

Nadejda Codreanu, Iu. Pungă, Ig. Codreanu, Cristina Murşiev, Vl. Ipatii
MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL FORMAȚIUNILOR DE VOLUM OVARIENE
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și Ginecologie
(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

THE CONTEMPORARY MANAGEMENT OF OVARIAN MASSES

Keywords: ovarian masses, ROMA score, ovarian benign/malign tumours

Background: *Nowadays, the number of onco-gynecological diseases is increasing, affecting more and more the quality of women's life. According to the National Cancer Institute, USA, 13-21% of women are diagnosed with ovarian cancer at different stages. In spite of this, screening and early diagnosis remains a challenge for the national and global medicine. Recently, an association has been established between the molecular expression of the biological marker HE4 (Human Epididymal Protein 4) and the presence of malignant ovarian tumours. HE4 has a high sensitivity and specificity when is interpreted on its own, but even better results are reached when interpreted along with the values of CA125 marker in the context of the pre-/postmenopausal status: 74-94% specificity and 75-95% sensitivity in the differentiation of benign and malignant ovarian masses. These parameters were included in the ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) score, which became a revolutionary instrument for early ovarian cancer diagnosis with benign/malign differentiation, offering the possibility of an early management initiation and reducing the number of surgical diagnostically interventions, and consequently patients' discomfort and medical expenses. Even better results can be achieved when combined with morphological index evaluation (fig. 1).*

Based on these results, we began a study in which we aimed to evaluate the importance of the ROMA score utilisation in the management of women with pelvic ovarian masses.

Materials and methods: *The retrospective case control study is based on the data of 208 women, 98 admitted in the Department of Gynaecology of the Nr.1 Municipal Hospital in Chişinău and 120 from other medical institutions with the diagnosis of ovarian mass in the period of 2010-2013. They were evaluated from the perspective of their age, clinical and laboratory findings and the final established diagnosis, all of these correlated with their ROMA score results.*

Results and conclusions: *1. The study confirmed the clinical importance of the age criteria in making the prognosis over the ovarian mass malignancy, as the malignant tumours were encountered 80 times more frequently in the postmenopausal period ($p < 0,001$).*

2. The usage of the ROMA score together with the morphological index in the primary patient evaluation helped us to differentiate the functional masses in 48,33 % of cases with their further efficient conservatory treatment, thus helping avoid surgical manipulations.

3. In 100% cases when ROMA had a high value in postmenopausal woman, malignant tumours were confirmed. Also, elevated CA125 levels associated with normal HE4 values confirmed endometriosis (and endometrial cysts) in 100%. 4. The informativity of the ROMA score allowed reducing twice the number of the surgical manipulations in women with ovarian masses. 5. Laparoscopy as first step management in these patients is appropriate only in benign and endometriotic masses and is inappropriate in functional masses and even elevating the risk of dissemination in malignant tumours.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ЯИЧНИКОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ключевые слова: *яичниковые новообразования, скор ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), доброкачественные/ злокачественные опухоли, аднексиальные массы.*

Справочная информация: *В настоящее время, количество онкогинекологических болезней увеличивается, затрагивая все больше и больше качество жизни женщин. По данным Национального Института Рака, США, 13-21% женщин диагностируются с раком яичников в разных стадиях. Несмотря на это, скрининг и ранняя диагностика остаются проблемой для национальной и глобальной медицины. Недавно, была установлена связь между молекулярной экспрессией биологического маркера HE4 (Human Epididymal Protein 4) и наличием злокачественных опухолей яичников. HE4 имеет высокую чувствительность и специфичности, достигая 75% при*

одиночной интерпретаций, и даже лучшие результаты, когда интерпретируется в соотношении со значением маркера CA125 в контексте пре/постменопаузального статуса, достигая 74-94% специфичности и 75-95% чувствительности в дифференциации доброкачественных и злокачественных яичников новообразований. Эти параметры были включены в скор ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), который стал революционным инструментом для ранней дифференциальной диагностики яичниковых новообразований. Он предоставляет возможность раннего начала лечения, сокращения числа хирургических диагностических вмешательств и, следовательно, уменьшения дискомфорта пациентов и количество медицинских расходов. Еще лучшие результаты достигаются, когда в сочетании с ROMA учитываются данные морфологического индекса оценки (рис. 1). Основываясь на этих результатах, мы предложили себе провести исследование с целью дать оценку клинической важности ROMA в менеджменте яичниковых новообразований.

Материалы и методы: ретроспективное исследование случай-контроль было основано на данных 208 женщин с диагнозом яичниковых новообразований: 98 поступивших в отделение гинекологии муниципальной больницы № 1 в Кишиневе и 120 из других медицинской учреждений в период 2010-2013 годов. Они были оценены с точки зрения их возраста, клинических и лабораторных исследованиях и окончательного установленного диагноза. Все эти результаты были коррелированы с счетом ROMA.

Результаты и выводы: 1. Исследование подтвердило клиническую важность возрастного критерия при прогнозировании злокачественности/доброкачественности яичниковых образований, так как опухоли встречались в 80 раз чаще у пациенток в постменопаузальном периоде ($p < 0,001$).

2. Использование результатов ROMA вместе с данными морфологического индекса в первичной оценке пациента помогло нам идентифицировать функциональные массы в 48,33% случаях. Их дальнейшее эффективное консервативное лечение помогло избежать хирургические манипуляций.

3. В 100% женщин в постменопаузе у которых ROMA скор прогнозировал злокачественные опухоли данные были подтверждены. Кроме того, в 100% случаев, когда повышенный уровень HE4 сопровождался нормальным значением, CA125 был подтвержден эндометриоз (эндометриальные кисты).

4. Информативность счета ROMA позволило сократить вдвое число хирургических манипуляций у женщин с яичниковыми образованиями.

5. Лапароскопия в качестве первого шага в диагностике уместна только в случае пациенток с доброкачественными образованиями, а у пациенток с злокачественными опухолями лапароскопия может даже способствовать диссеминации.

Introducere. Importanță: Patologia tumorală ginecologică este în continuă creștere, afectând din ce în ce mai mult calitatea vieții femeilor. Mii de paciente cu cancer ovarian sau chisturi sunt spitalizate și operate în toată lumea. Potrivit *National Cancer Institute* din SUA, 13-21% din femei sunt diagnosticate cu cancer ovarian în diferite stadii.

În pofida impactului semnificativ asupra sănătății femeilor de toate vârstele, screeningul pentru cancerul de ovar încă reprezintă o provocare pentru clinicieni, fiind un domeniu insuficient studiat și dezvoltat atât la nivel național, cât și internațional. Eforturile cercetătorilor au fost orientate spre identificarea unei metode de diagnostic *neinvaziv* al formațiunilor anexiale, care ar permite depistarea lor precoce, diferențierea naturii benigne/maligne a lor și inițierea oportună a tratamentului.

În februarie 2010, FDA a aprobat un nou test diagnostic: Architect HE4 (Human Epididymal Protein 4). Deoarece țesutul ovarian normal prezintă o expresie minimă a HE4, iar în cel afectat de cancer apare o supraexpresie, acest marker biologic s-a dovedit util pentru detectarea precoce a cancerului ovarian (sensibilitatea 70 - 80 % la o specificitate de 95 - 96 %), valorile serice corelând cu expresia la nivel celular. Mai mult, atunci când este combinat cu CA125, HE4 ridică nivelul de sensibilitate pentru detectarea cancerului ovarian.

Performanța diagnostică a acestor 2 markeri, precum și importanța statusul de pre- sau post-menopauza al pacientelor au stat la baza a numeroase studii clinice în urma cărora a fost propus scorul ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), cu o sensibilitate de 75-94% și specificitate de 75-95%. Folosit împreună cu indexul morfologic (fig. 1), acest scor a revoluționat diagnosticul tumorilor ovariene, făcând posibilă estimarea probabilității malignității cancerului ovarian la paciente cu formațiune tumorală pelviană, clasificându-le în 2 grupe: cu risc scăzut și cu risc crescut pentru cancer epitelial ovarian, prin aceasta facilitând triajul pacientelor cu mase anexiale. Scorul ROMA permite diferențierea formațiunilor funcționale care pot fi supuse tratamentului conservator și a celor maligne pentru care trebuie inițiat un management rapid și radical, cu reducerea numărului intervențiilor chirurgicale nejustificate, inclusiv a celor laparoscopice, și nu în ultimul rând, cu diminuarea incomodităților și cheltuielilor pentru pacient.

Generalizând cele expuse anterior, utilizarea scorului ROMA poate oferi un diagnostic precoce, neinvaziv, non-riscant, non-stresant și mai accesibil financiar pentru paciente, ceea ce justifică aplicabilitatea și necesitatea utilizării clinice cât mai pe larg a acestui scor în detrimentul procedurilor invazive de diagnosticare.

Scopul studiului: Evaluarea importanței scorului ROMA în managementul formațiunilor ovariene.

Material și metode: Pentru realizarea scopului, a fost efectuat un studiu retrospectiv pe două loturi de paciente. Au fost selectate paciente diagnosticate clinic și paraclinic cu formațiuni ovariene. Lotul de control a cuprins 98 paciente, cu vârstele 21-68 ani, internate în secțiile Ginecologie nr. 1 și nr. 2 ale IMSP SC nr.1 din Chișinău în perioada 2010-2013, toate supuse intervenției laparoscopice în scop diagnostic. Lotul de cercetare a inclus 120 paciente, cu vârstele între 19 și 61 ani, diagnosticate cu mase anexiale în diferite instituții medicale din or. Chișinău.

Tuturor pacientelor li s-a indicat dozarea markerilor tumorali CA125, HE4 și calcularea scorului ROMA în laboratoarele Synevo, în perioada anilor 2010-2013.

Valorile de referință utilizate pentru aprecierea rezultatelor au fost:

- CA125 ≤ 35 pmol/l;

- HE4

premenopauză: 0-70 pmol/l

postmenopauză: 0-140 pmol/l

- ROMA:

a) premenopauză

$\geq 7,4\%$ - risc crescut de dezvoltare a cancerului ovarian;

$\leq 7,4\%$ - risc scăzut de dezvoltare a cancerului ovarian;

b) postmenopauză

$\geq 25,3\%$ - risc crescut de dezvoltare a cancerului ovarian;

$\leq 25,3\%$ - risc scăzut de dezvoltare a cancerului ovarian.

Rezultatele examenului morfologic au fost analizate prin prisma indexului morfologic (fig. 1).

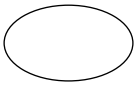
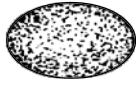


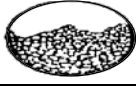
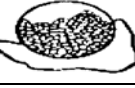
INDEXUL MORFOLOGIC		
	Volumul tumorii	Structura tumorii
0	< 10 cm ³	
1	> 10-50 cm ³	
2	> 50-100 cm ³	
3	> 100-200 cm ³	
4	> 200-500 cm ³	
5	> 500 cm ³	

Fig. 1 Indexul morfologic

Acesta se interpretează conform scorului:

Scorul	0	1	2	3	4	5
Volumul	<10 cm ³	10-50 cm ³	Mai mare de 50-100 cm ³	Mai mare de 100-200 cm ³	Mai mare de 200-500 cm ³	>500
Structura	Perete subțire, sonoluc	Perete subțire, ecogenitate difuză	Peretele îngroșat, <3mm, seturifine	Excreșcențe papilare, egale sau mai mari de 3mm în grosime	Complexă, predominant solidă	Complexă, arii solide și chisturi, umplute cu lichid extratumoral

Scorul < 5 puncte - formațiune benignă; > 5 puncte - formațiune malignă

De asemenea, a fost colectată informația din fișele medicale ale pacientelor, extrase din arhiva instituției date. Datele au fost selectate în baza unei anchete detaliate ce a cuprins 25 de întrebări. Indicii statistici au fost calculați utilizând MS Office Excel, 2010; IBM SPSS Statistics și evaluați în conformitate cu normele statistice impuse de biostatistica medicală.

Rezultatele obținute au fost analizate prin:

1. Calcularea valorii relative, a erorii standard, a valorii medii;

2. Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea pragului de semnificație «p», cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics;

3. Testul de semnificație t-Student, pentru a apre-

cia prezența sau lipsa semnificației e a două valori medii sau procentuale, obținute pe eșantioane.

Rezultate obținute : La studierea clinică și paraclinică a pacientelor cu formațiuni ovariene, am acordat o atenție deosebită corelației acestor parametri cu vârsta femeilor, care este un criteriu esențial în aprecierea scorului ROMA și care e necesar pentru diagnosticul diferențial benign/malign. În Figura 2 este prezentată structura loturilor de cercetare în funcție de vârsta pacientelor.

În pofida faptului ca majoritatea pacientelor incluse în studiu au fost de vârstă tânără, între 20-40 de ani (20-30 ani: 61 femei (50,88±4.56); 30-40 ani: 53 femei (53,06±5.04)), formațiunile ovariene depistate la ele s-au dovedit a fi benigne, cu prognostic favorabil pentru tratament. Pe de altă parte, pacientele cu vârsta

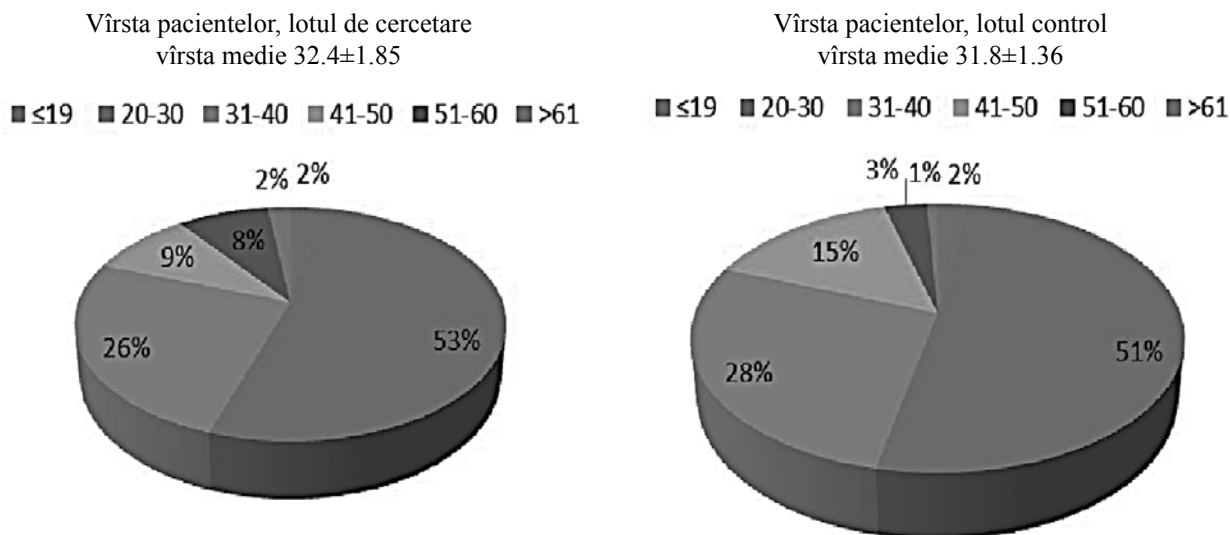


Fig. 2. Structura loturilor de cercetare în funcție de vârsta pacienților

peste 50 ani, care au fost în număr mult mai redus în cele 2 loturi ($3,33 \pm 1.63$ vs $8,16 \pm 2.77$ de ani), au prezentat în 90% cazuri (9 din 10) formațiuni maligne. Astfel, cu cât mai în vârstă este o femeie care se adresează la medic cu o formațiune ovariană, cu atât mai mare este șansa ca această formațiune să fie malignă.

Scorul ROMA a fost calculat doar pacienților din lotul de cercetare, cele din lotul de control nefiind investigate imunologic. În urma analizei rezultatelor, am obținut următoarele date: 5 paciente (3,33%) au prezentat valori crescute ale CA125 și HE4, precum și scor ROMA mărit, 4 din ele erau în postmenopauză, având vârsta medie 55,5 ani, o pacientă era în premenopauză, cu vârsta de 37 ani. 20 paciente (16,66%) au prezentat valori crescute a CA125, iar HE4 și ROMA au fost în limitele normei. Restul 95 paciente (79,16%) au prezentat valori în limitele normei atât pentru CA125, HE4, cât și ale scorului ROMA. Corelația dintre valorile CA125, HE4 și numărul cazurilor, din totalul de 120 paciente este ilustrată în tabelul 1.

Următorul parametru analizat a fost rezultatul diagnosticului morfologic al formațiunilor anexiale depistate. În grupul de control, 14 paciente ($14,28 \pm 3.54$) au prezentat chisturi seroase, 16 paciente ($16,32 \pm 3.73$) chisturi dermoide, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi mucinoase, 8 ($8,16 \pm 2.77$) chisturi papilare, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi hemoragice, 1 ($1,02 \pm 1.01$) adenocarcinoame, 23 ($23,46 \pm 4.28$) chisturi endometriale, 13 ($13,26 \pm 3.43$) chisturi foliculare, 4 ($4,08 \pm 1.99$) teratoame maligne, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi luteinice.

În lotul de cercetare 13 paciente ($10,83 \pm 2.83$) au prezentat chisturi seroase, 11 paciente ($9,16 \pm 2.64$) chisturi dermoide, 4 ($3,33 \pm 1.63$) chisturi mucinoase, 5 ($4,16 \pm 1.83$) chisturi papilare, 6 ($5,0 \pm 1.99$) chisturi hemoragice, 1 ($0,83 \pm 0.81$) chistom, 5 ($4,16 \pm 1.83$) adenocarcinoame, 20 ($16,6 \pm 3.39$) chisturi endometriale, 27 ($22,5 \pm 3.81$) chisturi foliculare, 25 ($20,83 \pm 3.71$) chisturi luteinice.

Diagnosticul clinic obținut în lotul de control au fost: 14 paciente ($14,28 \pm 3.54$) chisturi seroase, 16 paciente ($16,32 \pm 3.73$) chisturi dermoide, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi mucinoase, 8 ($8,16 \pm 2.77$) chisturi papilare, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi hemoragice, 1 ($1,02 \pm 1.01$) adenocarcinom, 23 ($23,46 \pm 4.28$) chisturi endometriale, 13 ($13,26 \pm 3.43$) chisturi foliculare, 4 ($4,08 \pm 1.99$) teratoame maligne, 6 ($6,12 \pm 2.42$) chisturi luteinice, 1 ($1,02 \pm 1.01$) ooforită cronică. În urma analizei datelor din fișele pacienților din lotul de cercetare, am obținut următoarele informații cu privire la diagnosticul final stabilit și managementul posttestare al pacienților: toate cele 5 ($4,16 \pm 1.83$) paciente care au avut valori ridicate ale CA125, HE4, ROMA au fost îndreptate la Institutul Oncologic din Chișinău, unde s-a confirmat diagnosticul de cancer ovarian: 2 paciente cu stadiul I b, una cu stadiul II a și 2 paciente cu stadiul III a și b, după FIGO. Toate pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale specializate, combinată cu chimioterapie și radioterapie.

Tabelul. 1

Corelația dintre valorile CA125 și HE4 și numărul cazurilor, din totalul 120 pacienți

Valorile indicatorilor	CA125+ HE4+	CA125+ HE-	CA125- HE4+	CA125- HE4-
Nr pacienților	5	20	0	95
%	3,3	16,6	0	79,16
P±ES	3,14±1.83	16,6±3.39	0	79,2±3.71

În cazul a 20 de paciente (16,6%), care au prezentat după testare valori crescute doar la parametrul CA125, având HE4 și scorul ROMA în limitele normei, s-a stabilit diagnosticul de chist endometrial și au fost supuse unei intervenții laparoscopice. Din numărul pacienților care au prezentat valori normale ale

CA125, HE4 și ROMA, 52 (43,33%) au fost diagnosticate cu chisturi funcționale. În calitate de tratament, s-a optat pentru managementul expectativ timp de 2-3 cicluri menstruale, urmând ca pacientele să revină pentru consultație repetată pentru stabilirea diagnosticului și alegerea unei tactici ulterioară de tratament.

În 45 cazuri au fost depistate formațiuni tumorale benigne: 13 (10,83±2.83) chisturi seroase, 11 (9,16±2.64) chisturi dermoide, 4 (3,33±1.63) chisturi mucinoase, 1 (0,83±0.81) chistom. Câte 1 pacientă (0,83%±0.81) a avut sarcină tubară și miom uterin necrotizat.

Generalizând, putem spune că în lotul de control toate 100% paciente au fost supuse unei intervenții chirurgicale, inclusiv 81 (82,65±3.82) chistectomii laparoscopice, 4 (4,08±1.99) anexectomii laparoscopice, 12 (12,24±3.31) rezecții de ovar. În lotul de cercetare, în 53 (44,16%) cazuri s-a optat pentru tratament chirurgical, care a constat în 48 (40,0±4.47) chistectomii și 5 (4,16±1.83) anexectomii laparoscopice. Doar 67 (55,83±4.53) paciente au primit tratament conservator.

Concluzii:

1. Studiul clinic a demonstrat importanța criteriului de vârstă pentru prognosticul malignității formațiunilor, tumorile maligne atestându-se de 80 de ori mai frecvent în postmenopauză, ($p < 0,001$).

2. Utilizarea scorului ROMA împreună cu indexul morfologic de primă intenție pentru evaluarea pacienților din lotul de cercetare a permis identificarea formațiunilor funcționale în 48,33% cazuri și tratamentul lor conservator.

3. Identificarea scorului ROMA cu valori crescute a permis în 100% diagnosticul formațiunilor maligne în postmenopauză, iar valorile crescute ale CA125 asociate cu valori HE4 în limitele normei au permis diagnosticarea formațiunilor endometrioze în 100% cazuri.

4. Utilizarea scorului ROMA de primă intenție în loc de laparoscopie reduce rata intervențiilor chirurgicale de 2 ori la pacientele cu formațiuni ovariene.

5. Laparoscopia ca primă intenție în managementul formațiunilor ovariene este argumentată doar în formațiunile endometrioze și cele benigne și este exagerată în cazul chisturilor funcționale, iar în cazul tumorilor maligne crește riscul diseminării.

Bibliografie

1. **Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat CB, et al.** (2012) A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics* 437-441

2. **Anderson MR, Goff BA, Lowe KA, et al.** Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):378-383

3. **Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG** (2012) Differential diagnosis of pelvic mass: improved

algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 22: 5-8.

4. **Berek JS, Hacker NF.** Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:238-265.

5. **Berek JS, Crum C, Friedlander M:** FIGO Cancer Report 2012: Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012; 119: 118-129

6. **Brăila Anca Daniela, Brăila M., Semen Marin Verginia.** Tumori anexiale. Aspecte clinico-paraclinice, terapeutice și prognostice, *Gineco. Ro.*, 2007, 3 (4):256-257.

7. **Chervenak FA, Chervenak JL:** Probleme medico-legale în ecografiaginecologică și obstetricală în *Tratat de ultrasonografie în obstetrica și ginecologie*, a treia editie. București, Editura Medicala Amaltea, 2012: 64-68

8. **Crișan N., Nanu D.** – Ginecologie, Ed. revăzută și adăugită. Ed. Sănătate, Știință și Tehnică, 1997

9. **David C.** Actualități în diagnosticul și tratamentul maselor anexiale. Teză de doctorat. UMF Iași, 2008.

10. **Dijmarescu L.** Corespondente clinice și paraclinice în tumorile epiteliale ale ovarului, Craiova. 2011, p.4,11.

11. **Ferrazzi F, Zanetta G, Dordom D, Mezzopane R, Lissoni G:** Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10:192-197

12. **Hakansson F, Hodgall EV, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA, et al.**(2012) Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91: 496-502.

13. **Hippisley-Cox J, Coupland C** (2011) Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. *BMJ*

14. **Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al.** Global cancer facts and figures 2007. Atlanta: American Cancer Society, 2007.

15. **Ginger J, Gardner, MD; Elizabeth L. Jewell, MD** Current and Future Directions of Clinical Trials for Ovarian Cancer *Cancer Control. Cancer Journal of the Moffitt Cancer Center* 2011;18(1):44-51. © 2011 H. LeMoffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.

16. **Goff BA, Lowe KA, Kane JC, Robertson MD, Gaul MA, Andersen MR .** Symptom Triggered Screening for Ovarian Cancer: A Pilot Study of Feasibility and Acceptability. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov 4.

17. **Kurman RJ, Shih IeM.** Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Apr;27(2):151-60

18. **Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, et al.** (2011) The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis

of ovarian masses. Clin Chem Lab Med 49: 2081-2088

19. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, Balogun N, Jacobs I, et al. (2012) Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst 104: 114-124.

20. Milojkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA 125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. Arch Gynecol Obstet 2004;269(3):176-180.

21. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, et al. (2011) HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol 32: 1087-1095.

22. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, et al. (2011) The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med 49: 521-525.

23. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, et al.(2009) A novel multiple mar-

ker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass.

24. Munteanu I. Chirurgia endoscopică în ginecologie. Timișoara, Ed. Academiei Române. 2008; p. 303-355.

25. Munteanu I: Tratat de obstetrică. Ediția II-a, Editura Academiei Române, București, 2006: 591-623 (Furau C. , Diagnosticul precoce al formațiunilor asociate sarcinii și managementul acestora, Arad, 2014, p. 8.)

26. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. Gynecol Oncol 55: S4-14.

27. Novotny Z, Presl J, Kucera R, Topolcan O, Vrzalova J, et al. (2012) HE4 and ROMA index in Czech postmenopausal women. Anticancer Res 32: 41374140.

28. Paladi Gh. Ginecologie. Chisinau 1997. pag. 22-23.

29. Вишневецкая Е.Е. Справочник по онкогинекологии. 2-е изд., переработанное и дополненное. Минск: Беларусь, 1994. 432 с.

30. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. М.:Видар, 2000. 112 с.

© Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop

Zinaida Sârbu, C. Ostrofeț, Silvia Agop

TRATAMENTUL HOMEOPATHIC AL SINDROMULUI PREMENSTRUAL (PMS) LA ADOLESCENTE.

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF

(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetechi)

SUMMARY

THE HOMEOPATHIC TREATMENT PMS OF ADOLESCENT PACIENTIS

Key words: Guna PMS, PMS, pains.

This article provides the use of the homeopathic treatment of premenstrual syndrome in adolescents. In this study participated 25 adolescent girls with an average age $15,5 \pm 1,1$ years. The patients with PMS administered Guna - PMS for 2-3 days until the advent syndrome and all menstruation, from 20 drops 2 times a day. It was found that during treatment with Guna-PMS, the first month of treatment began with the advent of pain syndrome, which began after 15 min the pains have decreased considerable from prescribing to disappear completely in 2 hours in 17 ($68,0 \pm 0,1\%$) patients, and 5 ($20,0 \pm 0,9\%$) patients were assigned 10 drops Guna - PMS, and then the pain disappeared.

РЕЗЮМЕ

ГОМЕОПАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: Guna PMS, предменструальный синдром, боль.

В данной статье предложено применение гомеопатическое лечение предменструального синдрома у подростков. Принимали участие 25 девушек подростков, средний возраст которых $15,5 \pm 1,1$ лет. Девушкам за 2-3 дня до