

PARTICULARITĂȚILE HOMEOSTAZEI HORMONALE LA BOLNAVELE DE CGM ÎN MENOPAUZĂ

Nadejda Godoroja, dr.h. în medicină, prof. univ., **Alexandru Cotruță**, cercet. șt. stagiar, **Grigore Bulbuc**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Valentina Stratan**, dr. în medicină, **Neonila Păduraru**, oncolog, **Natalia Botnariuc**, cercet. șt. stagiar, **Petru Pihut**, dr.h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

În majoritatea țărilor cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoare malignă la femei. În Republica Moldova, ea ocupă în ierarhia incidenței în cancer primul loc, constituind în ultimii 5 ani 12,5% – 12,9% din toate tumorile maligne. În pofida faptului că incidența în CGM a crescut din contul femeilor tinere, rămâne la un nivel înalt și la femeile în menopauză.

Conform datelor cancer-registrului, în anul 2006 în Republica Moldova au fost luate la evidență 889 de bolnave de CGM, dintre care 622 cu vârsta de 50 de ani și mai mult: 50-59 de ani – 275; 60 și mai mulți ani – 347 de bolnave.

Deși riscul de incidență în CGM este determinat de devieri genetice, în primul rând de mutații în genele BRCA – 1 și BRCA – 2, este demonstrat faptul că unul din principalii factori de cocancerogeneză pentru această tumoare sunt dereglările hormonale.

Laureatul Premiului Nobel R. Handerson (1978) considera că din multitudinea de factori de risc în CGM determină realizarea riscului anume acei factori, care contribuie la apariția a două tipuri de dereglări hormonale – hiperestrogenemie și hiperprolactinemie [12]. Ulterior s-a stabilit că există și alte tipuri de dereglări hormonale [7,8,10,11].

Caracterul dereglărilor hormonale poate fi determinat de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice concomitente ale organelor sistemului hepatobiliar, endocrin – ale organelor participante la sinteza, metabolismul și epurarea hormonilor [13, 15].

În funcție de tipul dereglărilor hormonale CGM poate fi atribuit la diverse forme etiopatogene: în perioada reproductivă s-au stabilit două forme etiopatogene – tiroideană și ovariană; pentru CGM în menopauză sunt definite formele - suprarenală și involutivă.

Datele din literatura de specialitate din ultimii ani apreciază în divers mod tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femeile bolnave de hiperplazii dishormonale (HD) și CGM în menopauză [14, 17].

Varietatea opiniilor despre tipul dereglărilor hormonale la bolnavele de CGM în menopauză este determinată, probabil, de faptul că în diverse populații sub influența diverșilor factori tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femei în menopauză nu este identic.

Și totuși se consideră că această diversitate de dereglări hormonale conduce la hiperestrogenemie și că hiperestrogenemia de origine metabolică este caracteristică, în primul, rând pentru forma etiopatogenică suprarenală. Aspectul clinic al acestor dereglări a determinat selectarea antiestrogenelor ca tratament hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM în menopauză și nu numai pentru forma suprarenală, ci și pentru forma involutivă, pentru care nu este caracteristică hiperestrogenemia. Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale ar contribui la individualizarea tratamentului hormonal la bolnavele de CGM în menopauză.

Astfel, aspectele medicale ale CGM în menopauză au devenit o problemă importantă de sănătate publică atât din punct de vedere științific, cât și din punct de vedere practic [1, 3, 2].

Cauza dereglărilor homeostazei hormonale în diverse populații pot fi și factorii ecologici. Totodată, homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză după catastrofa de la Cernobîl în populația R. Moldova nu a fost studiată.

Scopul studiului este cercetarea particularităților homeostazei hormonale la pacientele cu CGM în menopauză pentru aprecierea factorilor de risc și individualizarea tratamentului hormonal.

Materiale și metode. Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale - Pl, LH, FSH, Pg, Es, cortizol, T₃, T₄, TSH - la 77 de bolnave. Din numărul acestora bolnave de CGM sunt 63, în grupul de control de hiperplazii dishormonale (HD) ale glandelor mamare – 14. Indicii homeostazei hormonale s-au determinat prin metoda imunoenzimatică, folosind kiturile firmelor „DSL” și „UBI”. Pentru aprecierea caracterului homeostazei hormonale la bolnavele în menopauză s-a comparat nivelul hormonilor studiați la bolnavele de CGM cu aceeași indici la bolnavele de HD. Pentru determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale în fiecare formă etiopatogenică s-a comparat nivelul hormonilor la bolnavele în forma etiopatogenică suprarenală cu nivelul acestor hormoni în forma involutivă. Veridicitatea diferențelor medii în aceste grupe a fost apreciată conform criteriului T- Student și indicelui de semnificație a diferențelor - p.

Rezultate și discuții. Studiul a evidențiat diferența veridică între nivelul prolactinei la grupul de control – HD (8,17 ng/ml) și CGM (15,77 ng/ml; p< 0,01), la care nivelul acestui hormon este mai înalt de două ori comparativ cu HD (tab.1). Diferență veridică a nivelurilor LH și FSH la bolnavele de HD și CGM nu există, însă în ambele grupe raportul LH/FSH este de 1,1, pe când în normă acest indice este de 0,7-0,8 [2,5].

Tabelul 1

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de HD și CGM în menopauză

Grupe de bolnave	Pl (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
HD(14)	3,8-28	8,17±1,81	10,2-138	45,37±10,14	5,7-96,6	40,83±6,6
CGM(63)	3,5-132,1	15,77±2,50	1,1-101	41,86±2,86	4,2-96,3	37,33±2,62
p		<0,01				

În ambele grupe nivelul Es este majorat comparativ cu norma corespunzătoare pentru această vârstă, iar în grupul HD este și mai înalt decât în grupul CGM (tab.2), de aceea putem concluda că realizarea riscului CGM în menopauză e determinată, în primul rând, de hiperestrogenemia tisulară (în țesutul glandular mamar), inductată de hiperprolactenemie, care contribuie la majorarea gradului de expresie a receptorilor Es și Pg în țesutul glandular mamar.

Tabelul 2

Nivelul Es și Pg la bolnavele de HD și CGM în menopauză

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
HD(14)	11,8-77,2	39,27±5,52	0,1-42	3,83±2,9
CGM(63)	1,8-133	31,25±2,76	0,1-16,9	1,24±0,27

Și totuși faptul că variația ponderii specifice a Es în grupul CGM este de la 1,8 până la 133,0 vorbește despre aceea că fondul estrogenic în CGM în menopauză e divers și, ținând cont de aceea că complicațiile de la tratamentul cu antiestrogene sunt severe, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazurile de hiperestrogenemie.

Conform datelor unor autori [5,3], la bolnavele de CGM disproporția endocrină se manifestă și prin hipofuncția glandei tiroide. Însă rolul hormonilor tiroidieni, în special al hipotireozei, este demonstrat pentru femeile tinere – până la 35 ani – și mai puțin e caracteristic pentru bolnavele în menopauză, pentru care acest tip de dereglări hormonale în riscul cancerului glandei mamare continue să fie discutabil [4,5,6].

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat o creștere a hormonului tireotrop TSH la bolnavele de CGM fără diferență veridică, diferența valorilor medii ale nivelurilor T3 și T4 este nesemnificativă, însă diferența valorilor minimale ale T3 și T4 în grupul bolnavelor de HD și CGM (respectiv 76,5 ng/

dl; 4,7µg/dl și 7,8ng/dl; 1,3µg/dl) demonstrează faptul că pentru o parte din bolnavele de CGM este totuși caracteristică scăderea funcției glandei tiroide (tab.3).

Probabil, pentru aceasta și este caracteristică majorarea nivelului TSH – ca răspuns la nivelul scăzut al hormonilor tiroizi periferici, adenohipofizului prin sinteza suplimentară a TSH, ceea ce stimulează funcția glandei tiroide. Valorile maxime ale hormonilor adenohipofizari – Pl, LH, FSH, TSH - confirmă faptul că aceste dereglările nu sunt numai de origine funcțională; din cauza valorilor înalte ale acestor hormoni sunt necesare investigații radiomagistice suplimentare pentru excluderea adenomilor hipofizari.

Unii autori [1,2,7] susțin că la CGM este dereglat procesul de sinteză a hormonilor tiroizi, și anume T_4 este în limitele normei, iar T_3 este ridicat.

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de HD și CGM în menopauză

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T_3 (ng/dl)		T_4 (µg/dl)		Cortizol (µg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
HD(14)	1,6-8,4	3,65±0,56	76,5-138	104,68±4,59	4,7-7,3	5,81±0,24	4,9-38,3	16,22±2,74
CGM(63)	1,5-59,9	5,37±1,0	7,8-146	98,71±2,96	1,3-8,0	5,56±0,13	3,2-57,1	16,22±1,44

Deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, în ambele forme patogenice caracteristice pentru menopauză - suprarenală și involutivă – tratamentul hormonal este identic, se efectuează cu antiestrogene, noi am studiat homeostaza hormonală în aceste două forme pentru a aprecia oportunitatea tratamentului.

Analiza datelor obținute a evidențiat faptul că pentru CGM în perioada menopauzală pentru forma etiopatogenică suprarenală în populația feminină a Republicii Moldova este caracteristică majorarea veridică a nivelului LH ($p < 0,006$), comparativ cu forma involutivă, ceea ce dictează necesitatea tratamentului hormonal cu inhibitori ai luteinei în această formă etiopatogenică. Indicii medii ai Pl, manifestă o tendință de majorare a nivelului acestui hormon în forma involutivă a CGM, însă divergența valorilor majore în acest grup, comparativ cu forma suprarenală - respectiv 132,1 și 53,2 ng/ml -, confirmă faptul că pentru o parte din bolnavele cu forma involutivă este specifică hiperprolactinemia pronunțată (tab.4).

Tabelul 4

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	Pl (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală(46)	3,5-53,2	13,45±2,01	7,2-147,5	50,81±4,7	5,7-96,6	40,8 ±3,3
Involutivă (34)	3,8-132,1	15,25±3,92	1,1-92,5	34,34±3,91	4,2-96,3	35,7±3,72

Principala sursă de estrogeni în menopauză sunt nu atât suprarenalele, cât aromatizarea testosteronului în țesuturile periferice, îndeosebi, aceluși adipos [7]. În ambele forme etiopatogene – suprarenală și involutivă – indicii medii ai Es sunt, practic, identici și nu depășesc limitele normei (respectiv 32,79±3,22 și 31,95±3,65 pg/ml), însă valorile maxime în variația ponderii specifice a Es în ambele forme - respectiv 133,0 și 111,0 pg/ml – confirmă faptul că pentru o parte din bolnave este caracteristică hiperestrogenemia. Pentru forma involutivă, comparativ cu cea suprarenală, este specifică majorarea nivelului Pg - corespunzător 2,68±1,3 și 0,94±0,12 ng/ml (tab. 5).

Tabelul 5

Indicii Es și Pg la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală(46)	7,3-133	32,79±3,22	0,1-3,8	0,94±0,12
Involutivă(34)	1,8-111	31,95±3,65	0,1-42	2,68±1,3

Indicii medii ai hormonilor tiroideni în ambele forme etiopatogene corespund normei: T_3 – respectiv $98,3 \pm 3,5$ ng/dl și $99,7 \pm 3,6$ ng/dl; T_4 , respectiv $5,7 \pm 0,14$ μ g/dl și $5,4 \pm 0,2$ μ g/dl; însă valorile minimale în variația ponderii specifice ale acestor hormoni în ambele forme etiopatogene T_3 , respectiv 7,8 și 25,1 ng/dl; T_4 , respectiv 3,4 și 1,3 μ g/dl, demonstrează prezența hipotireozei la o parte din bolnavele ambelor forme etiopatogene.

În forma involutivă, comparativ cu cea suprarenală, există o tendință spre scăderea nivelului cortizolului, respectiv $15,4 \pm 1,77$ μ g/dl și $17,3 \pm 1,7$ μ g/dl, dar valorile maxime în variația ponderii specifice ale acestui hormon și în forma suprarenală – 57,1 μ g/dl, și în forma involutivă – 41,4 μ g/dl, indică asupra faptului că în ambele forme etiopatogene la o parte din bolnave nivelul acestui hormon depășește nivelul normal, practic, de două ori (tab. 6).

Tabelul 6

Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T_3 (ng/dl)		T_4 (μ g/dl)		Cortizol (μ g/dl)	
	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m
Suprarenală(46)	1,5-37,7	5,24 \pm 0,8	7,8-146	98,3 \pm 3,5	3,4-8,0	5,7 \pm 0,14	3,2-57,1	17,3 \pm 1,7
Involutivă(34)	1,7-59,9	6,02 \pm 1,9	25,1-138	99,7 \pm 3,6	1,3-8,0	5,41 \pm 0,2	4,9-41,4	15,4 \pm 1,77

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogene ale CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor la anumite forme etiopatogene după criteriul de vârstă – de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală; 60 de ani și mai mult – forma involutivă – nu corespunde caracterului homeostazei hormonale. În ambele grupe de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, majorarea nivelului LH, hiperestrogenemia, hipotireoza și majorarea nivelului cortizolului. De aceea atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogene, precum și tactica determinării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

Concluzii

1. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor adenohipofizari – PI ($15,77 \pm 2,50$), LH ($41,86 \pm 2,86$), FSH ($37,33 \pm 2,62$), comparativ cu acestea la bolnavele de HD, respectiv PI ($8,17 \pm 1,81$), LH ($45,37 \pm 10,14$), FSH ($40,83 \pm 6,6$).

2. Principalul tip de dereglări hormonale la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia, care, probabil, și determină hiperestrogenemia tisulară, contribuind la realizarea riscului în CGM.

3. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în vârstă de 50-60 de ani, care se clasifică ca formă etiopatogenă suprarenală, comparativ cu forma involutivă (vârsta mai mare de 60 de ani), se caracterizează nu atât prin majorarea nivelului de cortizol ($17,3 \pm 1,7$ și corespunzător $15,4 \pm 1,77$), cât prin majorarea veridică a LH ($50,81 \pm 4,7$ și $34,34 \pm 3,91$; corespunzător $p < 0,005$).

4. Diversitatea tipurilor de dereglări ale homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în Republica Moldova impune necesitatea aprecierii homeostazei hormonale și individualizarea tratamentului hormonal în funcție de particularitățile homeostazei hormonale la pacienta concretă.

Bibliografie selectivă

1. Дрыжак В.И., *Функциональное состояние щитовидной железы у больных раком молочной железы* // Вопр. онкол, 4-6, том 39, 1993, с. 131-246.
2. Кузьмин И. А., *Состояние тиреоидной и репродуктивной функции у больных с доброкачественными заболеваниями и раком молочной желез*, 1991, 124 с..
3. Rampaul R.S., *Breast Cancer Res*, 2001, v.3, №2, p. 113-116.
4. Kostoglou-Athanassiou I, Markopoulos C. et al., *Thyroid function in post- menopausal women with breast cancer on tamoxifen*. Eur. J.Gynecoloncol., 1998;19:150-154.

5. Massoudi M.S., Meilahn E.N. et al., *Thyroid function and perimenopausal lipid and weight changes*. // J Womens Health, 1997, Oct;6(5):553-8.
6. Верещагин Г.В., *Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических Больных* // Вопр. онколог, № 8, 1980, с.76-79.
7. Scheele F., Burger, C.W., Kenemans P., *Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer*. Maturitas, 1999, vol.33, no.3, p.191.
8. Godoroja N., Iacovlev I., Gorincioi E. et al., *Particularitatile clinico-biologice si rezultatul tratamentului bolnavelor de hiperplazii dishormonale ale glandelor mamare* // I Congres Național de Oncologie, Chisinau, 2000, p.98-101.
9. Godoroja N., *Cancerul glandei mamare în Republica Moldova*. I Congres Național de Oncologie, Chisinau 2000, p. 95-98.
10. Ryan P., Haber D, Shannon K. et al., *Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer* // NEJM, Case 28, 2003, A 51-Year- Old 2003, p.1076-1082.
11. Берштейн Л.М., *Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы*. СПб // Наука, 2004, с. 343-357.
12. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L., *Estrogens as a Cause of Human Cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture* // Cancer Res., nr.2, 1988, p.246.

Rezumat

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză nu confirmă distribuția la diverse forme etiopatogenice în baza factorului de vârstă:

- de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală;
- 60 și mai mulți ani – forma involutivă.

S-a stabilit că forma etiopatogenă corespunde homeostazei hormonale. Pentru bolnavele din ambele forme pot fi specifice hiperprolactenemia, hiperestrogenemia, hipotireoza, majorarea nivelului de cortizol și leutropină. De aceea atribuirea bolnavei la una din formele etiopatogene trebuie de efectuat în baza studiului homeostazei hormonale pentru elaborarea schemei tratamentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM.

Summary

The complex study of hormonal homeostasis at the patients with diverse ethiopatho-logical types of breast cancer (BC) non confirms patients distribution to some ethiopathological types only based on age factor; 1) age range 50 to 60 years – suprarend type; 2) 60 and more years – involutive type, which does't correspond to hormonal homeostasis feature. It is specific a high level of LH, hyperprolactaemia, hyperestrogenaemia, high level of cortisol, hypothyroidosis.

Thus, the distribution of patients with BC in menopause to any of ethiopathogenetical types and elaboration of a rational, hormonal therapy in complex breast cancer treatment is needed to be performed based on the values of hormonal homeostasis.

STADIUL EVOLUTIV AL CANCERULUI MAMAR ȘI EXPRESIA RECEPTORILOR HER2

Elvira Neculiseanu, doctorand, **Larisa Sofroni**, dr.h.în medicină, **Anatol Cernîi**, dr.h.în
medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Studiile de mulți ani și cele recente ale cancerului mamar au demonstrat ponderea următorilor factori în estimarea eficacității tratamentului și în supraviețuirea generală: dimensiunea tumorii, invazia limfovaculară și prezența metastazelor, gradul de diferențiere și potențialul proliferativ al tumorii. Markerii imunohistochimici, cum sunt receptorii estrogenici și progesteronici, factorii de