

## **CANCERUL MAMAR ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT TIP 2. CARACTERISTICI IMUNO-GENETICE ȘI CLINICO-MORFOLOGICE.**

**Diana TCACIUC- d.ș.m., cercetător științific**  
**Larisa SOFRONI- d. h.ș.m., confer. cercetător**  
**Laboratorul științific "Tumorile organelor reproductive"**  
**IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova**

**Rezumat:** Cancerul glandei mamare (CGM) și diabetul zaharat tip 2 (DZ) sunt patologii predominante în structura morbidității oncologice și endocrine, ale căror incidență este în creștere la nivel global, cu impact sociomedical considerabil. S-a realizat un studiu complex cu determinarea modificărilor imuno-genetice și a particularităților clinico-morfologice ale pacienților cu CGM și DZ tip 2. S-a studiat corelația între prezența mutației majore a genei BRCA1 și influența determinismului imuno-genetic asupra formelor clinico-morfologice și tipurilor imuno-histochimice ale tumorilor maligne la paciențele cu CGM și DZ.

**Cuvinte-cheie** Cancer mamar, diabet zaharat tip 2

**Summary : Breast cancer associated with diabetes mellitus type 2. Immun, genetic, clinical and morphological characteristics.**

Breast Cancer (BC) and Diabetes Mellitus Type 2 (DM) are predominant pathologies in the oncological and endocrine morbidity structure, whose incidence is increasing globally, with considerable sociomedical impact. An extensive study was conducted to determine the immunogenetic changes and the clinical and morphological peculiarities of BC and DM type 2 patients. The correlation between the presence of the major mutation of the BRCA1 gene and the influence of immunogenic determinism on clinical and morphological forms and immune types -histochemical malignancies in patients with CGM and DZ.

**Key words** Breast Cancer, type 2 diabetes

**Абстракт: Рак молочной железы при ассоциированном сахарном диабете 2 типа. Иммуногенетические и клинкоморфологические характеристики.**

Рак молочной железы (РМЖ) и диабет типа 2 (СД) являются преобладающими патологиями в структуре онкологической и эндокринной заболеваемости, частота заболеваемости которых возрастает во всем мире со значительным социальным воздействием. Было проведено комплексное исследование с определением иммуногенетических изменений и клинко-морфологических особенностей пациентов с РМЖ и СД. Рассмотрена корреляция между наличием высокопенетрантной мутации гена BRCA1 и влиянием иммуногенетического детерминизма на клинические, морфологические формы и молекулярные типы злокачественных опухолей у пациентов с РМЖ и СД.

**Ключевые слова:** Рак молочной железы, сахарный диабет типа 2

**Scopul studiului:** Determinarea particularităților imuno-genetice și clinico-morfologice la pacientele cu CGM asociat cu DZ.

**Material și metode:** Au fost investigate 246 paciente cu CGM, dintre care 107 - cu CGM asociat cu DZ tip 2. Au fost studiate particularitățile imunității celulare (CD3, CD4, CD8, CD16), prezența mutației înalt-penetrante 5382insC în gena BRCA1, caracteristicile clinice, particularitățile morfopatologice ale tumorilor și subtipul imunohistochimic al acestora.

**Rezultatele obținute:**

1. Caracteristicile imuno-genetice ale pacientelor cu cancer mamar asociat cu diabet zaharat tip 2

Stabilirea interdependenței dintre evoluția CGM în asociere cu DZ tip 2 cu modificările sistemului imun prezintă o problemă importantă în patogenia acestor maladii. Este cunoscut faptul, că atât în CGM, cât și în DZ tip 2 sistemul imun se caracterizează printr-o depresie marcantă, care apare pe fundalul scăderii numărului celulelor totale. Analizând datele obținute, se poate de constatat o imunodepresie antitumorală vădită ale pacientelor cu CGM asociat cu DZ tip 2 vs omoloagele nondiabetice: CD16 (14,3±0,72 vs 21,2±0,56) (p<0,01), precum și imu-

nodeficiență generală, notată prin CD4 ( 27,4±1,8 vs 35,7±0,15) (p<0,01) și CD8 (14,3±0,2 vs 19,3±0,3) (p <0,01) (tabelul 1)

Se poate de constatat, că pacientele cu CGM asociat cu DZ tip 2 prezintă o stare imuno-deficitară, care se caracterizează prin insuficiența lanțului T-limfocitar general și T-limfocitar antitumoral, indusă de perturbările în cantitatea limfocitelor totale CD3, limfocitelor helper-efectoare CD4, limfocitelor supresoare-citotoxice CD8 și limfocitelor CD16.

Actualmente este recunoscut faptul, că mutațiile în genele BRCA1 și BRCA2 care afectează linia germinală sunt responsabile pentru apariția cancerelor ereditare: mamar și ovarian. Frecvența factorului ereditar cu mutații genetice în neoplasmelor mamare este de 8-12%. La pacientele incluse în studiu s-a determinat mutația înalt-penetrantă 5382insC a genei BRCA1.

Analizând rezultatele obținute, am constatat prezența mutației majore 5382insC în gena BRCA 1 la 21,87% paciente cu CGM și DZ tip 2 și de 2 ori mai puțin, doar la 11,36 % paciente fără diabet zaharat (p<0,01) (tabelul 2).

Analiza factorială prin metoda ANOVA cu para-

Tabelul 1.

**Caracteristica generală a statusului imun a pacientelor din studiu**

Lotul pacientelor	Indicii relativi limfocitari CD (%), M±m				
	CD3	CD4	CD8	CD16	Limf.total
Lotul I (n=107)	47,84±0,07	27,4±0,15	14,3±0,12	14,3±0,27	21,5±0,4
Lotul II(n=139)	48,11±0,04	35,7±0,04	19,3±0,13	21,2±0,56	27,3±0,5
Valoarea p	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,005

Tabelul 2.

**Prezența mutației majore 5382insC în gena BRCA1 la pacientele lotului de studiu**

Loturile de studiu	Prezența mutației în gena BRCA1 N abs. (%)	Indicii corelării CGM, DZ tip 2 cu mutația 5382insC în gena BRCA1
CGM asociat cu DZ	14(21,87%)	r=0,93
CGM fără DZ tip 2	5 (11,36%)	r=0,34
Total	19 (17,59%)	p<0,005

metrizarea limitată prin  $\sigma$  a prezentat o corelare dependentă pentru mutația în gena BRCA1 5238insC în lotul pacientelor incluse în studiu.

La pacientele cu CGM și DZ tip 2 se denotă un grad înalt de corelare al CGM cu prezența mutației genetice BRCA1 5382insC ( $r=0,93$ ), în comparație cu pacientele cu CGM fără DZ tip 2 – care posedă un grad scăzut de corelare ( $r=0,34$ ), ( $p<0,005$ ).

Dependența factorială obținută, demonstrează că caracteristicile genetice depistate prin mutația înalt-penetrantă 5382insC în gena BRCA1 corelează atât cu cancerul mamar, cât și cu diabetul zaharat tip 2 (figura 1).

Analiză cumulativă a datelor obținute au stabilit că asocierea dintre stigmatele genetice exprimate prin activarea genei BRCA1 la pacientele cu cancer mamar asociat cu diabetul zaharat sunt puternic asociate între ele.

**Formele clinice și răspândirea procesului malign la pacientele incluse în studiu.**

Formele clinice ale cancerului mamar și răspândirea loco-regională a procesului malign au o importanță deosebită pentru stabilirea diagnosticului și aprecierea tacticii de tratament a pacientelor. Pacien-

tele lotului de studiu au prezentat următoarele forme clinice ale cancerului mamar: forma nodulară (cu prezența unei tumori) a fost depistată la majoritatea pacientelor din ambele loturi -78,5% paciente din lotul I vs 88,49% - paciente din lotul II ( $p>0,05$ ) (tabelul 3). Creșterea multicentrică (două și mai multe tumori) a fost depistată de 2 ori mai frecvent la pacientele care sufereau și de diabet zaharat - 9,35%, față de cele fără DZ- 4,32% ( $p<0,01$ ), (figura 2). Formele difuze (potențial mai agresive) ale cancerului glandei mamare au fost, de asemenea, de 2 ori mai frecvent înregistrate la pacientele în lotul I - 10,28% vs 5,04% - în lotul II ( $p<0,01$ ), (figura 3). Cancer de tip Paget a fost înregistrat în 1,87% cazuri lotul I vs 2,16% - paciente lotul II ( $p<0,01$ ).

În așa fel, putem constata, că formele clinice ale CGM cu un potențial de evoluție mai agresiv (forme cu creștere multicentrică și difuze) s-au depistat mai frecvent la pacientele cu CGM și DZ, față de pacientele fără DZ.

**Caracteristica morfopatologică și imunohistochimică a tumorilor maligne la pacientele cu cancer mamar asociat cu diabetul zaharat tip 2.**

*Examenul morfopatologic* furnizează diagnos-

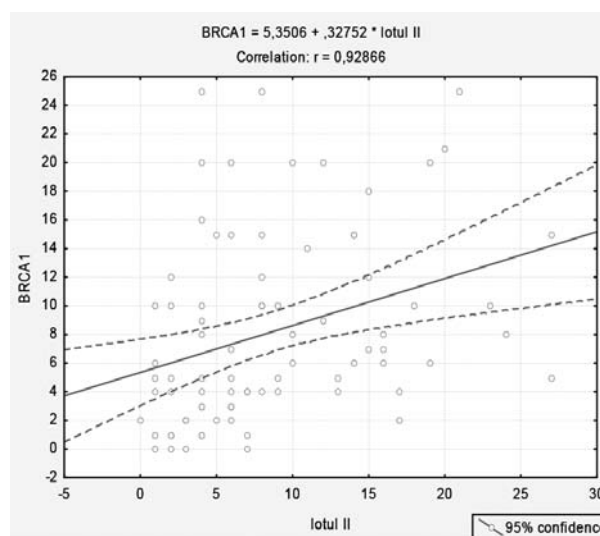
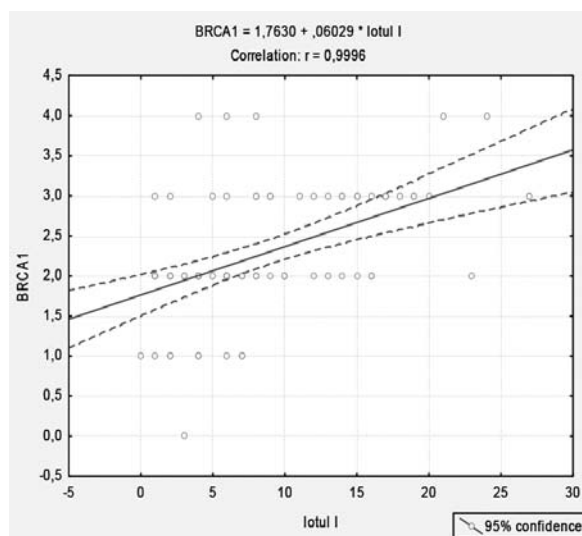


Figura 1 Corelarea grafică a prezenței mutației 5382insC în gena BRCA1 la pacientele cu CGM asociat cu DZ tip 2 (lotului I) vs nondiabetice (lotul II)

Tabelul 3.

**Formele clinice ale cancerului mamar la pacientele incluse în studiu**

Lotul pacien- entelor		Forma clinică			
		Nodulară	Difuză	Paget	
Lotul I (n-107) 84(78,5%)		Unicentrică	Multicentrică	11(10,28%)	2(1,87%)
		10(9,35%)			
A	BRCA1 5382insC +	5(35,71%)	5(35,71%)	4(28,57)	0
B	BRCA15382insC -	37(74,0%)	6 (12,0%)	7(14,0%)	0
P <sub>A-B</sub>		<0,01	<0,01	<0,01	-
Lotul II (n=139)		123 (88,49%)	6 (4,32%)	7 (5,04%)	3 (2,16%)
C	BRCA1 5382insC +	1 (20,0%)	3(60,0%)	1(20,0%)	0
D	BRCA1 5382insC -	30(76,92%)	3 (7,69%)	6 (15,38%)	0
P <sub>C-D</sub>		<0,01	<0,01	<0,05	-
P <sub>I-II</sub>		>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Corelarea cu prezența mutației BRCA1 (r)		r=0,45	r=0,98	r=0,95	r=0,51

ticul de certitudine, care include descrierea tipului morfologic al tumorii, gradul de diferențiere, gradul de patomorfoză, starea țesutului tumoral adiacent, starea ganglionilor limfatici regionali, etc.

Analizând formele morfopatologice ale CGM la pacientele incluse în studiu, am obținut următoarele date: (tab. 4.)

**Carcinomul nespecific ductal** a fost depistat cu

frecvență înaltă în ambele loturi de studiu: 61 pacien-  
te (57%) lotul I vs 110 cazuri (79,13%) - în lotul II,  
cu preponderență semnificativă la pacientele nondia-  
betice (p<0,01).

**Carcinomul lobular** s-a depistat de 2 ori mai  
frecvent - **în 13 cazuri** (12,14%) la pacientele lotul I  
vs 7 cazuri (5,03%) – în lotul II (p<0,01) (figura 4, 5).

Formele mixte - asocierea carcinom ductal și lo-



Fig. 2 Forma clinică de creștere multicentrică. Tumor cu destrucție. CGM asociat cu DZ



Fig. 3 Forma clinică edem-inflamatorie. CGM asociat cu DZ tip 2

Tabelul 4.  
Caracteristica morfologică a tumorilor corelată  
cu prezența mutației BRCA1 5382insC

Lotul de paciente	Forma morfologică			
	Invasiv Ductal NST	Lobular	Ductal+ Lobular	Medular
Lotul I	61 (57,0%)	13 (12,1%)	11 (10,2%)	5 (4,67%)
grupul A	0	6 (42,85%)	4 (28,57%)	0
grupul B	35 (70,0%)	4 (8,0%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)
$p_{A-B}$	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
Lotul II	110 (79,1%)	7 (5,03%)	6 (4,31%)	4 (2,88%)
grupul C	0	3 (60,0%)	1 (20,0%)	0
grupul D	28 (71,79%)	3 (7,69%)	4 (19,25%)	1 (2,56%)
$p_{C-D}$	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
$p_{I-II}$	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
(r)	0,94	0,97	0,94	0,78
P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

bular și tubulo-lobular - s-au depistat la fel de 2 ori mai frecvent - în 11 cazuri (10,28%) în lotul I vs 6 cazuri (4,31%) - în lotul II ( $p<0,01$ ).

Formele morfologice rare ale cancerului mamar: carcinomul medular a fost apreciat la 5 pacienți (4,67%) din lotul I și la 4 (2,88%) - din lotul II ( $p<0,05$ ), carcinomul mucinos a fost depistat de 2,5 ori mai frecvent - în 7 cazuri (6,54%) în lotul pacienților cu diabet, față de lotul pacienților nondiabetice - 4 cazuri (2,88%), ( $p<0,01$ ), carcinom tubular și pa-

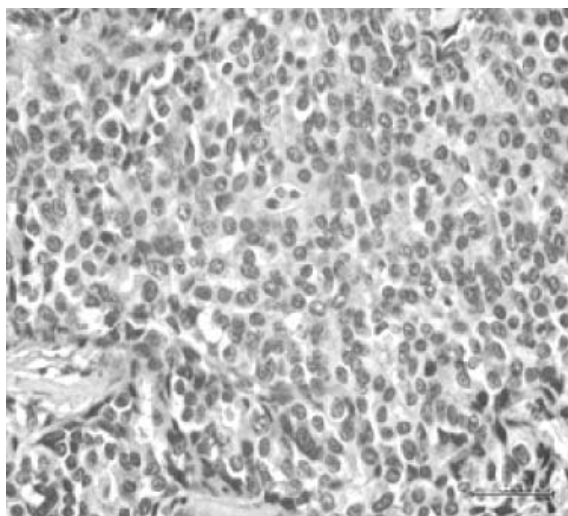


Fig. 4. Carcinom lobular invaziv la pacientă cu CGM și DZ (colorarea H/E, 200 mcr×40)

Tabelul 4.  
Caracteristica morfologică a tumorilor corelată  
cu prezența mutației BRCA1 5382insC (continuare)

Lotul de paciente	Forma morfologică			
	Mucinos	Tubular	Papilar	Pat.gr. IV
Lotul I	7 (6,54%)	1 (0,93%)	1 (0,9%)	8 (7,47%)
grupul A	2 (14,2%)	0	0	2(14,2%)
grupul B	3(6,0%)	0	0	0
$p_{A-B}$	<0,05	-	-	<0,01
Lotul II	4 (2,88%)	1(0,72%)	1 (0,72%)	6 (4,31%)
grupul C	0	0	0	1 (20,0%)
grupul D	2 (5,12%)	0	1 (2,56%)	0
$p_{C-D}$	<0,01	-	>0,05	<0,05
$p_{I-II}$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
(r)	0,93	0,43	0,47	0,76
P	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05

pilar s-au înregistrat în ambele loturi: 0,93%- în lotul I și 0,72%- în lotul II, fără diferență statistic semnificativă ( $p>0,05$ ). Carcinomul mucinos (cu caracter de agresivitate locală ) a fost depistat de 3 ori mai frecvent în lotul A de pacienți 14,28%, față de lotul B - 6,0% cazuri ( $p<0,01$ ), (figura 6, 7).

Formele mixte (ductal-lobulare) s-au depistat de 2,3 ori mai frecvent - în 28,57% în grupul A, față de numai 12,0% - în grupul B ( $p<0,01$ ).

Examenul imunohistochimic relevă tipul mole-

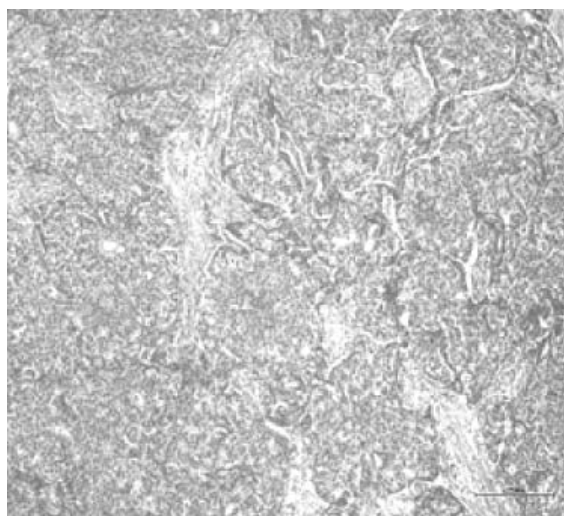


Fig. 5. Carcinom lobular invaziv la pacientă cu CGM și DZ (colorarea H/E, 200 mcr×10)

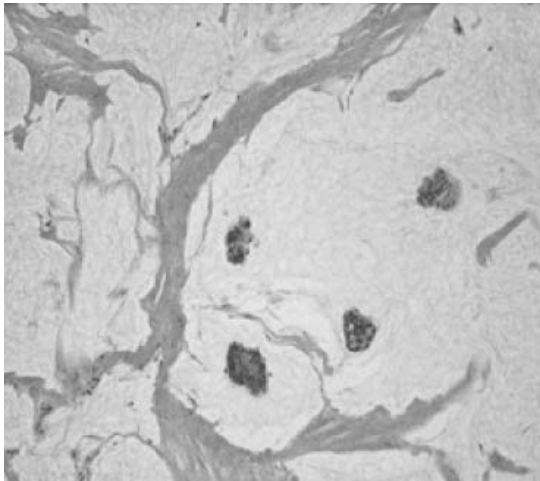


Figura 6. Carcinom mucinos la pacientă cu CGM și DZ tip 2 (colorarea H/E, 200 mcr×10)

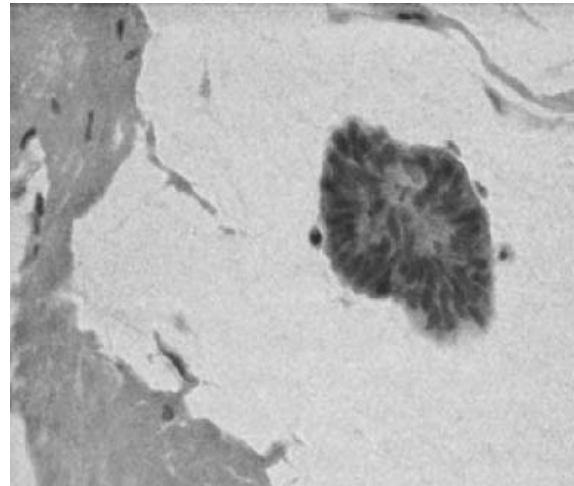


Figura 7. Carcinom mucinos la pacientă cu CGM și DZ tip 2 (colorarea H/E, 200 mcr×40)

cular al cancerului mamar, care reprezintă caracteristicile biologice de importanță ale tumorilor maligne. După cum s-a menționat, diagnosticul histopatologic furnizează o serie de indici morfologici cu valoare prognostică majoră, dar investigația imunohistochimică mai poate evalua factorii cu valoare predictivă asupra tratamentului, precum receptorii de estrogen (RE), receptorii de progesteron (RP) și HER2/neu.

Cu scopul stabilirii particularităților biologice ale tumorilor, procedeu obligatoriu în individualizarea tratamentului, s-au apreciat RE, RP și proteina HER2/neu la pacientele lotului de studiu.

Pentru repartizarea pacientelor conform profilului imunohistochimic am utilizat clasificarea moleculară a cancerului glandei mamare (St. Gallen 2015):

1. RE+/RP+/ HER2/neu - negativ (tip luminal A)
2. RE+/RP+/ HER2/neu +pozitiv (tip luminal B)

3. Subtipul HER2/neu + pozitiv (HER2/neu + pozitiv)

4. Subtipul RE- /RP- / HER2/neu -negativ (triplu negativ)

La pacientele investigate în cadrul studiului am stabilit, că tipul luminal A (RE+/RP+/ HER2/neu - negativ) a fost stabilit la 42,05% paciente cu CGM și DZ în comparație cu 56,83% - la cele nondiabetice.

Tipul luminal B (RE+/RP+/ HER2/neu +pozitiv) a fost depistat la 11,21% cazuri în lotul I, în comparație cu 15,17% - în lotul II. La pacientele cu CGM și DZ a fost stabilit subtipul HER2/neu + pozitiv practic la fiecare a patra pacientă – în 25,23% și, semnificativ, mai rar în lotul pacientelor fără DZ - numai în 16,54% cazuri. În toate loturile de paciente am căpătat diferență semnificativă ( $p < 0,05$ ). Subtipul triplu negativ (RE- /RP- / HER2/neu -negativ) a fost stabil

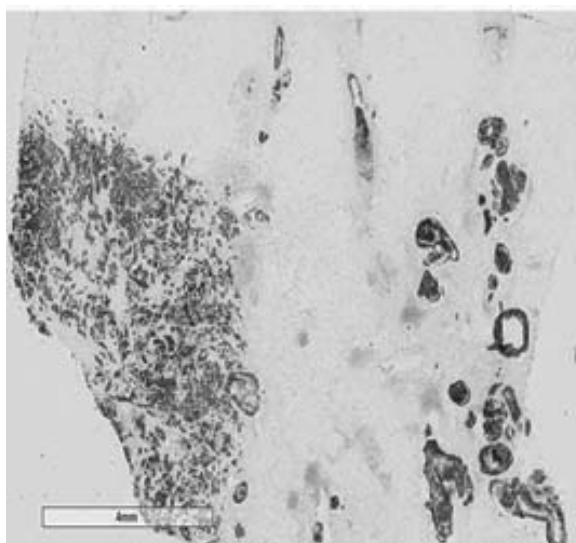


Fig. 8

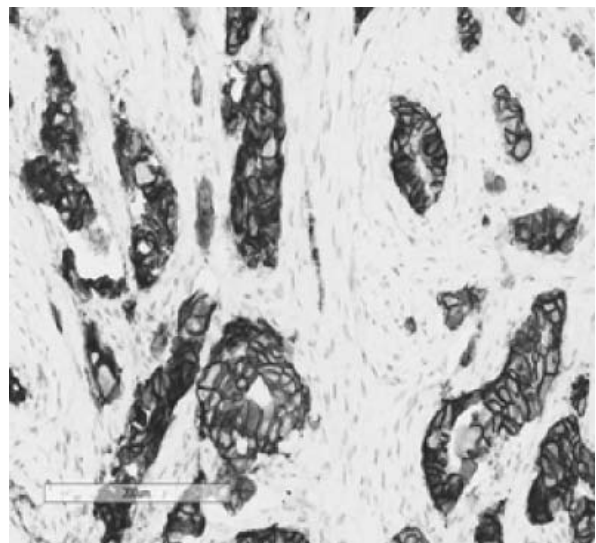


Fig. 9

Expresia markerului imunohistochimic HER2/neu – grad înalt de expresie 3+ la pacientă cu CGM asociat cu DZ tip 2. (X100, X200) DAB;

Tabelul 5.

**Repartizarea pacientelor conform profilului imunohistochimic,  
corelată cu prezența mutației BRCA1 5382insC (St. Gallen, 2015)**

Profilul imunohistochimic	Lotul I (n=107)	Lotul II (n=139)	BRCA1 (r)	P
RE+/RP+/ HER2/neu – Tip luminal A	45 (42,05%)	79 (56,83%)	0,82	<0,05
BRCA1 5382insC +	1 (7,14%)	2 (40,0%)	0,89	<0,01
BRCA1 5382insC -	25 (50,0%)	22 (56,41%)	0,51	>0,05
RE+/RP+/ HER2/neu + Tip luminal B	12 (11,21%)	21 (15,1%)	0,85	<0,05
BRCA1 5382insC +	4 (28,57%)	1 (20,0%)	0,49	>0,05
BRCA1 5382insC -	9 (18,0%)	9 (23,07%)	0,79	<0,05
RE-/RP-/ HER2/neu + HER2 pozitiv	27 (25,23%)	23 (16,54%)	0,83	<0,05
BRCA1 5382insC +	5 (35,71%)	1 (20,0%)	0,76	<0,05
BRCA1 5382insC -	8 (16,0%)	4 (10,25%)	0,77	<0,05
RE- /RP-/ HER2/neu – Triplu negativ	23 (21,49%)	16 (11,51%)	0,96	<0,01
BRCA1 5382insC +	4 (28,57%)	1 (20,0%)	0,81	<0,05
BRCA1 5382insC -	8 (16,0%)	4 (10,25%)	0,82	<0,05

în 21,49% paciente cu cancer mamar și diabet zaharat și de 2 ori mai puțin – numai la 11,51% - la pacientele nondiabetice ( $p < 0,01$ ), (figura 8, 9).

Dacă concluzionăm cele relatate mai sus, putem constata predominarea formelor imunohistochimice cu un grad de agresiune sporit la pacientele cu cancer mamar și diabet zaharat asociat (*HER2/neu + pozitiv* cu expresia negativă al RE și RP și *RE- /RP- /Her2- triplu negativ*), față de pacientele fără diabet zaharat, care au prezentat subtipurile moleculare cu un potențial mai puțin agresiv (*RE+/RP+/Her2*).

Analiza corelațională dintre profilul imunohistochimic cu prezența mutației în gena BRCA1 denotă o corelație semnificativă cu indicii de corelare  $r = 0,79 - 0,82$  la pacientele ambelor loturi ( $p < 0,01$ ), (tabelul 5).

**Concluzii:** Cancerul mamar asociat cu diabetul zaharat tip 2 evoluează pe un teren imun precar, are o susceptibilitate genetică înaltă și prezintă forme clinico-morfologice și imunogenetice mai agresive, ce condiționează o tactică personalizată de tratament.

### Bibliografia

1. Biroul Național de Statistică, Ocrotirea sănătății, Morbiditatea populației la 100 000 locuitori pe Raioane/Regiuni, Clase de boli, Ani și Indicatori, actualizat în decembrie 2016
2. Sofroni Larisa, Stratan Valentina, Tcaciuc Diana. Statusul hormonal al pacientelor cu tumori maligne primar-multiple ale organelor hormonal dependente. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale nr.3(48)/2015. P.173-178
3. Tcaciuc D., Sofroni L Diabetul zaharat la pacientele cu cancer mamar: particularități de conduită și tratament. Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Chișinău, 2008, p. 197-200
4. Tcaciuc Diana, Anuța Eugen Particularitățile clinico-morfopatologice ale pacientelor cu cancer mamar și diabet zaharat tip 2 In: Info-med. Nr. 28(2), 2016. p. 108-117. ISSN 1810-3936
5. American Diabetic Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care 35 Suppl 1 2015 S64–S71.
6. Antoniou A ș. a. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations de-

tected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2013; p. 72

7. ASCO/CAP HER2 Test Guideline Recommendations Summary of Guideline Recommendations 2007/2013

8. Attner B ș. a. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden. *2012 Cancer Causes & Control* p. 769–777

9. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor P. 2011 Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer Research* p. 152–155

10. Bao PP et al. Association of Type 2 Diabetes Genetic Variants with Breast Cancer Survival among Chinese Women. *PloS one.*2015;10:0117419.

11. Baron JA, et.el., 2011 Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*

12. Barone BB et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*2012;300:2754-64. *CrossRefMedlineWeb of Science*

13. Bartella V.et al., “New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer,” *Cellular Signalling*, 2012 vol. 24, no. 8, pp. 1515–1521, *Cancer trends progress report. Breast cancer screening.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, National Institutes of Health; 2016

14. Carmichael AR, Bates T Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast cancer* 2012, p. 85–92.

15. Carstensen B, Witte DR, Friis S Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012, p 948–958

16. Chan BT-Y & Lee AV 2013 Insulin receptor substrates (IRSs) and breast tumorigenesis. *Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia* 13 415–422

17. Chen H. et al., “Risks of breast and endometrial cancer in women with diabetes: a population-based cohort study” 2013,vol. 8, no. 6, Article ID e67420,.

18. Chen J.-Y et al. “The impact of type 2 diabetes

mellitus on mortality in hospitalized female cancer patients in Taiwan,” *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2013, p. 134-139

19. Chen WW et al. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia. *Oncologist* 2012; p. 485–491

20. Gu Y et al. “Cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes treated with human insulin: a cohort study in Shanghai,” 2013 vol. 8, no. 1, Article ID e53411

21. Guariguata L et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; p.137–149.

22. Guillausseau PJ et al. 2012 Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 34 (Suppl 2) S43–S48.

23. Gunter MJ et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2013 p. 48–60.

24. Handelsman Y et al., “Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement,” *Endocrine Practice*, 2013. vol. 19, no. 4, p. 675–693,

25. Hardefeldt P. J., S. Edirimanne, and G. D. Eslick, “Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis.” *Endocr. Relat. Cancer*, 2012.vol. 19, no. 6, pp. 793–803

26. IDF Diabetes Atlas 2016. 7th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. Available from [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Accessed 20 noiembrie 2016

27. Inoue M et al Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Archives of Internal Medicine* 2014 p.1871–1877

28. Jia XQ et al. Indispensability of Chemotherapy in Estrogen Receptor-Negative Early Breast Cancer in Elderly Women with Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol The.* 2015;p. 248–54

29. Jiralerspong S et al. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24:2506–14.