
	Mediană	95.000	114.500	97.000
	Dev. Std.	54.7652	60.6681	55.6670
	Kurtosis	7.659	3.381	6.788

	Skewness	1.913	1.429	1.831
UREE	Nr cazuri	1167	155	1322
	Medie	28.940	31.755	29.270
	Mediană	28.000	31.000	28.000
	Dev. Std.	9.6299	13.3019	10.1637
	Kurtosis	17.214	10.166	16.249
	Skewness	2.239	2.570	2.416
CREATININA	Nr cazuri	1191	156	1347
	Medie	.7413	.8122	.7495
	Mediană	.7000	.7000	.7000
	Dev. Std.	.26341	.61101	.32380
	Kurtosis	601.252	68.061	335.019
	Skewness	20.849	8.068	16.287
WBC	Nr cazuri	1488	172	1660
	Medie	8.1322	8.6513	8.1860
	Mediană	7.7250	7.9500	7.7700
	Dev. Std.	2.55273	3.08814	2.61703
	Kurtosis	5.504	3.145	5.205
	Skewness	1.609	1.576	1.627
NEUTROFILE PROCENT	Nr cazuri	1116	132	1248
	Medie	62.1564	62.2917	62.1707
	Mediană	62.0000	61.4000	62.0000
	Dev. Std.	8.87036	9.64803	8.95180
	Kurtosis	.625	-.290	.502
	Skewness	-.074	.038	-.059
LIMFOCITE %	Nr cazuri	1116	132	1248
	Medie	28.1884	27.8856	28.1564
	Mediană	28.0000	28.0000	28.0000
	Dev. Std.	7.92061	7.99537	7.92587
	Kurtosis	1.558	-.170	1.372
	Skewness	.287	-.072	.248
RBC	Nr cazuri	1490	172	1662
	Medie	4.4314	4.4190	4.4301
	Mediană	4.4600	4.4000	4.4500
	Dev. Std.	.51868	.46795	.51355
	Kurtosis	2.404	2.817	2.440
	Skewness	-.679	-.429	-.659
INR	Nr cazuri	1220	140	1360
	Medie	.9658	.9436	.9635
	Mediană	.9500	.9400	.9500
	Dev. Std.	.18276	.12552	.17781
	Kurtosis	144.442	22.346	145.691

	Skewness	9.942	-2.682	9.606
--	----------	-------	--------	-------

Din analiza datelor se mai sus se constată diferențe semnificative între valorile din lotul pacienților ce au prezentat cancer ovarian raportat la lotul martor pentru următorii parametrii biochimici/de laborator:

Acid uric – valoarea medie este de 4,5 comparativ cu 4,2 mg/dl în cazul lotului martor, diferența fiind semnificativă statistic (ANOVA, $F=8,4$, $p=0,004$). Cu toate acestea mărimea efectului este extrem de redusă (doar 0,3 mg/dl). Vezi graficul de mai jos pentru distribuția valorilor acidului uric pe cele două loturi

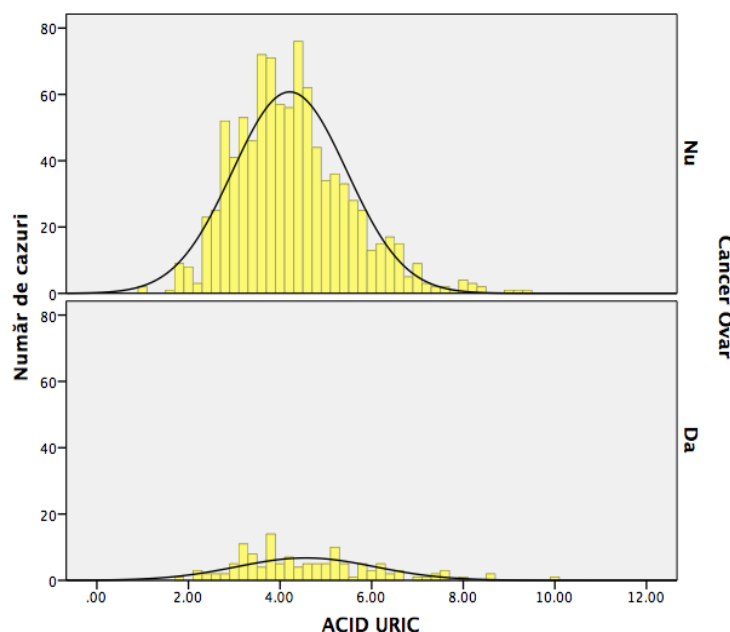


Figura 5 Distribuția valorilor acidului uric sanguin pe cele două loturi de studiu

APTT – valoarea este mai mică în cazul lotului martor; diferența este înalt semnificativă statistic (ANOVA, $F=10,4$, $p=0,001$), dar mărimea efectului este minimală (creștere de 1 sec) în cazul lotului ce au prezentat cancer ovarian). Distribuția este însă înalt leptokurtică în cazul lotului de control și ușor platikurtică în cazul lotului martor, fapt ce sugerează o variabilitate mult mai mare a valorilor în cazul pacienților ce au prezentat cancer ovarian.

Vezi graficul de mai jos pentru analiza distribuției valorilor pe cele două loturi de studiu.

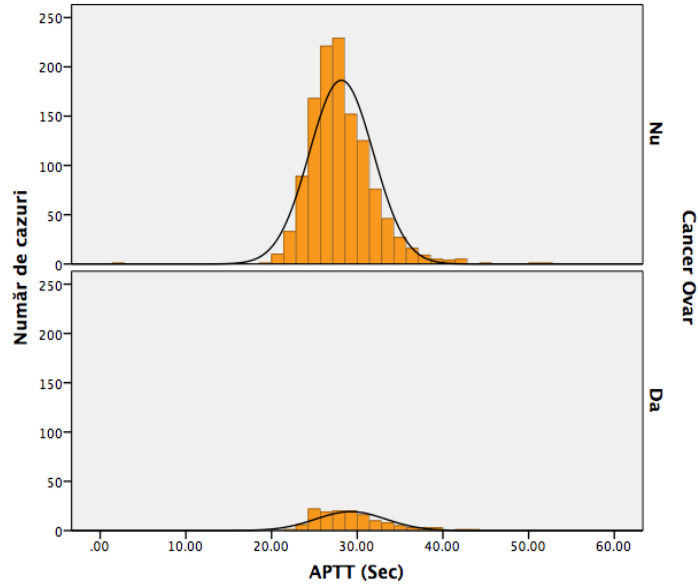


Figura 6 Distribuția valorilor APTT pe cele două loturi

Clor (ANOVA, $F=9,1$, $p=0,003$). Valoarea este minim scăzută în cazul lotului ce a prezentat cancer ovarian, dar magnitudinea efectului este neglijabilă (scăderea este de la 102,9 la 102,0); ca și în cazul APTT se constată un grad mult mai înalt de leptokurtism în cazul lotului martor.

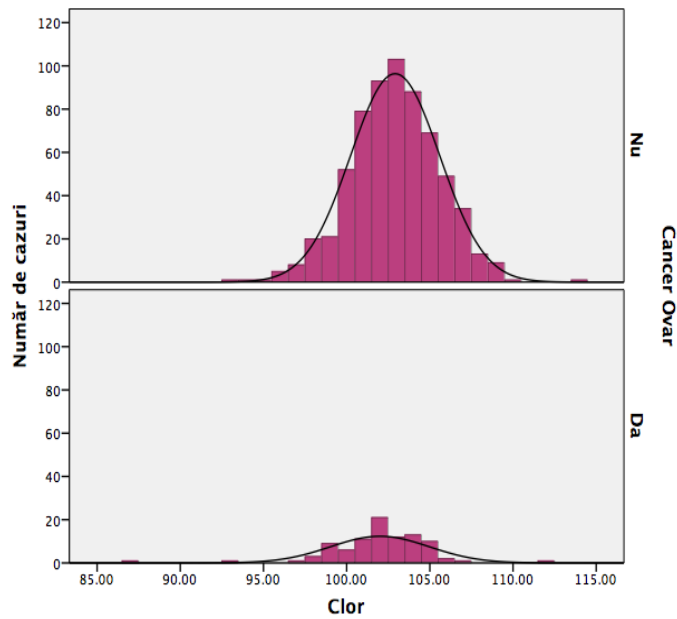


Figura 7 Distribuția valorilor cloremiei pe cele două loturi

Colesterol (ANOVA, $F=4,1$, $p=0,042$). Valoarea colesterolemiei este mult crescută în cazul lotului ce au prezentat cancer ovariene (creștere a valorii medii de la 207 la 219), iar aglomerarea în jurul mediei este mai omogenă între cele două loturi.

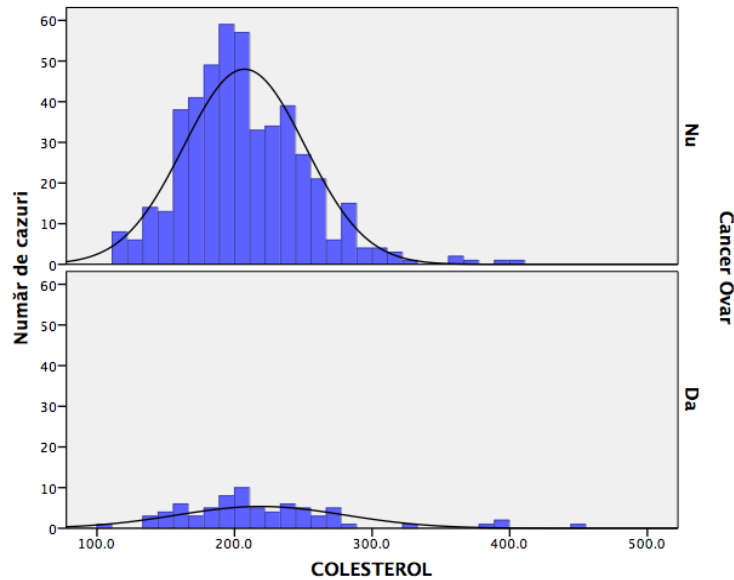


Figura 8 Distribuția valorilor colesterolului pe cele două loturi

Uree (ANOVA, $F=10,6$, $p=0,001$). Valoarea uremiei este moderat crescută în cazul lotului ce au prezentat cancer ovariene (creștere a valorii medii de la 28,9 la 31,7). Ambele loturi au avut însă o aglomerare extrem de mare în jurul mediei (kurtosis de 17,2 respectiv 10,1)

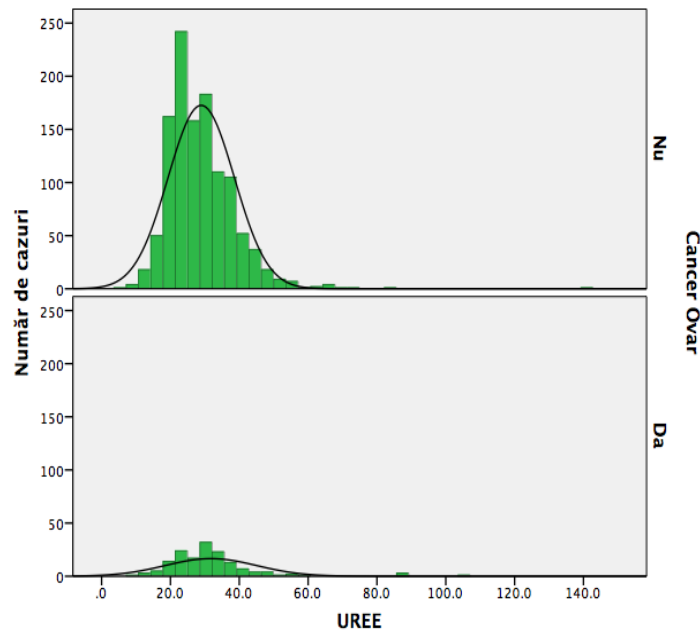


Figura 9 Distribuția valorilor ureei pe cele două loturi

Creatinină (ANOVA; $F=6,6$, $p=0,01$). Valoarea creatinemiei este moderat crescută în cazul lotului ce a prezentat cancer ovariene (creștere a valorii medii de la 0,74 la 0,81), cu o aglomerare extremă în jurul mediei pentru lotul martor (kurtosis de 601)

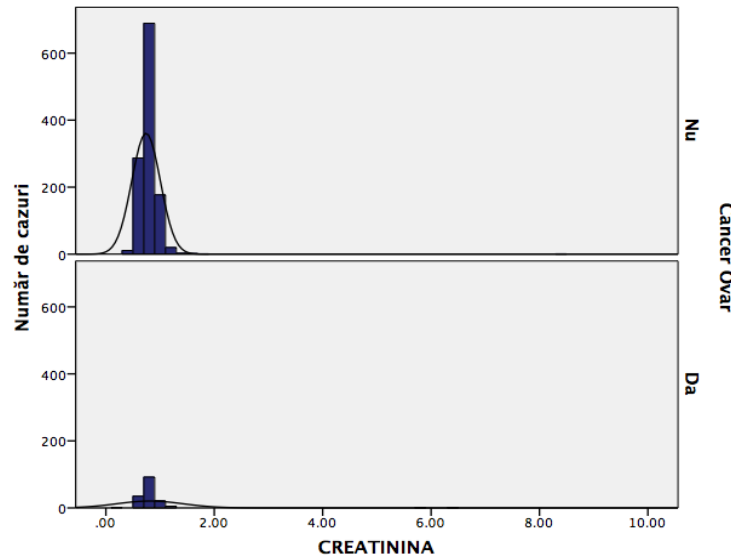


Figura 10 Distribuția valorilor creatininei pe cele două loturi

Leucocite totale (ANOVA, $F=6,1$, $p=0,014$). Valoarea leucocitelor totale este moderat crescută în cazul lotului ce a prezentat cancer ovariene (creștere a valorii medii de la 8,13 la 8,65).

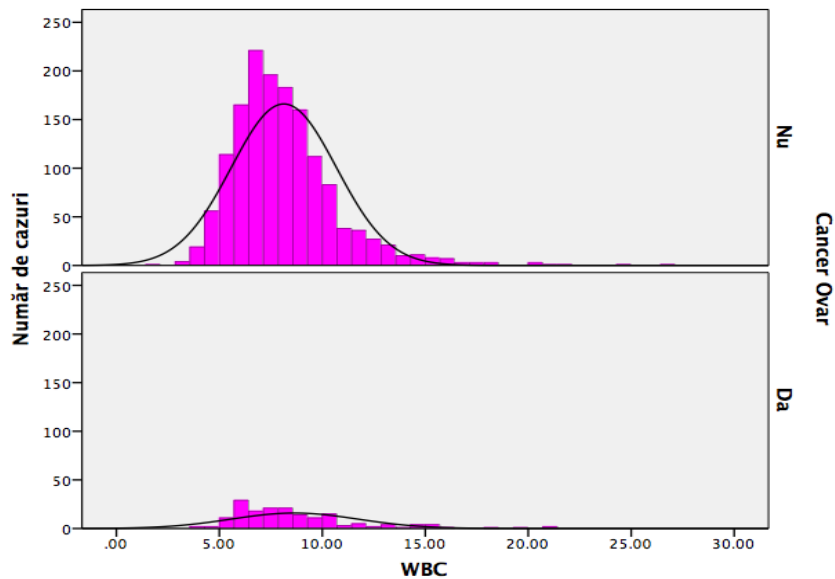


Figura 11 Distribuția valorilor leucocitelor totale pe cele două loturi

12.6. Particularități clinice și biologice în cazul cancerului de col uterin

Lotul de studiu a inclus un număr total de 98 de paciente ce au prezentat cancer uterin, lotul de control incluzând 2331 de cazuri. Vârsta medie în cadrul lotului de studiu a fost semnificativ mai mare decât în cazul lotului martor (52,9+/-12,7 ani, comparativ cu 47,69+/-9,4 ani) – ANOVA, $F=27,75$, $p<0,001$. Vârsta minimă la care a fost identificat cancerul de col uterin a fost de 20 de ani iar 5% dintre cazuri au avut vârste de sub 48 de ani. Vezi graficul de mai jos pentru detalii.

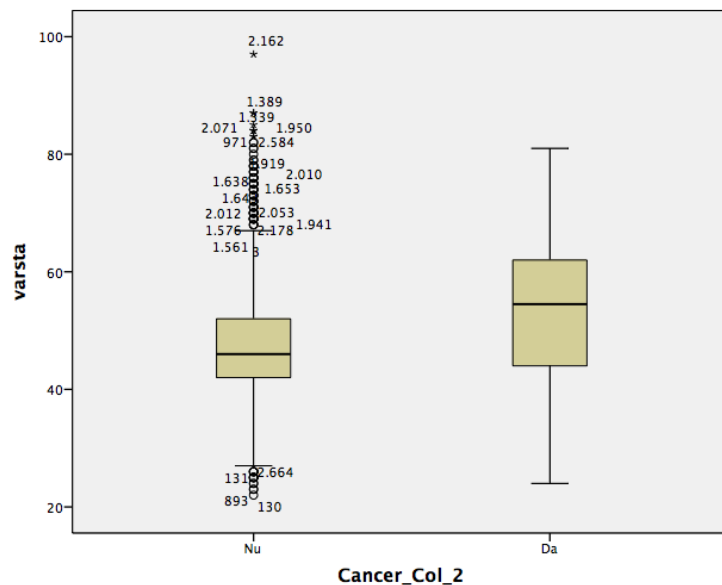
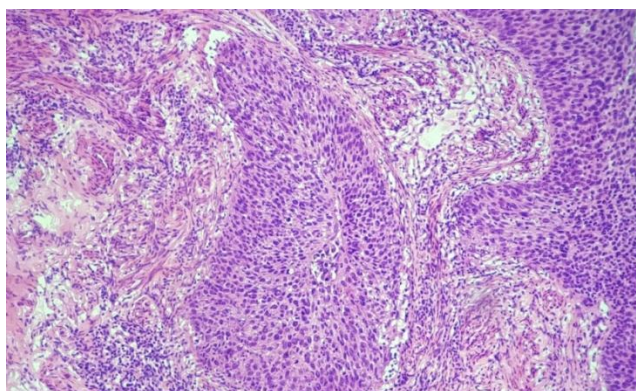
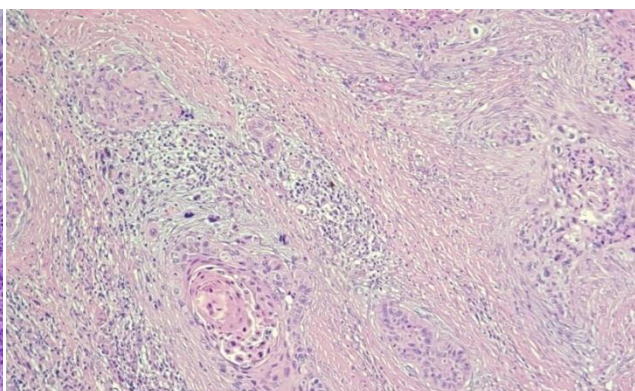


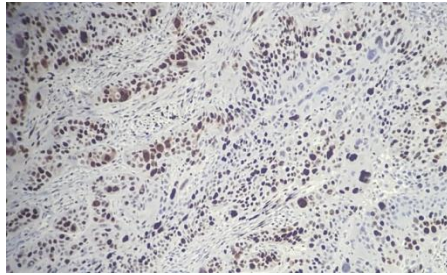
Figura 12 Distribuția vârstelor cancer col uterin versus lot martor



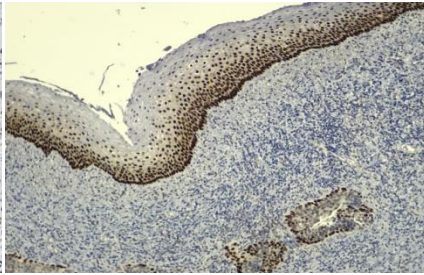
Imaginea 15 Carcinom in situ cu extensie intraglandulara ,col HE,ob.100X



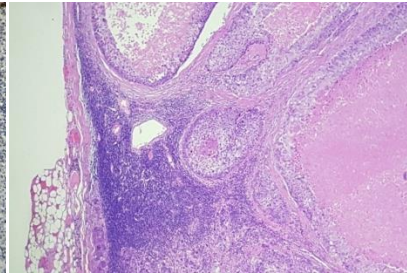
Imaginea 16 Carcinom scuamos col uterin keratinizant, moderat diferentiat,G2, col HE,ob.200X



Imaginea 17 Carcinom scuamos col uterin,imunohistochimie Ki67,ob.100X



Imaginea 18 Carcinom scuamos col uterin,imunohistochimie P63,ob.100X



Imaginea 19 Metastaza limfoganglionara carcinom scuamocelular col uterin,col HE,ob.100X

12.7. Caracteristici ale parametrilor biochimici și hematologici în cancerul de col uterin

În tabelul următor sunt prezentate sumarizat principalele caracteristici ale distribuției valorilor analizelor de laborator luate în analiză, comparativ, între lotul pacienților ce au prezentat cancer de col uterin și cele din lotul martor.

Tabelul 10-3 Parametri biologici în cancerul de col uterin

		Cancer Col		
		Nu	Da	Total
ACID URIC	Medie	4,2113	4,8849	4,2468
	Mediană	4,1000	4,8000	4,1000
	Nr cazuri	951	53	1004
	Dev. Std.	1,24894	1,58350	1,27677
	Kurtosis	,820	,447	,902
	Skewness	,691	,697	,730
ALT	Medie	30,5270	31,4462	30,5747
	Mediană	30,0000	29,0000	30,0000
	Nr cazuri	1186	65	1251
	Dev. Std.	17,26589	17,61660	17,27833
	Kurtosis	25,653	3,516	24,398
	Skewness	3,224	1,498	3,129
APTT (Sec)	Medie	28,1484	27,8824	28,1343
	Mediană	27,7000	27,2500	27,7000
	Nr cazuri	1220	68	1288
	Dev. Std.	3,72850	3,58808	3,72035
	Kurtosis	5,368	-,043	5,129
	Skewness	,891	,548	,875

AST	Medie	30,527	31,446	30,575
	Mediană	30,000	29,000	30,000
	Nr cazuri	1186	65	1251
	Dev. Std.	17,2659	17,6166	17,2783
	Kurtosis	25,653	3,516	24,398
	Skewness	3,224	1,498	3,129
BILIRUBINA DIRECTA	Medie	.1489	.1449	.1487
	Mediană	.1200	.1400	.1200
	Nr cazuri	931	63	994
	Dev. Std.	.09781	.06796	.09617
	Kurtosis	53,916	-,826	54,086
	Skewness	4,607	,280	4,548
BILIRUBINA INDIRECTA	Medie	,4072	,3537	,4036
	Mediană	,3500	,3400	,3500
	Nr cazuri	733	54	787
	Dev. Std.	,23847	,15628	,23408
	Kurtosis	5,867	4,208	6,091
	Skewness	1,969	1,273	1,989
BILIRUBINA TOTALA	Medie	,5491	,4965	,5459
	Mediană	,4800	,4800	,4800
	Nr cazuri	955	63	1018
	Dev. Std.	,31984	,20095	,31398
	Kurtosis	11,201	1,335	11,477
	Skewness	2,404	,775	2,414
Clor	Medie	102,9151	102,7805	102,9071
	Mediană	103,0000	103,0000	103,0000
	Nr cazuri	648	41	689
	Dev. Std.	2,68211	3,52500	2,73650
	Kurtosis	,501	9,390	1,842
	Skewness	-,088	-2,329	-,359
COLESTEROL	Medie	207,243	211,387	207,496
	Mediană	202,000	206,000	202,500
	Nr cazuri	477	31	508
	Dev. Std.	44,0558	48,4415	44,2953
	Kurtosis	1,656	,018	1,495
	Skewness	,786	,017	,730
GLICEMIE	Medie	97,710	107,219	98,197
	Mediană	94,000	101,000	95,000
	Nr cazuri	1187	64	1251
	Dev. Std.	21,9967	28,5115	22,4599
	Kurtosis	44,411	3,132	39,152

	Skewness	4,718	1,914	4,439
SODIU	Medie	135,02	135,02	135,02
	Mediană	135,00	135,00	135,00
	Nr cazuri	688	43	731
	Dev. Std.	,146	,152	,146
	Kurtosis	41,196	43,000	40,998
	Skewness	6,563	6,557	6,549
Potasiu	Medie	4,237	4,409	4,247
	Mediană	4,200	4,400	4,200
	Nr cazuri	703	44	747
	Dev. Std.	,3855	,5193	,3963
	Kurtosis	1,483	4,299	2,147
	Skewness	,350	,867	,468
TRIGLICERIDE	Medie	105,441	117,000	106,073
	Mediană	95,000	105,000	97,000
	Nr cazuri	415	24	439
	Dev. Std.	54,7652	49,9321	54,5227
	Kurtosis	7,659	3,265	7,414
	Skewness	1,913	1,575	1,884
UREE	Medie	28,940	36,778	29,342
	Mediană	28,000	32,000	28,000
	Nr cazuri	1167	63	1230
	Dev. Std.	9,6299	29,8925	11,6639
	Kurtosis	17,214	49,229	124,556
	Skewness	2,239	6,648	7,251
CREATININA	Medie	,7413	,9909	,7544
	Mediană	,7000	,8000	,7000
	Nr cazuri	1191	66	1257
	Dev. Std.	,26341	1,63375	,45494
	Kurtosis	601,252	64,689	635,711
	Skewness	20,849	8,005	23,490
WBC	Medie	8,1322	7,6248	8,1054
	Mediană	7,7250	7,0800	7,7000
	Nr cazuri	1488	83	1571
	Dev. Std.	2,55273	3,11811	2,58701
	Kurtosis	5,504	4,552	5,386
	Skewness	1,609	1,707	1,602
NEUTROFILE PROCENT	Medie	62,1564	67,6731	62,4688
	Mediană	62,0000	68,0000	62,3000
	Nr cazuri	1116	67	1183
	Dev. Std.	8,87036	12,00700	9,15973
	Kurtosis	,625	11,029	1,727

	Skewness	-,074	-2,261	-,256
LIMFOCITE %	Medie	28,1884	19,9312	27,7208
	Mediană	28,0000	18,3000	27,6000
	Nr cazuri	1116	67	1183
	Dev. Std.	7,92061	8,82447	8,19597
	Kurtosis	1,558	,911	1,299
	Skewness	,287	,777	,214
RBC	Medie	4,4314	4,1240	4,4151
	Mediană	4,4600	4,1800	4,4500
	Nr cazuri	1490	83	1573
	Dev. Std.	,51868	,60693	,52798
	Kurtosis	2,404	,665	2,273
	Skewness	-,679	-,729	-,705
INR	Medie	,9658	,9361	,9642
	Mediană	,9500	,9500	,9500
	Nr cazuri	1220	69	1289
	Dev. Std.	,18276	,14437	,18098
	Kurtosis	144,442	26,020	143,030
	Skewness	9,942	-3,809	9,598

12.8. Diferențe semnificative statistic se constată pentru următorii parametri:

Acid uric (ANOVA, $F=14,2$, $p<0,001$). Persoanele din lotul ce a prezentat cancer de col uterin au avut în medie valori de circa 16% mai mari ale acidului uric în sânge.

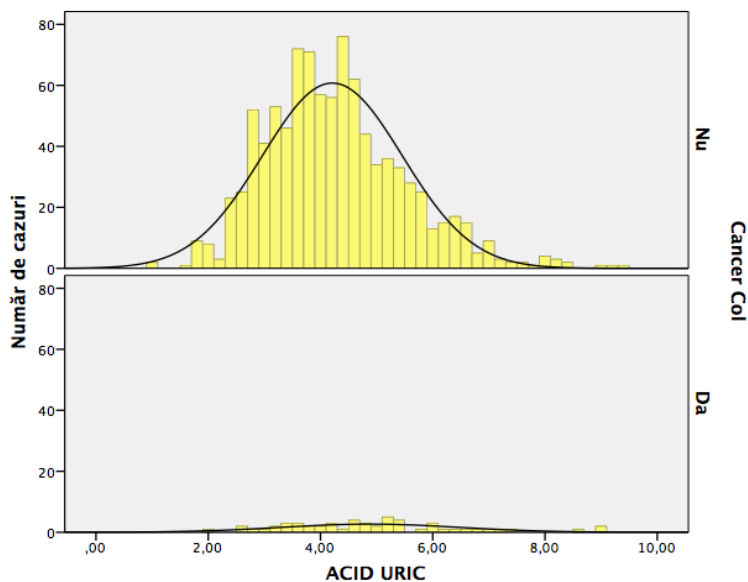


Figura 13 Distribuția valorilor acidului uric

Glicemie (ANOVA, $F=19,97$, $p=0,001$). Persoanele din lotul ce a prezentat cancer de col uterin au avut în medie valori cu 10% mai mari ale glicemiei; distribuția este mult mai leptokurtică în cazul lotului martor decât în cel de studiu (kurtosis de 44,4 respectiv 3,1)

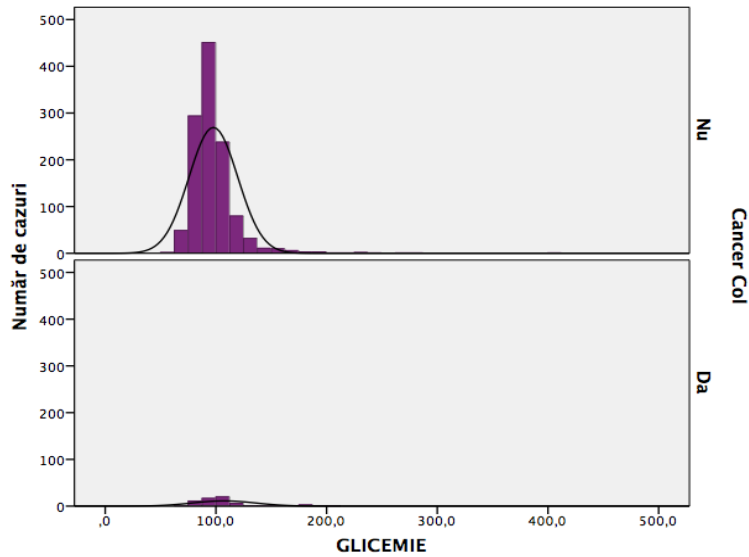


Figura 14 Distribuția valorilor glicemiei

Potasiu (ANOVA, $F=7,9$, $p=0,005$). Valorile potesemiei au fost semnificativ crescute în cadrul lotului de paciente ce au prezentat cancer uterin, dar magnitudinea efectului nu este foarte mare (curca 5%). Mai mult, valorile potasemiei în cadrul lotului de studiu tind să fie mult mai aglomerate în jurul mediei (kurtosis= 4,3 comparativ cu 1,5 în lotul martor) dar dispersia totală este mai mare (deviația standard=0,5 comparativ cu 0,4 în lotul martor).

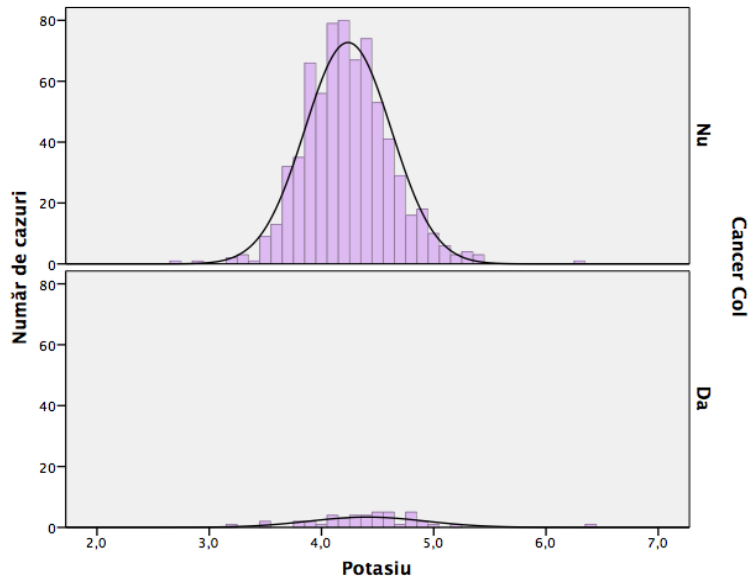


Figura 15 Distribuția valorilor potasemiei

Uree (ANOVA, $F=27,6$, $p<0,001$). Valorile uremiei sunt semnificativ crescute în cadrul lotului de paciente ce au prezentat cancer uterin, iar magnitudinea efectului este importantă (creștere în medie cu 27% a valorilor raportat la lotul martor). Leptokurtismul este mult mai accentuat în cadrul lotului de studiu.

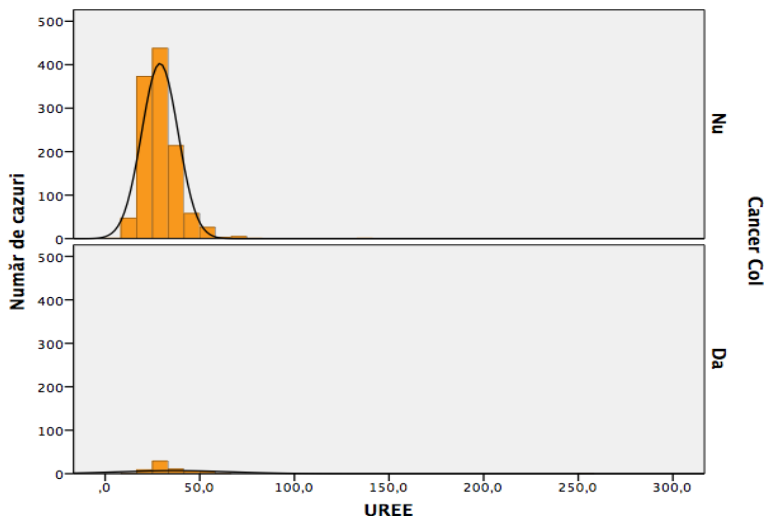


Figura 16 Distribuția valorilor ureei

Creatinină (ANOVA, $F=19,1$, $p<0,001$). Valorile creatininei sunt semnificativ crescute în cadrul lotului de paciente ce au prezentat cancer uterin, iar magnitudinea efectului este importantă (33%). Spre deosebire de valorile ureei, în cazul creatininei leptokurtismul este mult mai accentuat în cadrul lotului de control.

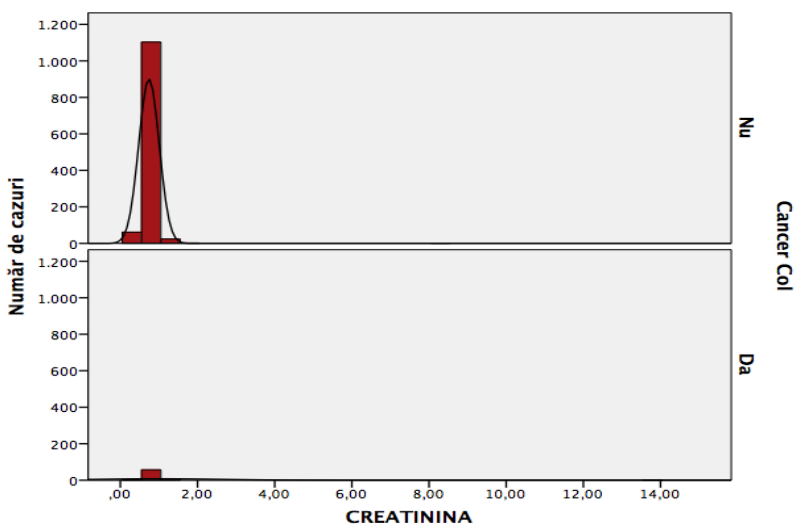


Figura 17 Distribuția valorilor creatininei

Neutrofile (ANOVA, $F=23,36$, $p<0,001$). Procentual, neutrofilia este mult mai marcantă în cadrul lotului de studiu comparativ cu cel martor, magnitudinea efectului fiind moderată (circa 8% diferență între cele două loturi). În cazul persoanelor ce au prezentat cancer de col uterin distribuția este înalt leptokurtică și asimetrică moderat la stânga în timp ce în cazul persoanelor din lotul martor, curba este extrem de apropiată de o distribuție normală.

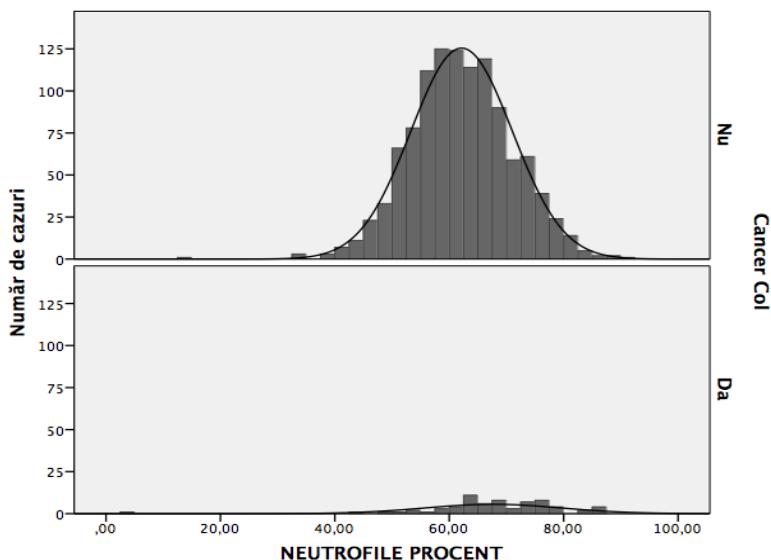


Figura 18 Distribuția valorilor neutrofilelor (procentual)

Limfocite (ANOVA, $F=67,78$, $p<0,001$). Procentual, neutrofilia este mult mai marcantă în cadrul lotului martor, scăderea fiind de 47% comparativ cu lotul pacienților ce au prezentat cancer de col uterin.

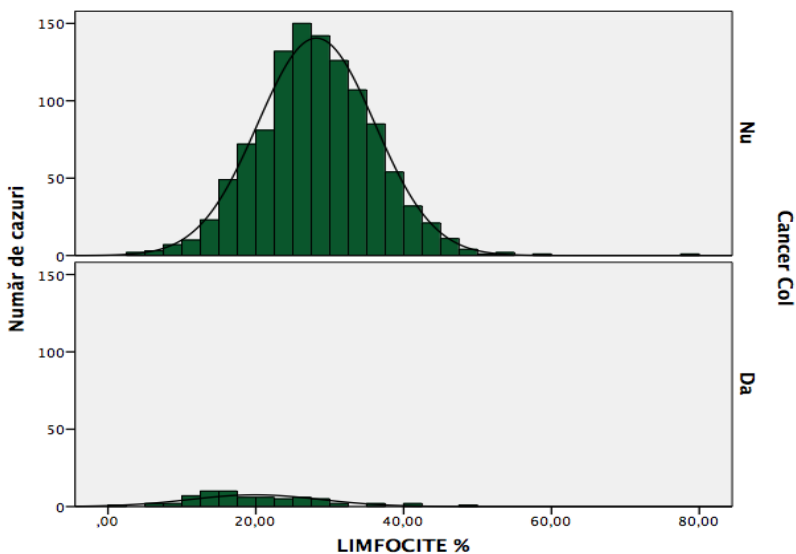


Figura 19 Distribuția valorilor limfocitelor (procentual)

Eritrocite (ANOVA, $F=27,1$, $p<0,001$). Pacientele ce au prezentat cancer de col uterin au avut valori mai mici ale numărului de eritrocite, magnitudinea efectului fiind însă moderată (circa 7%).

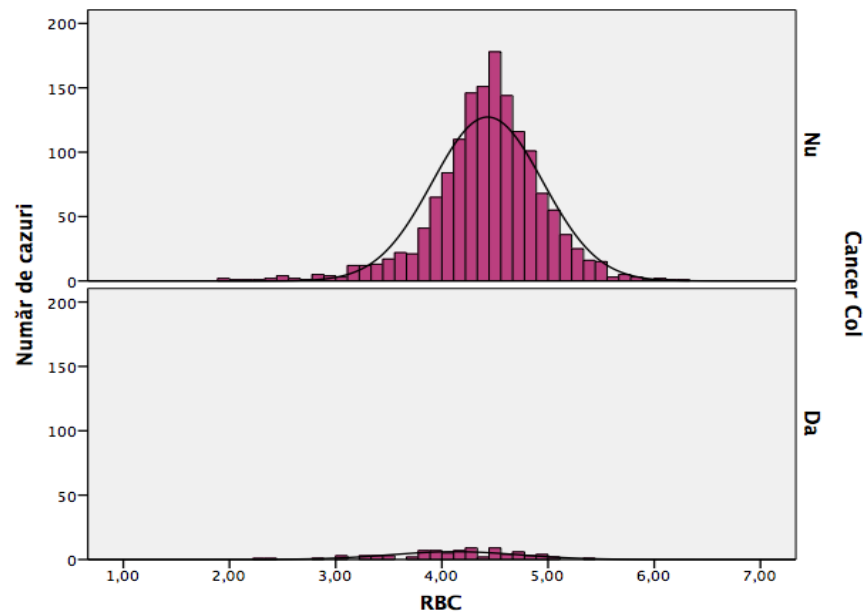


Figura 20 Distribuția valorilor eritrocitelor

12.9. Particularități clinice și biologice în cazul pacientelor ce au prezentat cancer mamar

În lotul analizat au fost identificate 138 de paciente ce au prezentat cancer mamar. Vârsta medie a acestora a fost de $55,5 \pm 11,5$ ani, semnificativ mai mare decât a persoanelor din lotul martor ($47,7 \pm 9,4$ ani). ANOVA, $F=88,01$, $p<0,001$. Vârsta minimă de la care a fost identificat cancerul mamar a fost de 22 de ani, iar 5% dintre paciente au avut vârste mai mici de 53,5 ani. Distribuția pe vârste a cancerului mamar este foarte apropiată de una normală.

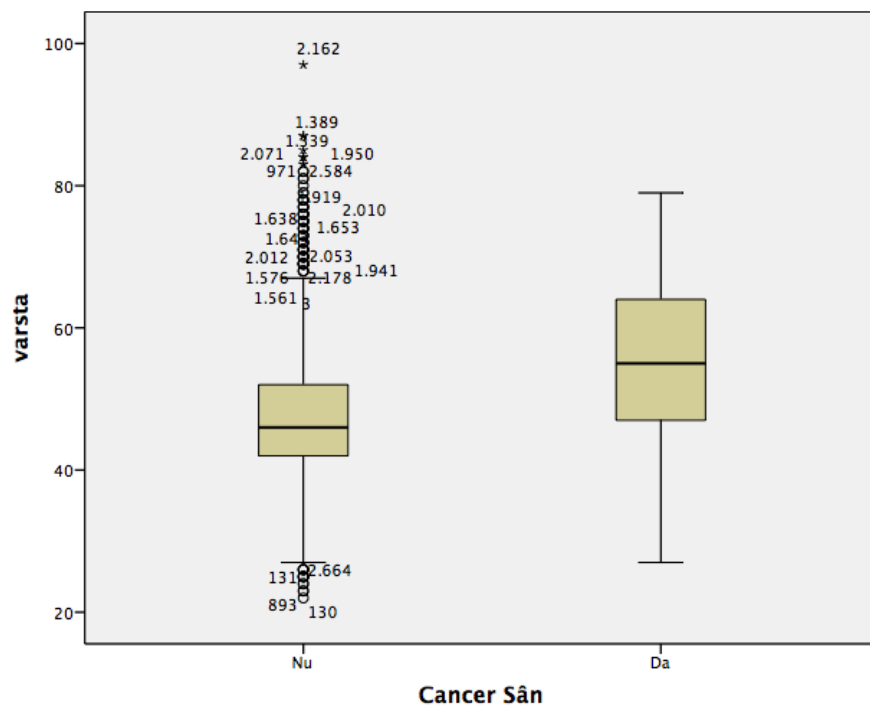
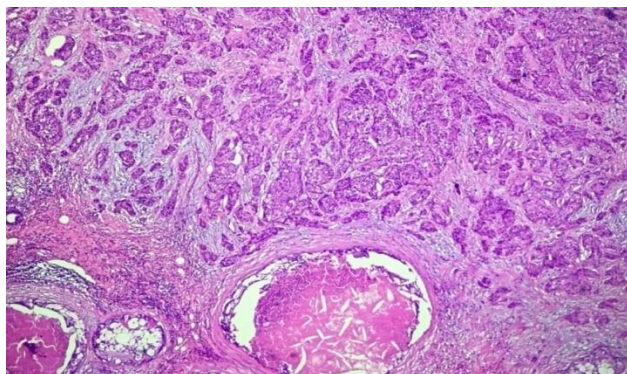
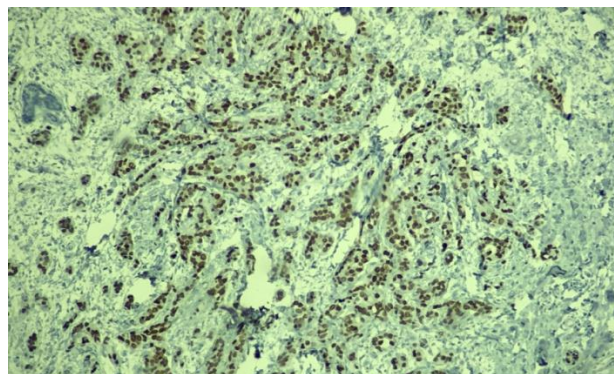


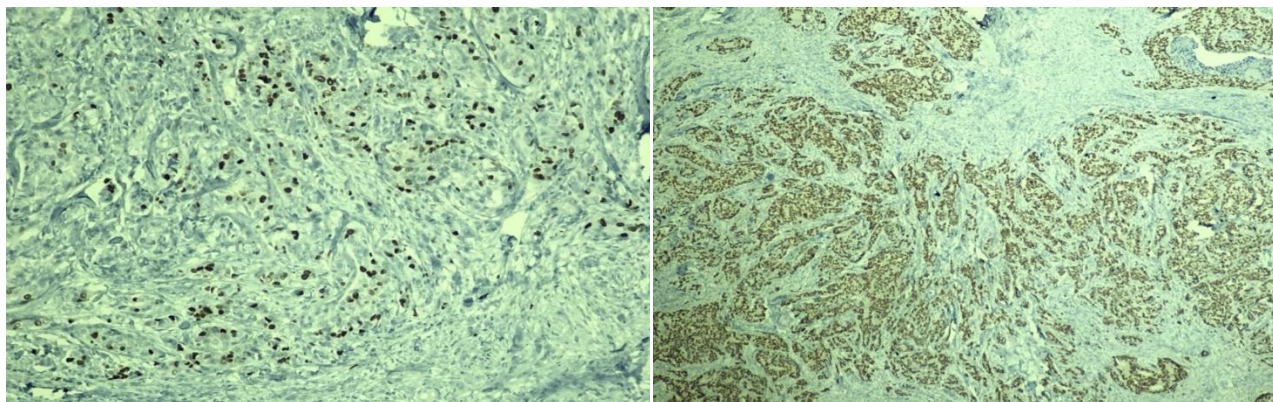
Figura 21 Distribuția vârstelor pacientelor ce au prezentat cancer mamar



Imaginea 20 Carcinom ductal mamar



Imaginea 21 Carcinom ductal mamar, imunohistochimie ER



*Imaginea 22 Carcinom ductal mamar,
imunohistochimie Ki67*

*Imaginea 23 Carcinom ductal mamar,
imunohistochimie PR*

13. Modificări ale parametrilor biologici asociați cancerului mamar

Principalii parametri biologici analizați precum și caracteristicile distribuției acestora sunt prezentați în tabelul de mai jos.

Report		Cancer_Sân_2		
		Nu	Da	Total
ACID URIC	Nr cazuri	951,00	73,00	1024,00
	Medie	4,21	5,14	4,28
	Mediană	4,10	4,90	4,10
	Dev. Std.	1,25	1,88	1,32
	Kurtosis	,82	-,76	,94
	Skewness	,69	,45	,80
ALT	Nr cazuri	1186,00	97,00	1283,00
	Medie	30,53	30,53	30,53
	Mediană	30,00	29,00	30,00
	Dev. Std.	17,27	16,12	17,18
	Kurtosis	25,65	3,96	24,42
	Skewness	3,22	1,52	3,12
APTT (Sec)	Nr cazuri	1220,00	95,00	1315,00
	Medie	28,15	28,56	28,18
	Mediană	27,70	27,50	27,70
	Dev. Std.	3,73	4,11	3,76

	Kurtosis	5,37	,95	4,94
	Skewness	,89	1,05	,91
AST	Nr cazuri	1186,00	97,00	1283,00
	Medie	30,53	30,53	30,53
	Mediană	30,00	29,00	30,00
	Dev. Std.	17,27	16,12	17,18
	Kurtosis	25,65	3,96	24,42
	Skewness	3,22	1,52	3,12
BILIRUBINA DIRECTA	Nr cazuri	931,00	79,00	1010,00
	Medie	,15	,14	,15
	Mediană	,12	,12	,12
	Dev. Std.	,10	,08	,10
	Kurtosis	53,92	3,42	53,18
	Skewness	4,61	1,52	4,52
BILIRUBINA INDIRECTA	Nr cazuri	733,00	66,00	799,00
	Medie	,41	,37	,40
	Mediană	,35	,35	,35
	Dev. Std.	,24	,20	,24
	Kurtosis	5,87	2,91	5,85
	Skewness	1,97	1,49	1,96
BILIRUBINA TOTALA	Nr cazuri	955,00	81,00	1036,00
	Medie	,55	,51	,55
	Mediană	,48	,49	,48
	Dev. Std.	,32	,25	,31
	Kurtosis	11,20	3,68	11,19
	Skewness	2,40	1,50	2,39
Clor	Nr cazuri	648,00	61,00	709,00
	Medie	102,92	102,21	102,85
	Mediană	103,00	102,00	103,00
	Dev. Std.	2,68	4,34	2,87
	Kurtosis	,50	3,73	2,65
	Skewness	-,09	-1,32	-,52
COLESTEROL	Nr cazuri	477,00	42,00	519,00
	Medie	207,24	215,69	207,93
	Mediană	202,00	201,00	202,00
	Dev. Std.	44,06	65,79	46,17
	Kurtosis	1,66	1,17	1,92
	Skewness	,79	,91	,87
GLICEMIE	Nr cazuri	1187,00	93,00	1280,00
	Medie	97,71	104,32	98,19

	Mediană	94,00	98,00	95,00
	Dev. Std.	22,00	24,65	22,26
	Kurtosis	44,41	5,16	39,67
	Skewness	4,72	2,06	4,44
SODIU	Nr cazuri	688,00	66,00	754,00
	Medie	135,02	135,03	135,02
	Median-	135,00	135,00	135,00
	Dev. Std.	,15	,17	,15
	Kurtosis	41,20	30,37	39,65
	Skewness	6,56	5,61	6,45
Potasiu	Nr cazuri	703,00	66,00	769,00
	Medie	4,24	4,31	4,24
	Mediană	4,20	4,30	4,20
	Dev. Std.	,39	,53	,40
	Kurtosis	1,48	2,76	2,05
	Skewness	,35	,70	,46
TRIGLICERIDE	Nr cazuri	415,00	37,00	452,00
	Medie	105,44	121,22	106,73
	Mediană	95,00	102,00	97,00
	Dev. Std.	54,77	55,17	54,91
	Kurtosis	7,66	2,52	7,07
	Skewness	1,91	1,55	1,86
UREE	Nr cazuri	1167,00	95,00	1262,00
	Medie	28,94	35,23	29,41
	Mediană	28,00	30,00	28,00
	Dev. Std.	9,63	26,16	11,81
	Kurtosis	17,21	55,95	116,08
	Skewness	2,24	6,79	6,99
CREATININA	Nr cazuri	1191,00	96,00	1287,00
	Medie	,74	,94	,76
	Mediană	,70	,80	,70
	Dev. Std.	,26	1,36	,45
	Kurtosis	601,25	93,13	645,61
	Skewness	20,85	9,58	23,62
WBC	Nr cazuri	1488,00	115,00	1603,00
	Medie	8,13	8,55	8,16
	Mediană	7,73	7,97	7,75
	Dev. Std.	2,55	3,51	2,63
	Kurtosis	5,50	7,22	6,32

	Skewness	1,61	2,15	1,74
NEUTROFILE PROCENT	Nr cazuri	1116,00	87,00	1203,00
	Medie	62,16	66,03	62,44
	Mediană	62,00	65,30	62,20
	Dev. Std.	8,87	9,98	9,01
	Kurtosis	,63	,02	,62
	Skewness	-,07	,28	-,01
LIMFOCITE %	Nr cazuri	1116,00	87,00	1203,00
	Medie	28,19	24,03	27,89
	Mediană	28,00	23,60	27,80
	Dev. Std.	7,92	9,09	8,08
	Kurtosis	1,56	-,54	1,35
	Skewness	,29	,02	,21
RBC	Nr cazuri	1490,00	115,00	1605,00
	Medie	4,43	4,25	4,42
	Mediană	4,46	4,35	4,45
	Dev. Std.	,52	,57	,52
	Kurtosis	2,40	,93	2,27
	Skewness	-,68	-,81	-,70
INR	Nr cazuri	1220,00	95,00	1315,00
	Medie	,97	,97	,97
	Mediană	,95	,96	,95
	Std. Deviation	,18	,10	,18
	Kurtosis	144,44	-,26	148,90
	Skewness	9,94	,53	9,98

Dintre parametrii analizați au fost identificate modificări statistic semnificative între cele două loturi pentru:

Acidul uric (ANOVA, $F=34,1$, $p<0,001$). Valorile acidului uric sunt semnificativ crescute, iar magnitudinea efectului este moderată-mare (22%). Distribuția valorilor pe ambele loturi urmează o distribuție normală.

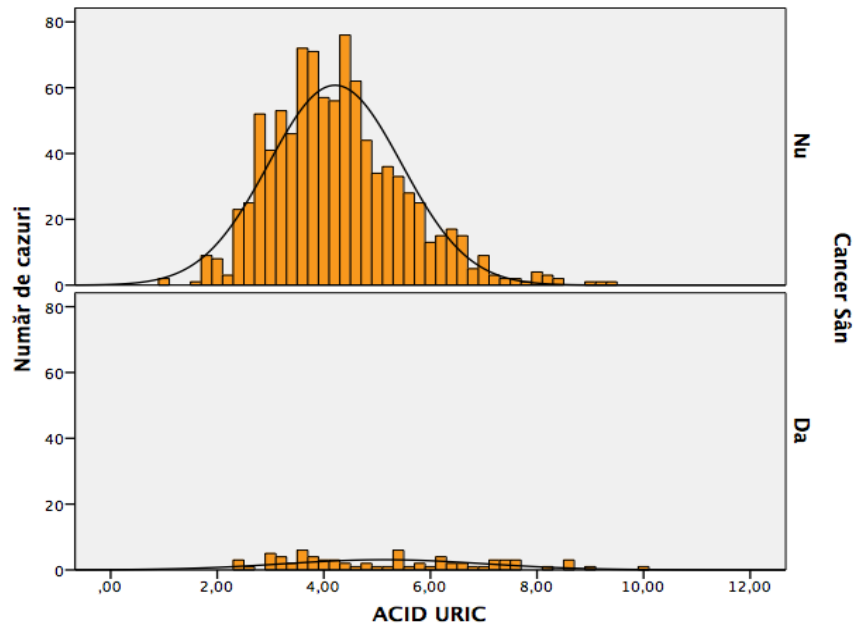


Figura 22 Distribuția valorilor acidului uric

Glicemie (ANOVA, $F=7,7$, $p=0,006$). Valorile glicemiei sunt semnificativ crescute, dar magnitudinea efectului este destul de mică (7%). Lotul martor prezintă o aglomerare mult mai mare în jurul mediei comparativ cu lotul pacienților ce prezintă cancer mamar.

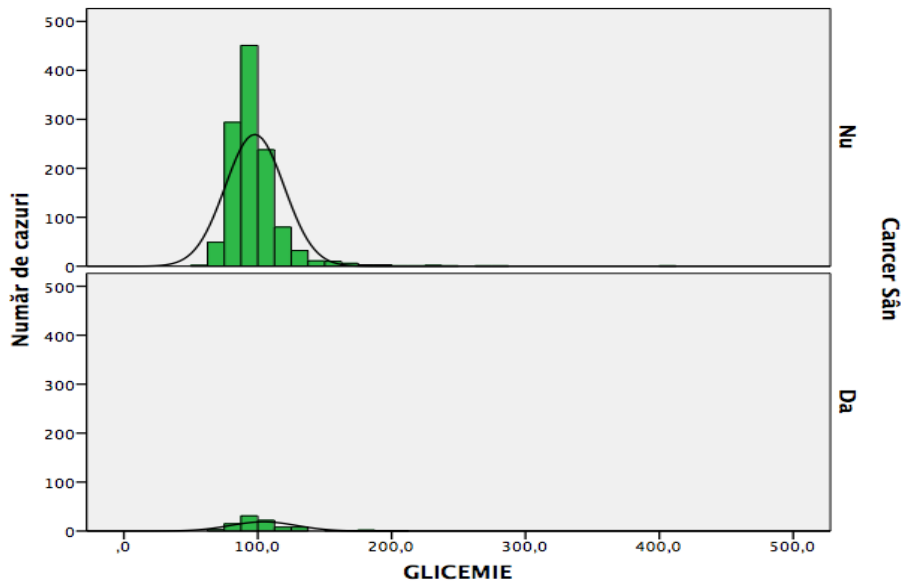


Figura 23 Distribuția valorilor glicemiei

Uree (ANOVA, $F=25,4$, $p<0,001$). Valorile uremiei sunt semnificativ crescute iar magnitudinea efectului este moderată-mare (20%). Distribuția valorilor evidențiază o aglomerare mult mai mare a valorilor în jurul mediei pentru lotul martor.

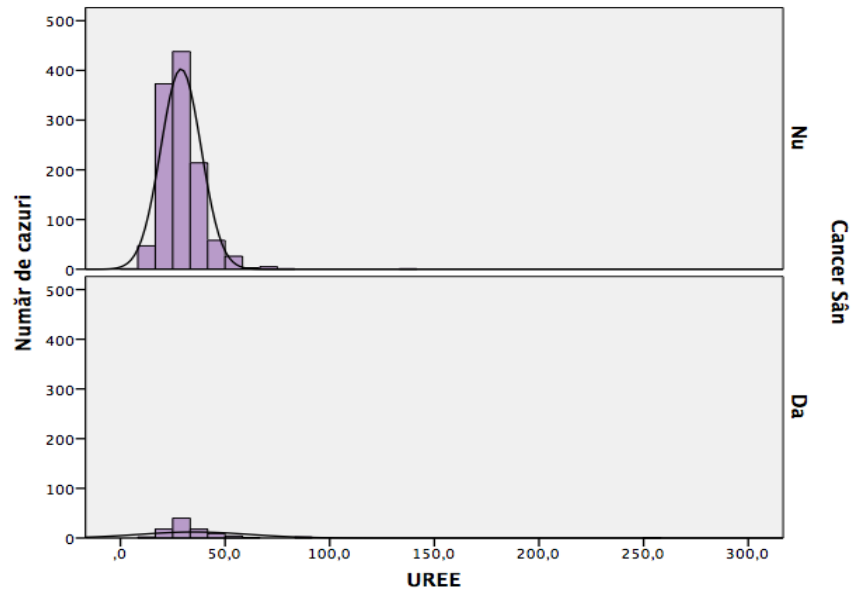


Figura 24 Distribuția valorilor ureei

Creatinină (ANOVA, $F=16,88$, $p<0,001$), Valorile creatinemiei sunt semnificativ crescute iar magnitudinea efectului este mare (27%). Distribuția valorilor evidențiază o aglomerare mult mai mare a cazurilor în jurul mediei pentru lotul martor precum și o mult mai mare asimetrie la dreapta.

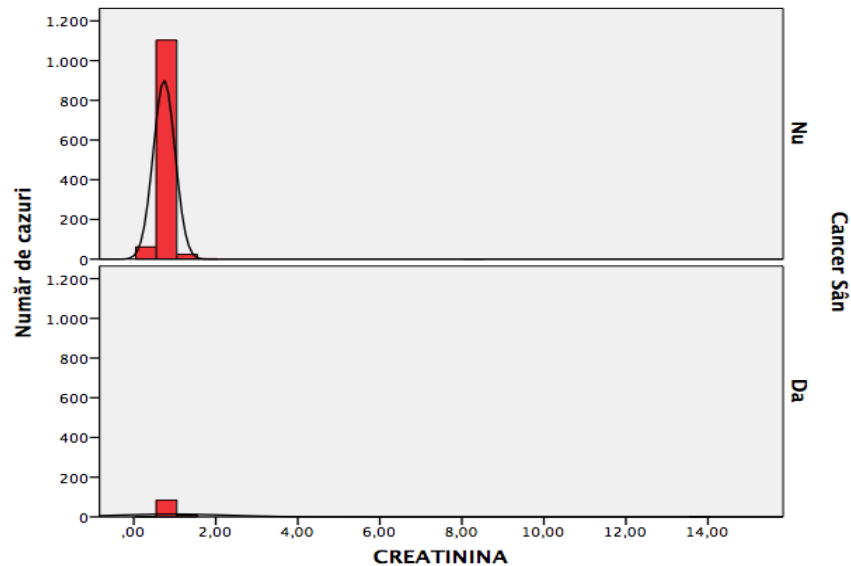


Figura 25 Distribuția valorilor creatininei

Procent neutrofile (ANOVA, $F=15,1$, $p<0,001$). Procentual, neutrofilele sunt semnificativ crescute în lotul de paciente ce prezintă cancer mamar, dar magnitudinea efectului este mică (6,5%). Distribuția valorilor este normală pentru ambele loturi.

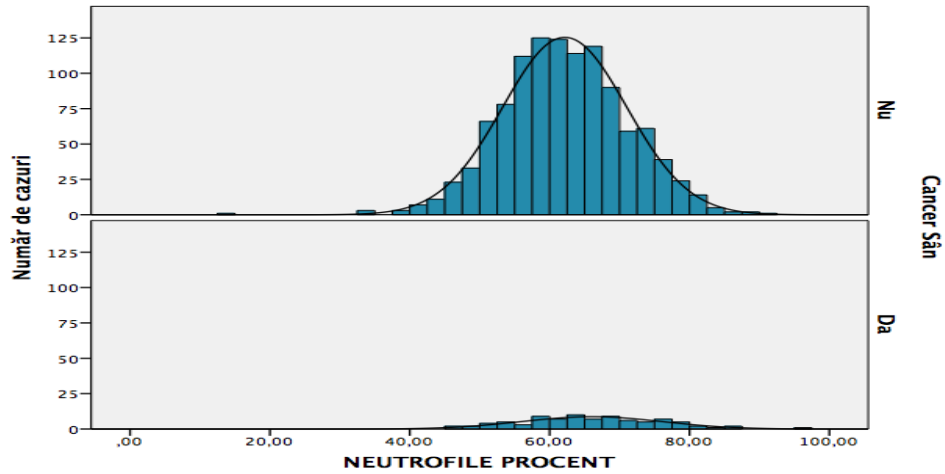


Figura 26 Distribuția valorilor neutrofilelor (%)

Procent limfocite (ANOVA, $F=21,8$, $p<0,001$). Procentual, limfocitele sunt semnificativ scăzute în lotul pacientelor ce prezintă cancer mamar, iar magnitudinea efectului este moderată (cca 14%). Distribuția valorilor este normală pentru ambele loturi.

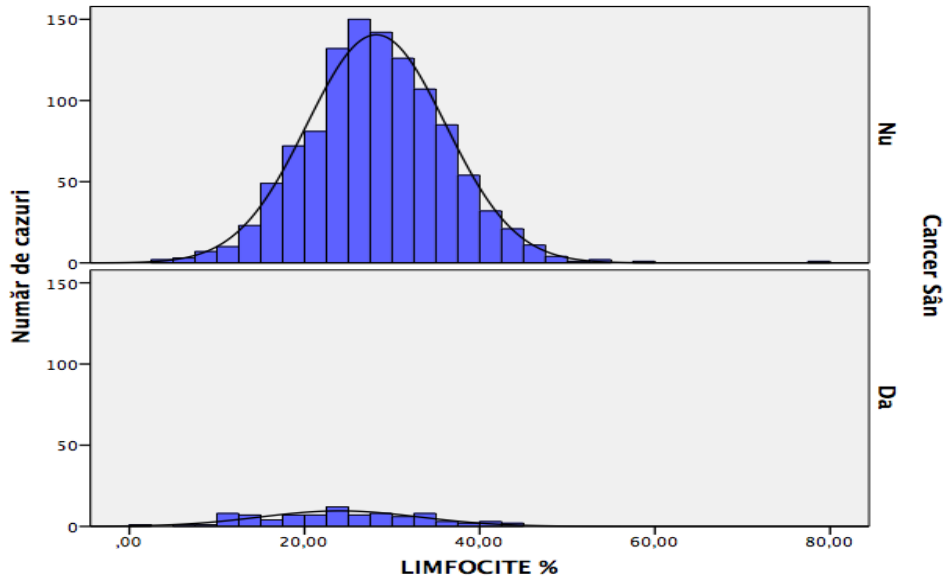


Figura 27 Distribuția valorilor limfocitelor (%)

Număr eritrocite (ANOVA, $F=13,2$, $p<0,001$). Numărul de eritrocite este semnificativ scăzut în cazul pacienților ce au prezentat cancer mamar, dar magnitudinea efectului este redusă (circa 4%).

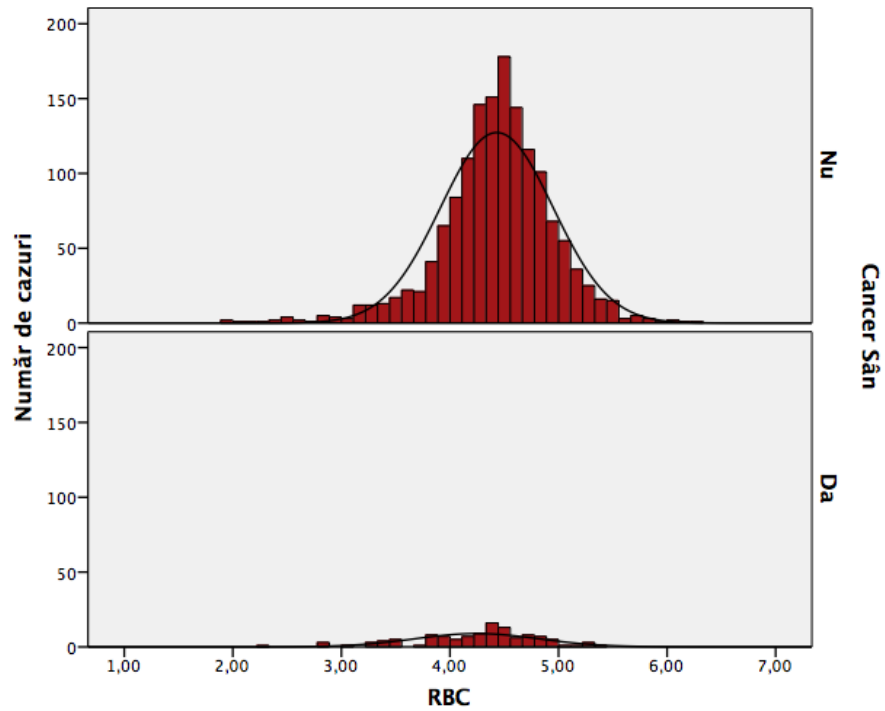


Figura 28 Distribuția valorilor RBC

11. Analiza complexă a rezultatelor și discuții

11.1. Cancerul uterin

Vârsta pacientelor ce au prezentat cancer uterin a fost una relativ înaintată, de 61,8, peste media citată în literatura de specialitate (Renehan et al., 2008). Principalii factori clinici și biologici asociați cancerului uterin, precum și rata șansei (inclusiv cea ajustată funcție de vârstă și/sau obezitate unde acest lucru a fost considerat necesar) sunt sumarizați în tabelul de mai jos:

Parametru	OR	OR Ajustat cu vârstă	OR Ajustat cu Obezitatea	OR Ajustat cu Vârstă și Obezitate
Vârstă	1,1			
Salpingită	4,04	3,74		
Cervicită	2,04	2,30		
Boli inflamatorii pelvine	0,30	0,44		
Menopauză	1,26	0,62*		
Hemoragii postmenopauză	3,16	1,05*		
Diabet	5,1	2,17	3,89	2,75
Litiază renală	3,60	3,29	3,60	
Cardiopatie ischemică	5,71	1,7	5,50	
Depresie	1,79	2,23		
Tulburări ale lipidelor de rezervă	4,1	2,6	3,00	
Vene varicoase	3,27	2,13		1,75
Hipercolesterolemie	3,96	2,65	3,28	
Acid uric	1,67			
Glicemie	1,01			
Uree	1,03			
Creatinină	1,59			
Clor	0,49			
Limfocite	1,02			
Obezitate	3,49	2,85		
Hipertensiune arterială	5,2	2,42	4,15	1,89

Din cele de mai sus rezultă următoarele elemente particulare ale pacientelor ce au prezentat cancer uterin comparativ cu cele din lotul martor:

Deși vârsta este semnificativ crescută în lotul de studiu, creșterea ratei șansei pentru cancer uterin este ușoară. Utilizând aproximarea $OR=RR$ (riscul relativ), datorită faptului că neoplasmul de sferă ginecologică are frecvențe reduse în populație (sub 1%, ceea ce permite această aproximare), putem spune că riscul de a dezvolta cancer uterin crește cu circa 10% pe an.

-
- Cancerul uterin în lotul nostru este asociat cu prezența unor patologii de vecinătate (cervicită, salpingită, boli inflamatorii pelvine). Este cunoscut faptul că riscul de apariție a unor tipuri de cancere este crescut în prezența unor procese infecțioase (Ohshima and Bartsch, 1994). Acest lucru este valabil inclusiv în cazul cancerelor de sferă genitală, bolile inflamatorii pelvine și cervicita cronică fiind cunoscute a fi asociate cu neoplazii de sferă ovariană sau cervicală (Shacter and Weitzman, 2002). Infecțiile sau procesele inflamatorii cronice sunt asociate cu o creștere a riscului de cancer dependentă de durata procesului inflamator, astfel că procesele cronice, îndelungate, pot duce la o creștere a riscului pe când cele acute de obicei nu. (Shacter and Weitzman, 2002)
 - Menopauza este asociată cu o creștere a ratei șansei și implicit a riscului relativ de cancer uterin. Cu toate acestea, ajustând acest parametru cu vârsta se constată o scădere a riscului de cancer uterin la persoanele cu o menopauză mai precoce. Acest lucru vine să confirme o serie de date din literatura de specialitate, care au sugerat faptul că riscul de cancer uterin este crescut în cazul persoanelor cu menarhă precoce și menopauză tardivă (Karageorgi et al., 2010, La Vecchia et al., 1984). Motivul cel mai probabil este reprezentat de o secreție endocrină crescută de estrogeni, fapt ce duce la hiperplazie endometrială și în final la carcinom endometrial (Voigt et al., 1991)
 - Obezitatea este de asemenea un factor de risc independent pentru apariția cancerului uterin, riscul relativ fiind de peste 3 neajustat și de aproape 3 dacă este ajustat cu vârsta. Obezitatea crește riscul de carcinom endometrial cel mai probabil prin generarea de niveluri crescute de estrogeni datorită conversiei androstendionei la estronă și a aromatizării androgenilor la estradiol, căi metabolice ce au loc la nivelul adipocitelor albe. Fiecare creștere cu 5kg/m² a IMC determină o creștere semnificativă a riscului (RR=1,59) (Renehan et al., 2008). Cu toate acestea persoanele obeze au șanse mai mari de a face forme histologice mai ușoare de carcinom endometrial, datorită probabilității mai mari de a dezvolta tumori responsive la estrogen și diagnosticabile în stadii mai precoce (Everett et al., 2003)
 - Diabetul este asociat cu un OR neajustat de 5,1, ajustat cu vârsta de 2,17 și ajustat cu obezitate de 3,89. Aceste valori sugerează faptul că diabetul este fie un factor de risc independent fie este asociat cu o variabilă de tip counfounding neidentificată. Hipertensiunea arterială este de asemenea asociată cu un OR de 5,2 (neajustat) și de aproape 2 după ajustare cu vârstă și obezitate. Aceste valori sugerează faptul că hipertensiunea arterială este fie un factor de risc independent, fie este asociat cu o variabilă de tip counfounding neidentificată. Aceste studii sunt concordante cu altele din literatura de specialitate, ce sugerează faptul că diabetul și hipertensiunea sunt asociate cu un risc crescut de carcinom endometrial independent de obezitate (Soliman et al., 2006)
 - Cardiopatia ischemică este asociată cu o rată a șansei mult crescută pentru cancerul uterin, chiar după ce valorile sunt ajustate cu alți parametri (valoarea minimă fiind de 1,7, după ajustare cu vârsta). Acest lucru pare să fie în contradicție cu datele din literatura de specialitate, ce sugerează faptul că estrogenii au un rol protector la nivel cardiovascular.

Prin urmare, persoanele ce sintetizează cantități crescute de estrogeni, fapt ce este un factor de risc cunoscut pentru cancerul uterin, ar trebui să aibă un risc scăzut de afecțiuni cardiovasculare și implicit de cardiopatie ischemică. O altă posibilitate ar fi ca acest parametru să genereze o eroare de tip beta, lucru destul de puțin probabil având în vedere magnitudinea efectului. Prin urmare, cel mai probabil cardiopatia ischemică este un factor de risc independent pentru cancerul uterin.

- Litiata renală este asociată cu o creștere a ratei șansei de peste 3 ori pentru cancerul uterin. Această asociere a fost sugerată de studii anterioare. Astfel, de exemplu Nactigall et al. au arătat faptul că pacientele ce au primit terapie de substituție hormonală au prezentat un număr crescut de cazuri de litiază renală. (NACHTIGALL et al., 1979)
- Venele varicoase sunt asociate cu o creștere de circa 3 ori a ratei șansei pentru cancer uterin, care scade la circa 1,75 în cazul în care valorile se ajustează pentru vârstă și obezitate, doi dintre principalii factori de risc pentru varice venoase. Fiziopatologic, cauza cea mai probabilă pentru această asociere este reprezentată de creșterea nivelurilor de metaloproteinaze, care apare în asociere cu creșterea nivelurilor serice de estrogeni (în special MMP -2 și -9) (Merchant and Davidge, 2004). Acestea modulează conținutul și tipurile de colagen de la nivelul diferitelor țesuturi, inclusiv din peretele venos. Pacienții ce prezintă varice venoase au niveluri crescute de MMP 1, 2, 3, 9, 13 în ser. Mai mult MMP2 induce relaxare venoasă, ce determină dilatare venoasă progresivă și în timp insuficiență venoasă cronică cu formarea de varice. (Raffetto and Khalil, 2008)

11.2. Cancerul de col uterin

În ceea ce privește cancerul uterin, parametrii luați în calcul au fost mai puțin specifici decât pentru cancerul uterin. Ca și în cazul acestuia se observă o asociere pozitivă cu prezența la examenul histopatologic a unei salpingite, fără însă să se poată stabili o asemenea asociere pentru alte procese infecțioase sau inflamatorii locale.

Comparativ cu alte persoane și o supraviețuire generală semnificativ redusă 000/mm³) au un risc mult mai mare de eșec terapeutic om

Parametru	OR Neajustat	OR Ajustat
Vârstă	1,05	
Salpingită	3,3	
Menopauză	0,38	0,23 (vârstă)
Hemoragii postmenopauză	0,41	0,37 (vârstă, menopauză)
Hemoragii excesive premenopauză	0,13	0,39 (vârstă, menopauză)
Diabet	3,07	2,2 (obezitate, vârstă)
Anxietate severă	2,35	2,4 (vârstă)

Vârsta medie în lotul de studiu a fost mult mai mică decât în cazul cancerului uterin (52,9 ani). Creșterea vârstei este asociată cu o creștere a riscului de cancer de col uterin, dar magnitudinea efectului este la circa jumătate dacă ne raportăm la ceea ce s-a observat la cancerul uterin (OR=1,05). Una dintre posibilele cauze este reprezentată de riscul crescut de persistență a infecției HPV în cazul persoanelor de peste 55 de ani (Rodríguez et al., 2008). Cu toate acestea, riscul de cancer uterin se corelează negativ cu instalarea menopauzei, efect care devine mai pregnant dacă vom corecta acest parametru cu vârsta pacientelor. Cel mai probabil acest rezultat este legat de activitatea sexuală, care este mult redusă la persoanele aflate la menopauză, fapt ce scade riscul de contaminare cu HPV; odată realizată infecția însă, riscul devine mult mai mare decât la persoanele de aceeași vârstă care nu au avut contacte sexuale infectante.

Dintre factorii de risc cei mai frecvent citați în literatură, studiul nostru nu a putut realiza o conexiune pozitivă între cancerul de col uterin și CIN respectiv HPV. Referitor la lipsa asocierii CIN3 – cancer col, cel mai probabil diagnosticul de CIN 3 nu a mai fost luat în calcul odată ce un diagnostic de cancer de col uterin a fost pus. Referitor la HPV de asemenea, diagnosticarea unui cancer de col uterin a făcut nenesesar screening-ul pentru HPV.

Scăderea riscului asociată cu hemoragii excesive premenopauză sau postmenopauză este legată cel mai probabil de faptul că lotul martor a prezentat patologii ginecologice, unele dintre ele fiind asociate cu hemoragii excesive la acest nivel.

Similar cancerului uterin, diabetul este asociat cu o creștere a ratei șansei pentru cancerul de col uterin care este destul de importantă. Deși această asociere nu a fost descrisă anterior în literatura de specialitate, există date ce sugerează faptul că diabeticii au risc crescut de cancer pancreatic, hepatic, endometrial, renal, de vezică urinară, de sân, etc. Un raport publicat comun de American Diabetes Association și American Cancer Society în 2010 a identificat următorii factori de risc ce generează această asociere:

Factori de risc nemodificabili: vârstă, sex, etnicitate. Dintre aceștia doar parametrul vârstă a putut fi analizat în cadrul lotului de studiu (sexul fiind similar pentru toți pacienții iar rasă/etnie nu este un parametru ce poate fi inclus în foile de observație decât în cazuri speciale)

Factori de risc modificabili: obezitate, activitate fizică, dietă. Dintre ei doar obezitatea a putut fi obiectivată în studiul acesta, nefiind însă asociată semnificativ cu cancerul de col uterin și negenerând o modificare importantă a OR atunci când a fost utilizat pentru ajustarea acesteia.

Factori de risc biologici: hiperglicemia, insulina, IGF-1, disponibilitatea hormonilor estrogeni și androgeni, citokine. (Gallagher and LeRoith, 2011). Creșteri ale valorilor glicemiei au fost identificate și în studiul nostru în lotul pacientelor ce au prezentat cancer uterin, valorile medii fiind crescute cu circa 10% comparativ cu lotul martor.

Referitor la leucogramă se constată că pacientele din lotul de studiu au prezentat valori important modificate ale procentelor diferitelor populații leucocitare, cu o neutrofilie și

leucopenie importantă. Cea mai probabilă explicație este faptul că pacientele ce au prezentat cancer de col au fost în stadii relativ avansate, neutrofilia fiind un parametru extrem de util pentru a analiza invazivitatea cancerului de col. (Tavares-Murta et al., 2010) . Mai mult studii recente arată faptul că pacientele cu leucocitoză ($>10.000/mm^3$) au un risc mult mai mare de eșec terapeutic comparativ cu alte persoane și o supraviețuire generală semnificativ redusă (Mabuchi et al., 2011)

11.3. Cancerul ovarian

Riscul de cancer ovarian crește odată cu înaintarea în vârstă (riscul crește în medie cu circa 4% cu fiecare an în plus peste valoarea medie raportată în cadrul lotului martor) dar există o corelație inversă cu menopauza, riscul scăzând raportat la lotul martor la jumătate în cadrul persoanelor la menopauză, valoare ce scade și mai mult în cazul în care în analiza logistică se introduce și vârsta – $OR=0,370$, fapt se sugerează faptul că menopauza precoce scade riscul de cancer ovarian. Menopauza tardivă este cunoscută a determina o creștere a riscului de cancer ovarian, fiecare ciclu ovulatoriu determinând traumatisme minore la nivelul epiteliului ovarian, ce au efect cumulativ, putând genera transformare malignă (Salehi et al., 2008) (Tsilidis et al., 2011).

Cancerul ovarian a fost asociat predominant cu modificări locale (fie infecțioase, fie hemoragice). Astfel, s-a putut constata o asociere pozitivă între cancerul ovarian și prezența la examenul histopatologic a unor salpingite sau cervicite, și o asociere negativă cu prezența de endometrită. Salpingita, ooforita sau alte procese inflamatorii au fost identificate și anterior ca fiind pozitiv asociate cu prezența unui cancer epitelial ovarian (ipoteza inflamatorie a genezei cancerului ovarian) (Sueblinvong and Carney, 2009)

Adițional, identificarea unui cancer ovarian a fost asociată pozitiv cu prezența litiazei renale și a infecțiilor de tract urinar. Litiaza renală este cunoscută a fi asociat cu un risc crescut de cancer vezical, ureteral și renal, mecanismul probabil fiind iritația cronică epitelială sau procesele inflamatorii locale. (Chow et al., 1997) Cu toate acestea o asociere între cancerul ovarian și patologii urinare nu a mai fost identificată în literatura de specialitate. O posibilă cauză o poate reprezenta realizarea unor examinări mai amănunțite ale pacientelor cu tumori ovariene, fapt ce a permis identificarea unui număr crescut de patologii asociate, inclusiv cele de sferă urinară (ecografia abdominală, cunoscută a fi utilă pentru urmărirea cancerului ovarian, poate identifica cu relativă ușurință litiaza renală).

Hemoragiile excesive premenopauză precum și cele postmenopauză sunt asociate cu un risc scăzut de cancer ovarian comparativ cu lotul martor, hemoragiile de sferă ginecologică nefiind caracteristice acestui tip de cancer.

Hipertensiunea arterială este asociată cu o rată a șansei pentru cancer ovarian de circa 1,5 comparativ cu lotul martor, valoare devine însă nesemnificativă atunci când variabila este controlată pentru vârstă, valorile colesteolemiei și obezitate ($OR=1,122$, $p=0,690$). Prin urmare,

asocierea hipertensiune – cancer ovarian poate fi explicată în întregime prin alte variabile, nefiind o asociere independentă.

Dintre parametrii biologici se constată o magnitudine a efectului mai mare pentru hipercolesterolemie. Literatura de specialitate sugerează existența unor asocieri pozitive între cancerul ovarian și utilizarea excesivă de grăsimi animale(Huncharek et al., 2002), respectiv obezitate(Olsen et al., 2007), fapt ce teoretic ar putea explica rezultatele noastre. Cu toate acestea, prezența obezității în lotul nostru pare a fi un factor protector pentru cancerul ovarian (OR=0,692, p=0,041). Incluzând însă ambii parametrii în analiza logistică binară rezultatele obținute au fost: obezitate: OR=0,792, p=0,441 și colesterol: OR=1,005, p=0,043. Prin urmare hipercolesterolemia, deși teoretic este asociată cu un risc crescut de cancer ovarian, în practică magnitudinea efectului este atât de mică încât ea nu poate fi separată de zgomotul de fond generat de alte variabile.

11.4. Cancerul mamar

Vârsta medie a persoanelor prezentând cancer mamar este semnificativ crescută raportat la persoanele din lotul martor, rata șansei sugerând în medie o creștere anuală a riscului de 7%. Acest lucru este conform cu datele din literatura de specialitate, în care riscul estimat pentru cancerul mamar este de circa 0,5% în rândul femeilor de sub 39 de ani, crește (Hartmann et al., 2005) la circa 3% în cadrul femeilor de 40-70 de ani și ajunge la circa 6-7% în cazul femeilor de peste 70 de ani(Siegel et al., 2012).

Anemia la internare este asociată cu o rată a șansei aproape dublă pentru cancerul mamar; cu toate acestea, persoanele din lotul de studiu au în medie o scădere a numărului de eritrocite de 4%, ceea ce sugerează o magnitudine minimă a efectului. Acest lucru este însă în concordanță cu datele din literatura de specialitate, ce au găsit o corelație pozitivă între prezența unui proces neoplazic și anemie.(Caro et al., 2001). Datele din literatura de specialitate sugerează existența unei corelații pozitive între cancer și anemie depedente de vârstă.(Balducci, 2003). Cu toate acestea, controlând cu vârta, rata șansei crește de la 2 la 2,6, sugerând faptul că între anemie și cancer mamar există o asociere care este potențată la vârste mai tinere.

Obezitatea a fost corelată cu cancerul mamar la vârste mai înaintate, în cazul persoanelor mai tinere corelația fiind inversă (Van den Brandt et al., 2000). În lotul nostru de studiu obezitatea este asociată cu o creștere a ratei șansei de 1,58; cu toate acestea controlând această asociere cu parametrul vârstă creșterea ratei șansei devine ne semnificativă statistic.

Nici diabetul și nici tulburările lipidelor de rezervă nu par a fi indicatori de risc independenți de obezitate și vârstă, după controlarea pentru acești parametri rata șansei prezentând valoare de 1,25, și respectiv 1,3, ne semnificativă statistic (p=0.24 și respectiv p=0,333).

Analiza parametrilor biochimici sugerează prezența unor afectări multiorgan, sugestive pentru cancerle în forme mai avansate (cu valori mult crescut ale ureei, creatininei, acidului uric), și cu o ușoară neutrofilie asociată cu limfopenie, caracteristică multor sindroame neoplazice.

12. Concluzii

Cancerle de sferă ginecologică/mamare sunt relativ frecvente în populația generală.

Deși unii parametri clinici precum hemoragiile ginecologice au fost clasic descriși ca semne înalt sugestive pentru cancer de sferă ginecologică, ele apar cu frecvență crescută și în alte patologii de la acest nivel, astfel că identificarea lor nu trebuie să genereze inducerea automată a unei suspiciuni înalte de patologie tumorală.

Cu toate acestea, diagnosticul neoplazie trebuie totdeauna luat în considerare în cadrul diagnosticelor diferențiale, mai ales ținând cont de faptul că (1) tumorile ginecologice au frecvent asociate alte patologii de vecinătate (salpingite, cervicite, endometrite, polipi, etc, a căror identificare nu este suficientă pentru excluderea unei patologii maligne și (2) datorită faptului că identificarea precoce crește mult supraviețuirea.

Biochimic, majoritatea cancerelor de sferă ginecologică/mamară sunt asociate cu creșteri ale valorilor ureei/creatininei, cu modificarea profilului hematologic, cu hiperuricemie și hiperglicemie.

Deși acești parametri nu sunt specifici pentru patologii tumorale, asemenea asocieri ar trebui să sugereze măcar necesitatea unui diagnostic diferențial cu o patologie malignă atunci când pacienta se prezintă pentru acuze ginecologice.

Anxietatea și depresia sunt mult crescute în patologiile tumorale comparativ cu loturile martor. Acest lucru sugerează necesitatea unei consilieri psihologice adecvate a pacientelor cu patologii oncologice, fapt ce le poate crește dorința de a participa activ la tratament, complianța terapeutică și implicit supraviețuirea.

Patologii metabolice precum diabetul, tulburări ale lipidelor de rezervă, apar mai frecvent în patologiile tumorale ginecologice. Majoritatea rezultatelor sunt probabil determinate de existența unor variabile de tip counfounding cum este vârsta sau obezitatea.

Cu toate acestea, prezența acestor patologii poate duce la riscuri crescute ale tratamentelor oncologice, astfel că ele trebuie întotdeauna luate în calcul și manageriate optimal.

Unele asocieri identificate în studiul nostru, deși nu au explicații fiziopatologice clare (exemplu cancer uterin – litiază renală), au fost descrise și de alte studii, astfel că există posibilitatea unor factori de risc comuni, care odată identificați, ar putea scădea incidența acestor patologii.

Patternul factorilor de risc și a profilului biochimic/hematologic variază destul de mult funcție de tipul de patologie oncologică ginecologică. Deși ele nu sunt utile pentru diferențierea tipurilor de cancer de la aceste niveluri, ele pot îndrepta clinicianul spre abordări particulare ale factorilor de risc și a comorbidităților.

13. Listă de referințe- Selecție

1. ABU-SHAKRA, M., GUILLEMIN, F. & LEE, P. 1993. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 36, 460-464.
2. ACS, G., PASHA, T. & ZHANG, P. J. 2004. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 23, 110-118.
3. AHDIEH, L., MUNOZ, A., VLAHOV, D., TRIMBLE, C. L., TIMPSON, L. A. & SHAH, K. 2000. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and-seronegative women. *American journal of epidemiology*, 151, 1148-1157.
4. ALI, R. H., SEIDMAN, J. D., LUK, M., KALLOGER, S. & GILKS, C. B. 2012. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 31, 499-506.
5. ALVARADO-CABRERO, I., YOUNG, R. H., VAMVAKAS, E. C. & SCULLY, R. E. 1999. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecologic oncology*, 72, 367-379.
6. ANDERSON, G. L., JUDD, H. L., KAUNITZ, A. M., BARAD, D. H., BERESFORD, S. A. A., PETTINGER, M., LIU, J., MCNEELEY, S. G., LOPEZ, A. M. & WOMEN'S HEALTH INITIATIVE, I. 2003. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama*, 290, 1739-1748.
7. ANGLÉSIO, M. S., KOMMOSS, S., TOLCHER, M. C., CLARKE, B., GALLETTA, L., PORTER, H., DAMARAJU, S., FEREDAY, S., WINTERHOFF, B. J. & KALLOGER, S. E. 2013. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *The Journal of pathology*, 229, 111-120.
8. ANSINK, A. Vulvar squamous cell carcinoma. *Seminars in dermatology*, 1996. 51-59.
9. ANTON, G., PELTECU, G., SOCOLOV, D., CORNITESCU, F., BLEOTU, C., SGARBURA, Z., TELEMAN, S., ILIESCU, D., BOTEZATU, A., GOIA, C. D., HUICA, I. & ANTON, A. C. 2011. Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania. *APMIS*, 119, 1-9.
10. ARBYN, M., ANTOINE, J., MÄGI, M., SMAILYTE, G., STENGREVICS, A., SUTEU, O., VALERIANOVA, Z., BRAY, F. & WEIDERPASS, E. 2011. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *International Journal of Cancer*, 128, 1899-1907.
11. ARBYN, M., ANTOINE, J., VALERIANOVA, Z., MÄGI, M., STENGREVICS, A., SMAILYTE, G., SUTEU, O. & MICHELI, A. 2010. Trends in cervical cancer incidence

-
- and mortality in Bulgaria, Estonia, Latvia, Lithuania and Romania. *Cancer* (IARC, Lyon, France), 2, 7th.
12. ARMES, J. E. & VENTER, D. J. 2002. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology*, 34, 309-314.
 13. AUTIER, P., BONIOL, M., LAVECCHIA, C., VATTEN, L., GAVIN, A., HÉRY, C. & HEANUE, M. 2010. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *Bmj*, 341, c3620.
 14. BADER, A. A., WINTER, R., HAAS, J. & TAMUSSINO, K. F. 2007. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197, 678. e1-678. e7.
 15. BAEKELANDT, M., JORUNN NESBAKKEN, A., KRISTENSEN, G. B., TROPÉ, C. G. & ABELER, V. M. 2000. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*, 89, 2076-2084.
 16. BAIOCCHI, G., BEGNAMI, M. D. F. S., FUKAZAWA, E. M., SURIMA, W. S., BADIGLIAN-FILHO, L., COSTA, F. D. A., OLIVEIRA, R. A. R., FALOPPA, C. C., KUMAGAI, L. Y. & SOARES, F. A. 2012. Conservative management of extramammary Paget disease with imiquimod. *Journal of lower genital tract disease*, 16, 59-63.
 17. BALDUCCI, L. 2003. Anemia, cancer, and aging. *chemotherapy*, 6, 10.
 18. BALOGLU, A., BEZIRCIOGLU, I., CETINKAYA, B. & YAVUZCAN, A. 2009. Primary malignant melanoma of the vagina. *Archives of gynecology and obstetrics*, 280, 819-822.
 19. BARROW, E., ROBINSON, L., ALDUAJ, W., SHENTON, A., CLANCY, T., LALLOO, F., HILL, J. & EVANS, D. G. 2009. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinical genetics*, 75, 141-149.
 20. BELLER, U., SIDERI, M., MAISONNEUVE, P., BENEDET, J., HEINTZ, A., NGAN, H., PECORELLI, S., ODICINO, F. & CREASMAN, W. 2001. Carcinoma of the vagina. *Journal of epidemiology and biostatistics*, 6, 141-152.
 21. BENEDET, J., PECORELLI, S., NGAN, H. Y., HACKER, N. F., DENNY, L., JONES III, H. W., KAVANAGH, J., KITCHENER, H., KOHORN, E. & THOMAS, G. 2000. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 70, 207-312.
 22. BERGERON, C., NOGALES, F. F., MASSEROLI, M., ABELER, V., DUVILLARD, P., MÜLLER-HOLZNER, E., PICKARTZ, H. & WELLS, M. 1999. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *The American journal of surgical pathology*, 23, 1102.
 23. BERKOWITZ, R. S., EHRMANN, R. L. & KNAPP, R. C. 1978. Endometrial stromal sarcoma arising from vaginal endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 51, 38s.

-
24. HORMONES, T. E. & GROUP, B. C. C. 2010. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*, 11, 530-542.
 25. HSIEH, C.-H., CHANGCHIEN, C.-C., LIN, H., HUANG, E.-Y., HUANG, C.-C., LAN, K.-C. & CHANG, S.-Y. 2002. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecologic oncology*, 86, 28-33.
 26. HUANG, J. & MACKILLOP, W. J. 2001. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*, 92, 172-180.
 27. HUNCHAREK, M., GESCHWIND, J. F. & KUPELNICK, B. 2002. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer research*, 23, 1955-1960.
 28. IQBAL, J., GINSBURG, O. M., WIJERATNE, T. D., HOWELL, A., EVANS, G., SESTAK, I. & NAROD, S. A. 2012. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*, 38, 318-328.
 29. IWASAWA, A., NIEMINEN, P., LEHTINEN, M. & PAAVONEN, J. 1997. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstetrics & Gynecology*, 89, 81-84.
 30. JACOBY, A. F., FULLER, A. F., THOR, A. D. & MUNTZ, H. G. 1993. Primary leiomyosarcoma of the fallopian tube. *Gynecologic oncology*, 51, 404-407.
 31. JARBOE, E., FOLKINS, A., NUCCI, M. R., KINDELBERGER, D., DRAPKIN, R., MIRON, A., LEE, Y. & CRUM, C. P. 2008. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 27, 1-9.
 32. JHA, P., BERAL, V., PIKE, M., HERMON, C., PETO, J., DEACON, J., CHILVERS, C., VESSEY, M., MANT, D. & GISSMANN, L. 1993. Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk. *The Lancet*, 341, 1116-1119.
 33. JONES, I. S. C., CRANDON, A. & SANDAY, K. 2012. Vulvar basal cell carcinoma: A retrospective study of 29 cases from Queensland. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2, 136.
 34. JORDAN, S. J., WHITEMAN, D. C., PURDIE, D. M., GREEN, A. C. & WEBB, P. M. 2006. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*, 103, 1122-1129.
 35. JOURA, E. A., LÖSCH, A., HAIDER-ANGELER, M.-G., BREITENECKER, G. & LEODOLTER, S. 2000. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *The Journal of reproductive medicine*, 613-5.

-
36. KARAGEORGI, S., HANKINSON, S. E., KRAFT, P. & DE VIVO, I. 2010. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. *International Journal of Cancer*, 126, 208-216.
 37. KATKI, H. A., GAGE, J. C., SCHIFFMAN, M., CASTLE, P. E., FETTERMAN, B., POITRAS, N. E., LOREY, T., CHEUNG, L. C., RAINE-BENNETT, T. & KINNEY, W. K. 2013. Follow-up testing post-colposcopy: Five-year risk of CIN2+ after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. *Journal of lower genital tract disease*, 17, S69.
 38. KAUNITZ, A. M., BARBIERI, R. L., LEVINE, D. & FALK, S. J. Approach to abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age women.
 39. KELEMEN, L. E. & KÖBEL, M. 2011. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma. *The lancet oncology*, 12, 1071-1080.
 40. KEMPSON, R. L. & BARI, W. 1970. Uterine sarcomas: classification, diagnosis, and prognosis. *Human pathology*, 1, 331-349.
 41. KHALIFA, M. A., MANNEL, R. S., HARAWAY, S. D., WALKER, J. & MIN, K.-W. 1994. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecologic oncology*, 53, 84-92.
 42. KINDELBERGER, D. W., LEE, Y., MIRON, A., HIRSCH, M. S., FELTMATE, C., MEDEIROS, F., CALLAHAN, M. J., GARNER, E. O., GORDON, R. W. & BIRCH, C. 2007. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*, 31, 161-169.
 43. KING, M.-C., MARKS, J. H. & MANDELL, J. B. 2003. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302, 643-646.
 44. KOUNELIS, S., KAPRANOS, N., KOURI, E., COPPOLA, D., PAPADAKI, H. & JONES, M. W. 2000. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Modern Pathology*, 13, 379-388.
 45. KRIVAK, T. C., SEIDMAN, J. D., MCBROOM, J. W., MACKOUL, P. J., AYE, L. M. & ROSE, G. S. 2001. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecologic oncology*, 83, 89-94.
 46. KURMAN, R. J. 2013. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*, 24, x16-x21.
 47. KURMAN, R. J., ELLENSON, L. H. & RONNETT, B. M. 2011. *Blaustein's pathology of the female genital tract* [Online]. New York; London: Springer. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8>.
 48. KURMAN, R. J., KAMINSKI, P. F. & NORRIS, H. J. 1986. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 41, 58-61.

-
49. KURMAN, R. J., NORRIS, H. J. & WILKINSON, E. J. 1992. Tumors of the cervix, vagina, and vulva, American Registry of Pathology.
 50. LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A., GALLUS, G. & TOGNONI, G. 1984. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *Journal of the National Cancer Institute*, 73, 667-671.
 51. LERNER-GEVA, L., RABINOVICI, J. & LUNENFELD, B. 2010. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Women's Health*, 6, 831-839.
 52. LEVI, F., LUCCHINI, F., NEGRI, E., FRANCESCHI, S. & LA VECCHIA, C. 2000. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *European Journal of Cancer*, 36, 2266-2271.
 53. LEWIN, S. N., HERZOG, T. J., MEDEL, N. I. B., DEUTSCH, I., BURKE, W. M., SUN, X. & WRIGHT, J. D. 2010. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 116, 1141-1149.
 54. LI, C. I., MOE, R. E. & DALING, J. R. 2003. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Archives of internal medicine*, 163, 2149-2153.
 55. LI, J., FADARE, O., XIANG, L., KONG, B. & ZHENG, W. 2012. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol*, 5, 346-351.
 56. LI, N., FRANCESCHI, S., HOWELL-JONES, R., SNIJDERS, P. J. & CLIFFORD, G. M. 2011. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International journal of cancer*, 128, 927-935.
 57. LIAW, D., MARSH, D. J., LI, J., DAHIA, P. L. M., WANG, S. I., ZHENG, Z., BOSE, S., CALL, K. M., TSOU, H. C. & PEACOCKE, M. 1997. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature genetics*, 16, 64-67.
 58. LUKANOVA, A., LUNDIN, E., MICHELI, A., ARSLAN, A., FERRARI, P., RINALDI, S., KROGH, V., LENNER, P., SHORE, R. E. & BIESSY, C. 2004. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *International Journal of Cancer*, 108, 425-432.
 59. MABUCHI, S., MATSUMOTO, Y., ISOHASHI, F., YOSHIOKA, Y., OHASHI, H., MORII, E., HAMASAKI, T., AOZASA, K., MUTCH, D. G. & KIMURA, T. 2011. Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 122, 25-32.
 60. MAGGINO, T., LANDONI, F., SARTORI, E., ZOLA, P., GADDUCCI, A., ALESSI, C., SOLDÀ, M., COSCIO, S., SPINETTI, G. & MANEO, A. 2000. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, 89, 116-122.

-
61. MAHMUD, S. M., ROBINSON, K., RICHARDSON, H., TELLIER, P.-P., FERENCZY, A. S., ROGER, M., COUtlÉE, F. & FRANCO, E. L. 2007. HLA polymorphisms and cervical human Papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. *Journal of Infectious Diseases*, 196, 82-90.
 62. MATEI, M., NEGURĂ, L., CARASEVICI, E. & AZOICĂI, D. 2009. Specifics of individual risks in a group of women with genital neoplasms. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 113, 1216-1221.
 63. MATEI, M., OLTEANU, S., CIOLPAN, C. & AZOICĂI, D. 2008. Cross-sectional epidemiological research on genital and breast cancers in the North-East region of Romania. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 112, 775-785.
 64. MCCONECHY, M. K., DING, J., SENZ, J., YANG, W., MELNYK, N., TONE, A. A., PRENTICE, L. M., WIEGAND, K. C., MCALPINE, J. N. & SHAH, S. P. 2014. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Modern Pathology*, 27, 128-134.
 65. MCCORMACK, V. A. & DOS SANTOS SILVA, I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15, 1159-1169.
 66. MCCREDIE, M. R. E., SHARPLES, K. J., PAUL, C., BARANYAI, J., MEDLEY, G., JONES, R. W. & SKEGG, D. C. G. 2008. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The lancet oncology*, 9, 425-434.
 67. MEHRAD, M., NING, G., CHEN, E. Y., MEHRA, K. K. & CRUM, C. P. 2010. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Advances in anatomic pathology*, 17, 293-302.
 68. MERCHANT, S. J. & DAVIDGE, S. T. 2004. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111, 931-939.
 69. MERT, I., SEMAAN, A., WINER, I., MORRIS, R. T. & ALI-FEHMI, R. 2013. Vulvar/Vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23, 1118-1125.
 70. MESSING, M. J. & GALLUP, D. G. 1995. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstetrics & Gynecology*, 86, 51-54.
 71. MICHELS, K. B., TRICHOPOULOS, D., ROBINS, J. M., ROSNER, B. A., MANSON, J. E., HUNTER, D. J., COLDITZ, G. A., HANKINSON, S. E., SPEIZER, F. E. & WILLETT, W. C. 1996. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *The Lancet*, 348, 1542-1546.

-
72. MONK, B. J., BURGER, R. A., LIN, F., PARHAM, G., VASILEV, S. A. & WILCZYNSKI, S. P. 1995. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*, 85, 709-715.
 73. MOSCICKI, A.-B., HILLS, N., SHIBOSKI, S., POWELL, K., JAY, N., HANSON, E., MILLER, S., CLAYTON, L., FARHAT, S. & BROERING, J. 2001. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*, 285, 2995-3002.
 74. MUNOZ, N., BOSCH, F. X., DE SANJOSE, S., HERRERO, R., CASTELLSAGUÉ, X., SHAH, K. V., SNIJDERS, P. J. & MEIJER, C. J. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 348, 518-527.
 75. MURAKAMI, Y., TSUBAMOTO, H., HAO, H., NISHIMOTO, S. & SHIBAHARA, H. 2013. Long-term disease-free survival after radical local excision of low-grade myofibroblastic sarcoma of the vulva. *Gynecologic oncology case reports*, 5, 34-36.
 76. MURZAKU, E. C., PENN, L. A., HALE, C. S., POMERANZ, M. K. & POLSKY, D. 2014. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: An epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 1241-1249.
 77. MYUNG, S. K., JU, W., CHOI, H. J. & KIM, S. C. 2009. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116, 1697-1705.
 78. NACHTIGALL, L. E., NACHTIGALL, R. H., NACHTIGALL, R. D. & BECKMAN, M. E. 1979. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstetrics & Gynecology*, 54, 74&hyphen.
 79. NEILL, A. S., NAGLE, C. M., PROTANI, M. M., OBERMAIR, A., SPURDLE, A. B. & WEBB, P. M. 2013. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: A case-control study, systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 132, 1146-1155.
 80. NESS, R. B., CRAMER, D. W., GOODMAN, M. T., KJAER, S. K., MALLIN, K., MOSGAARD, B. J., PURDIE, D. M., RISCH, H. A., VERGONA, R. & WU, A. H. 2002. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology*, 155, 217-224.
 81. NGAN, H., FISHER, C., BLAKE, P. & SHEPHERD, J. 1994. Vaginal sarcoma: the Royal Marsden experience. *International Journal of Gynecological Cancer*, 4, 337-341.
 82. NOACK, F., LANGE, K., LEHMANN, V., CASELITZ, J. & MERZ, H. 2002. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the fallopian tube. *Gynecologic oncology*, 86, 384-386.
 83. NUCCI, M. R. & CRUM, C. P. 2007. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Advances in anatomic pathology*, 14, 1-10.

-
84. OGNENOVSKI, V. M., MARDER, W., SOMERS, E. C., JOHNSTON, C. M., FARREHI, J. G., SELVAGGI, S. M. & MCCUNE, W. J. 2004. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *The Journal of rheumatology*, 31, 1763-1767.
 85. OHSHIMA, H. & BARTSCH, H. 1994. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 305, 253-264.
 86. OLSEN, C. M., GREEN, A. C., WHITEMAN, D. C., SADEGHI, S., KOLAHDOOZ, F. & WEBB, P. M. 2007. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 43, 690-709.
 87. ONG, A. C., LIM, T. Y. K., TAN, T. C., WANG, S. & RAJU, G. C. 2012. Proximal epithelioid sarcoma of the vulva: A case report and review of current medical literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38, 1032-1035.
 88. PEARCE, C. L., TEMPLEMAN, C., ROSSING, M. A., LEE, A., NEAR, A. M., WEBB, P. M., NAGLE, C. M., DOHERTY, J. A., CUSHING-HAUGEN, K. L. & WICKLUND, K. G. 2012. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The lancet oncology*, 13, 385-394.
 89. PECORELLI, S. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105, 103-104.
 90. PECORELLI, S., ZIGLIANI, L. & ODICINO, F. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105, 107-108.
 91. PETERS III, W. A., ANDERSEN, W. A., HOPKINS, M. P., KUMAR, N. B. & MORLEY, G. W. 1988. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstetrics & Gynecology*, 71, 757-762.
 92. PETO, J., GILHAM, C., FLETCHER, O. & MATTHEWS, F. E. 2004. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet*, 364, 249-256.
 93. PETTERSSON, F. 1992. Staging rules for gestational trophoblastic tumors and fallopian tube cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 71, 224-225.
 94. PRAT, J. 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 124, 1-5.
 95. QU, X., ZHANG, X., QIN, A., LIU, G., ZHAI, Z., HAO, Y., LI, H., ZHU, Z. & DAI, K. 2013. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*, 138, 261-271.
 96. RAFFETTO, J. D. & KHALIL, R. A. 2008. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochemical Pharmacology*, 75, 346-359.
 97. RAUH-HAIN, J. A. & DEL CARMEN, M. G. 2014. Carcinosarcoma of the Ovary. *Uncommon Gynecologic Cancers*, 109-119.

-
98. REED, S. D., NEWTON, K. M., CLINTON, W. L., EPPLEIN, M., GARCIA, R., ALLISON, K., VOIGT, L. F. & WEISS, N. S. 2009. Incidence of endometrial hyperplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200, 678. e1-678. e6.
 99. RENEHAN, A. G., TYSON, M., EGGER, M., HELLER, R. F. & ZWAHLEN, M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371, 569-578.
 100. REYES, M. C., ARNOLD, A. G., KAUFF, N. D., LEVINE, D. A. & SOSLOW, R. A. 2014. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency. *Modern Pathology*.
 101. ROBBOY, S. J., BENTLEY, R. C., BUTNOR, K. & ANDERSON, M. C. 2000. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environmental health perspectives*, 779-784.
 102. ROBERTS, J. A. & LIFSHITZ, S. 1982. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. *Gynecologic oncology*, 13, 301-308.
 103. RODRÍGUEZ, A. C., SCHIFFMAN, M., HERRERO, R., WACHOLDER, S., HILDESHEIM, A., CASTLE, P. E., SOLOMON, D. & BURK, R. 2008. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*, 100, 513-517.
 104. RONGHE, R. & GAUDOIN, M. 2010. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause international*, 16, 9-11.
 105. ROSEN, A. C., REINER, A., KLEIN, M., LAHOUSEN, M., GRAF, A. H., VAVRA, N., AUERBACH, L., VORBECK, F., ROSEN, H. R. & FOR FALLOPIAN, A. C. S. G. 1994. Prognostic factors in primary fallopian tube carcinoma. *Gynecologic oncology*, 53, 307-313.
 106. ROSENTHAL, A. N., FRASER, L., MANCHANDA, R., BADMAN, P., PHILPOTT, S., MOZERSKY, J., HADWIN, R., CAFFERTY, F. H., BENJAMIN, E. & SINGH, N. 2012. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *Journal of Clinical Oncology, JCO*. 2011.39. 7638.
 107. ROURA, E., CASTELLSAGUÉ, X., PAWLITA, M., TRAVIER, N., WATERBOER, T., MARGALL, N., BOSCH, F. X., SANJOSE, S., DILLNER, J. & GRAM, I. T. 2014. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 135, 453-466.
 108. SALEHI, F., DUNFIELD, L., PHILLIPS, K. P., KREWSKI, D. & VANDERHYDEN, B. C. 2008. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11, 301-321.
 109. SCHAIRER, C., LUBIN, J., TROISI, R., STURGEON, S., BRINTON, L. & HOOVER, R. 2000. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *Jama*, 283, 485-491.