

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ОТ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А. Алиев*, акад., директор НЦО, *Р.Д. Джафаров*, канд. мед. наук., зам. директора по научной работе, *Т.А. Наджафов*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, *И.К. Казымов*, канд. мед. наук, главный врач, *С.Э. Рагимова*, канд. мед. наук, руководитель отделения маммологии, *Ф.Ш. Ализаде*, врач-ординатор, *Л.А. Меджидова*, старший лаборант отделения общей онкологии, *Р.В. Джавадов*, старший лаборант отделения общей онкологии, *С.С. Гурбанов*, младший научный сотрудник, *Ш.Ш. Османов*, канд. мед. наук, научный сотрудник паточитоморфологической лаборатории Национального Центра Онкологии, Баку, Азербайджан

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ в Азербайджане, как и почти во всех экономически развитых странах, занимает 1-е ранговое место. Смертность в нашей стране от этого заболевания составляет 13.5 на 100.000 населения. Таким образом, РМЖ является одной из ведущих причин преждевременной смерти от злокачественных новообразований у женщин. Поскольку этиология РМЖ остается до настоящего времени неясной, возможности первичной профилактики ограничены. РМЖ является, по мнению многих авторов, системным заболеванием, склонным к раннему регионарному и гематогенному метастазированию [4]. Это диктует необходимость, в большинстве случаев, проведения постоперационного лечения.

В настоящее время, все большее значение, особенно при планировании послеоперационного лечения, наряду с гистоструктурой, степенью злокачественности опухоли и распространенностью процесса, приобретают новые биологические характеристики РМЖ. Прежде всего, это касается определения рецепторного статуса РМЖ по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Согласно мнению некоторых авторов, гормонопозитивные опухоли чаще являются высокодифференцированными формами РМЖ, и, наоборот, низкодифференцированные формы рака характеризуются, как правило, отсутствием рецепторов гормонов [1, 2, 3]. Однако, абсолютных данных на этот счет не получено. Также одним из маркеров рака молочной железы, отражающим функциональное состояние опухолевых клеток и позволяющим оценить течение, исход заболевания и вероятный ответ на лечение, является онкоген *c-erb-B2*, амплификация которого выявляется с помощью метода гибридизации *in situ*. По данным многих авторов, он выявляется в 30% случаев РМЖ и в 22% случаев независим от гистоструктуры опухоли [5, 6].

**Целью работы.** Целью нашего исследования явилось изучение связи между рецепторным статусом и степенью злокачественности РМЖ.

**Методы исследования.** В условиях отделения общей онкологии Национального Центра Онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с 2008-2010 гг. были исследованы 36 больных первичным РМЖ. 31 больной была произведена радикальная мастэктомия по Маддену, 5 больным была проведена радикальная резекция молочной железы, с последующей лучевой терапией. Все больные получили адъювантную химиотерапию. У больных изучена гистоструктура опухоли, степень злокачественности и рецепторный статус (ЭР, ПР, HER-2).

### Результаты:

Таблица 1

*Распределение больных с учетом статуса стероидных гормонов и степени злокачественности РМЖ*

	G1	G2	G3
EST+PR+	2	4	-
EST-PR+	1	12	3
EST+PR-	1	4	-
EST-PR-	-	7	2
Всего	4	27	5

В группе из 5 больных с G3 степенью злокачественности у 3 отмечался отрицательный статус эстрогеновых рецепторов, а у остальных 2 больных отрицательный статус обоих стероидных гормонов. Как видно из данных таблицы 1, в группе с низкой дифференциацией опухоли (G3) больных с положительным статусом стероидных гормонов выявлено не было.

В исследуемой группе из 36 больных положительный HER-2 статус оказался у 12, что составляет 33%, у остальных 24 больных (67%) HER-2 статус был отрицательным, что соответствует литературным данным. Исследование зависимости HER-2 статуса от степени злокачественности опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных с учетом HER-2 статуса и степени злокачественности РМЖ**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
HER 2 (+)	-	9	3
HER 2 (-)	4	17	3
Всего	4	26	6

Как видно по данным таблицы, положительный HER-2 статус в группе больных с G2 выявлен у 9 больных (34.6%), в группе G3 - у 3 больных (50%), а в группе G1 больных с положительным HER-2 статусом выявлено не было. Больных с отрицательным HER-2 статусом в G1 группе было 4 (100%), в группе G2 - 17 (65.4%), а в группе G3 - 3 больных (50%).

**Выводы.** Таким образом, как видно из полученных нами данных, отрицательный статус рецепторов стероидных гормонов и положительный HER-2 статус чаще встречается в группе больных со средней и низкой степенью дифференциации опухоли.

#### Литература

1. Алиев Д.А., Мамедов М.Г. Герцептин: новые возможности и подходы к лечению рака молочной железы – Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, 2000, т.6, №1-2, с.3-9.
2. Əliyev С.Ə., Səfərov R.C., Nəcəfov T.Ə. Süd vəzəsi xərcənginin diaqnostikası və müalicəsi. Bakı: Elm, 1993, s.120.
3. Герштейн Е.С., Бассалык А.С., Летягин В.П. Клиническое значение исследования рецепторов эпидермального фактора роста при раке молочной железы//Вопр. Онкол. – 1994, т.40 (7-12) – с.266-275
4. Джафаров Р.Д., Гулиева К.Р., Зейналов Ф.А. – Azər. Onkologiya və həmə. elm. jurnalı. 2006, №2, с.9-14
5. Guest-moespot., Leake R., Benroad Th., Sweep C. Twenty years of experience with the steroid receptor. External Quality Assessment Program. - Int. J. oncol., 2000, v.1, p.13-22.
6. Revillon F., Bonnetere J., Peyrat J.P. C-erb-B2 oncogene in human breast cancer receptor. External Quality Assessment Program. Int. J. oncol. 2000, p.13.

#### Rezumat

Studiul nostru arată că hormonul negativ steroid HER-2/neu a fost întâlnit mai frecvent la pacienții cu tumori de gradul G2 și G3.

#### Summary

According to our investigation, negative steroid hormone receptor status and positive HER-2/neu status were found to be richer in patients with G2 and G3 grade tumors.

## PROGNOSTICUL EVOLUȚIEI CLINICE AL CANCERULUI GLANDEI MĂMARE STADIUL I

*Nadejda Godoroja, Natalia Botnariuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Alexandru Cotruță*  
Institutul Oncologic

Conform datelor literaturii de specialitate, inclusiv în concluziile conferințelor internaționale din San-Gallen (2005-2009), ca factori decisivi de prognostic sunt indicați, în majoritate, factorii care caracterizează particularitățile tumorii – extinderea locoregională a procesului tumoral, gradul de expresie a markerilor moleculari [7, 8, 10, 11].

Dintre particularitățile extinderii locoregionale ca factori de risc major pentru progresare sunt indicați: dimensiunile tumorii > 2,0 cm, prezența a 4 și mai mulți ganglioni limfatici metastatici axilari, prezența invazi-

ei tumorale a vaselor, gradul de diferențiere a tumorii (G). Din indicii markerilor moleculari tumorali ca factor de risc pentru progresare se consideră tumorile ReEs(-) și RePg(-), HER2/neu(+++), Ki-67 pozitive [3, 4].

Însă și factorii care caracterizează organismul – patologiile concomitente ale bolnavei se reflectă în tactica și volumul tratamentului aplicat adecvat extinderii procesului tumoral și în sensibilitatea tumorii la R<sup>o</sup> terapie și chimioterapie. În literatura mondială, inclusiv în ghidurile și protocoalele de tratament ale CGM, este studiat insuficient rolul patologiilor concomitente în prognosticul variantei evoluției clinice al CGM [10, 12]. Nu sunt elaborați factorii de risc de progresare în caz de lipsă a aprecierii ReEs și RePg, HER2/neu, Ki-67.

Deoarece unul din principalii factori de risc se consideră prezența a mai mult de 4 ganglioni limfatici axilari sau subclaviculari metastatici, nu e clar cum determinăm riscul progresării în stadiul I, care se apreciază ca dimensiunile tumorii ≤ 2,0 cm, fără metastaze în ganglionii limfatici regionali [2, 6, 12].

**Scopul lucrării:** selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice, în baza estimării eficacității tratamentului bolnavelor de CGM st. I pentru individualizarea tratamentului.

**Material și metode.** Materialul acestui studiu include analiza datelor clinice, paraclinice, informativitatea diverselor metode de investigații și a metodelor de tratament la 496 de bolnave de CGM stadiul I, diagnosticate și tratate în Institutul Oncologic în 1996 – 2004. Acest lot de bolnave a fost divizat în 2 grupuri, în funcție de tipul evoluției clinice al procesului tumoral după tratament:

- I grup – 419 bolnave, fără progresare timp de 5 ani după tratament;
- II grup – 77 de bolnave cu progresarea procesului tumoral după tratament.

Pentru acest studiu s-a elaborat o anchetă specială, care a inclus 150 de indici ai particularităților organismului și ai tumorii, informativitatea diverselor metode de investigații, rezultatele diverselor variante de tratament aplicat etc.

Deoarece scopul acestei lucrări a fost selectarea factorilor decisivi de prognostic al variantei evoluției clinice în cancerul glandei mamare stadiul I, noi am realizat acest scop prin analiza discriminantă a factorilor tumorali și cei care caracterizează organismul.

Prin aplicarea analizei discriminante s-au selectat factorii decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice la bolnavele de CGM stadiul I; prin aplicarea funcției discriminante liniare am efectuat controlul preciziei clasificății.

**Rezultate și discuții.** Selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice a început prin aprecierea factorilor cu divergență a frecvenței și s-a efectuat în baza comparației frecvenței diversilor factori în 2 grupuri de bolnave a CGM stadiul I – în grupul fără progresare și grupul cu progresare a procesului tumoral după tratament.

În analiza discriminantă „pas cu pas” am introdus factorii cu cea mai mare divergență a frecvenței în grupul de progresare, comparativ cu grupul fără progresare al CGM stadiul I, conform anchetei clinico-anamnestice și investigațiilor clinico-instrumentale ale bolnavelor de CGM stadiul I (tabelul 1).

*Tabelul 1*

**Factorii cu divergență de frecvență în grupul de progresare și fără progresare a CGM stadiul I, supuși analizei discriminante**

<b>№</b>	<b>Numărul de ordine în anchetă</b>	<b>Factorii</b>
1	X1	Vârsta
2	X4	Starea familială
3	X5	Starea fiziologică
4	X11	CGM la rude de sânge
5	X12	Cancer altor organe la rude de sânge
6	X20	Localizarea tumorii în glanda mamară
7	X21	Tipul de creștere
8	X49	Numărul punțiilor diagnostice
9	X56_58	Patologiile cardiace
10	X59_61	Patologii ale glandei tiroide
11	X62	Patologiile bronhopulmonare
12	X63	Patologiile tractului digestiv
13	X64_69	Patologiile sistemului hepatobiliar
14	X70_71	Nefropatiile
15	X72_74	Patologiile organelor reproductive
16	X75	Encefalopatiile
17	X79	Intervențiile chirurgicale precedente

18	X92	Prima etapă de tratament
19	X95	Volumul intervenției chirurgicale
20	X96	Tipul tratamentului aplicat
21	X101	Aplicarea hormonoterapiei
22	X102	Polichimioterapia în cadrul tratamentului complex
23	X103	Forma morfologică
24	X104	Tipul morfologic al tumorii
25	X146	Diametrul tumorii
26	X125	Recidiv în cicatrice

#### Valoarea matematică a variabilelor factorilor cu divergență de frecvență

Variable	R**2	F	Prob > F	Tolerance
X1	0.0090	3.744	0.0537	1.0000
X4	0.0000	0.007	0.9354	1.0000
X5	0.0009	0.384	0.5359	1.0000
X11	0.0060	2.486	0.1156	1.0000
X12	0.0001	0.041	0.8403	1.0000
X20	0.0369	15.704	0.0001	1.0000
X21	0.1114	51.410	0.0001	1.0000
X49	0.0007	0.283	0.5953	1.0000
X56_58	0.0050	2.070	0.1510	1.0000
X59_61	0.0561	24.346	0.0001	1.0000
X62	0.0201	8.428	0.0039	1.0000
X63	0.0001	0.023	0.8788	1.0000
X64_69	0.0058	2.399	0.1222	1.0000
X70_71	0.0002	0.089	0.7651	1.0000
X72_74	0.0213	8.914	0.0030	1.0000
X75	0.0011	0.471	0.4930	1.0000
X79	0.0012	0.501	0.4793	1.0000
X92	0.0011	0.449	0.5032	1.0000
X95	0.0101	4.170	0.0418	1.0000
X96	0.0074	3.058	0.0811	1.0000
X101	0.0019	0.792	0.3740	1.0000
X102	0.0097	4.002	0.0461	1.0000
X103	0.0000	0.005	0.9412	1.0000
X104	0.0057	2.358	0.1254	1.0000
X146	0.0149	6.206	0.0131	1.0000
X125	0.0272	11.454	0.0008	1.0000

În baza divergenței frecvenței acestor factori în 2 grupuri de bolnave – cu și fără progresare – prin analiza discriminantă „pas cu pas” au fost calculate valorile matematice ale factorilor cu frecvență înaltă de progresare (tabelul 2).

Tabelul 2

#### Setul factorilor decisivi de prognostic al variantei evoluției clinice al CGM stadiul I și valoarea variabilei canonice ale acestora

Nr	Factori de prognostic	Valoarea variabilei canonice
1	Tipul de creștere	-2.867
2	Recidiv în cicatrice	-1.922
3	Patologii ale glandei tiroide	-1.823
4	Patologii bronhopulmonare	-1.221
5	Patologiile organelor reproductive	-0.781
6	Hepatite cronice	-0.691
7	Diametrul tumorii	-0.600
8	Polichimioterapia în cadrul tratamentului complex	-0.240
9	Localizarea în glanda mamară	0.490
10	Tipul tratamentului aplicat	0.481
11	Vârsta	0.028

Analiza caracteristicii factorilor decisivi de prognostic al eficacității tratamentului în CGM stadiul I evidențiază că aceștea sunt prezentați de 3 tipuri de factori:

1. Factorii care caracterizează parametrii tumorii: tipul de creștere, diametrul tumorii, localizarea tumorii în glanda mamară.

2. Factorii care caracterizează particularitățile organismului, mai exact – patologiile concomitente: patologiile glandei tiroide, patologiile bronhopulmonare, hepatitele cronice, vârsta pacientei.

3. Tipul tratamentului, inclusiv PCT în cadrul tratamentului complex.

Dintre factorii tumorali, o mare însemnătate au avut diametrul și tipul de creștere a tumorii. Progresarea procesului tumoral în CGM stadiul I, după datele literaturii, în tipul multicentric de creștere are loc de la 41,2% la 48,5% [1, 5]. În cadrul studiului efectuat de noi, progresare a avut loc în 46,4% din cazuri. Riscul sporit de progresare în tipul multicentric de creștere se explică prin mărirea masei tumorale, diverse căi de drenare a limfei și probabilitate de embolizare a vaselor sangvine și a vaselor limfatice cu celule tumorale.

Localizarea tumorii în diverse cadrane ale glandei mamare a avut un rol de accent pentru prognosticul variantei evoluției clinice a CGM stadiul I. Deoarece cadranele glandei mamare au diverse căi prioritare de drenare a limfei și tumorile localizate în ele au diversă direcție și posibilitate de metastazare, s-a stabilit că tumorile localizate în cadranul central al glandei mamare au capacitate sporită de metastazare comparativ cu alte cadrane – în 53,6% cazuri.

Analizând factorii organismului – patologiile concomitente, pe primul loc se plasează patologiile glandei tiroide. Insuficiența funcției tiroidane, scăderea nivelului tiroxinei contribuie la hiperestrogenemie de cumulare și imunodepresie. Hiperestrogenemia de cumulare, de rând cu imunodepresia, ca rezultat al insuficienței tiroidiene și influențează rezultatele tratamentului CGM, inclusiv în stadiul I.

Patologiile bronhopulmonare au avut un rol decisiv în prognosticul nefavorabil la bolnavele de CGM stadiul I, deoarece aceste patologii duc la insuficiența oxigenării țesuturilor și dezvoltării isemiei și hipoxiei; celulele tumorale în stare de isemie și hipoxie pierd sensibilitatea la preparatele chimioterapice, precum și la R<sup>o</sup> terapie.

Patologiile organelor reproductive, în marea majoritate a cazurilor, contribuie la dezvoltarea dereglărilor hormonale și la imunodepresie sau înseși ele sunt rezultatul acestor dereglări. Hiperplazia și polipoza endometrială influențează atât tratamentul, cât și sunt indicatori ai dereglărilor complexe ale homeostazei hormonale – hiperestrogenemie în concordanță cu hipersomatotropinemie. Miomul uterin și miomatoza sporesc riscul în dezvoltarea CGM și influențează rezultatele tratamentului din cauza dereglărilor homeostazei hormonale. Miometriul normal conține ReEs care fixează o cantitate mare de estrogeni. În țesutul miomatoz, de regulă, nivelul expresiei ReEs e scăzut, din cauza aceasta are loc hiperestrogenemia, care, la rândul său, influențează evoluția tumorală în CGM.

Pentru includerea în metabolismul hepatic a unei molecule de estrogeni e necesară o moleculă de globulină de transport a estrogenilor care se sintetizează în ficat. Patologia hepatică cronică, în care are loc scăderea de sinteză a proteinelor, e cauza hiperestrogenemiei de cumulare care influențează rezultatele tratamentului în CGM.

Prin funcția liniară discriminantă s-a stabilit precizia clasificării, conform acestor 11 factori, pentru grupul de progresare – de 70,83%, pentru grupul fără progresare – 83,43%.

Aprecierea prognosticului cazului concret se efectuează prin funcție discriminantă (F), conform formulei:

$$F=2.395-2.867*TC-1.823*PGT-0,600*DT+0.490*LGM-1.221*PBP-0.781*POR+0.481*TR-1.922*RC-0.691*PH+0.028*VP-0.240*CT$$

unde:

- TC – tipul de creștere
  - 1 - unicentric
  - 2 - multicentric
- PGT– patologii ale glandei tiroide
  - 0 - fără patologii
  - 1 - cu patologie
- DT – diametrul tumorii
  - 1 - ≤ 0,5
  - 2 - 0,6-1,0
  - 3 - 1,1-2,0
- LGM– localizarea în glanda mamară
  - 1 - cadranul central
  - 3 - cadranul superior-intern
  - 4 - cadranul superior-lateral
  - 5 - cadranele inferioare

- PBP – patologii bronhopulmonare  
 0 - fără patologii  
 1 - cu patologii
- POR – patologii ale organelor reproductive  
 0 - fără patologii  
 1 - cu patologii
- TR – volumul tratamentului aplicat  
 1 - numai chirurgical  
 2 - combinat cu radioterapie  
 3 - combinat cu hormonaterapie  
 4 - complex
- RC – apariția recidivelor în cicatrice  
 0 - fără recidive  
 1 - cu recidive
- PH – patologia hepatică  
 0 - fără patologie  
 1 - cu patologie
- VP – vârsta pacientelor (ani împliniți)
- PCT – polichimioterapie  
 0 - nu s-a aplicat

În cazul  $F > 0$  prognosticul corespunde variantei clinice favorabile – fără progresare, iar  $F < 0$  – variantei de progresare a procesului tumoral.

Metoda propusă permite determinarea grupului de risc sporit pentru progresarea procesului tumoral, fapt ce impune selectarea metodelor complexe optime în tactica de tratament. Deoarece conform setului factorilor decisivi de pronostic tratamentul complex a avut o influență decisivă în rezultatul tratamentului, aceasta ne-a permis de a recomanda tratament complex în cazurile CGM stadiul I cu risc major de progresare. Selectarea factorilor decisivi de pronostic în CGM stadiul I ne-a permis elaborarea unui algoritm de tratament.

Sunt opinii că în CGM stadiul I se pot obține rezultate bune în tratament numai chirurgical sau combinat, însă în baza analizei rezultatelor diverselor metode de tratament și selectării factorilor de risc de progresare, noi recomandăm aplicarea tratamentului complex în grupul cu risc major de progresare. Tactica de tratament va fi apreciată individual, în funcție de factorii decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice.

Estimarea eficacității tratamentului bolnavilor de cancer al glandei mamare stadiul I în Institutul Oncologic din Moldova pe parcursul ultimilor 10 ani și selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice ne-a permis elaborarea următorului algoritm de tratament (figura 1).

#### ALGORITMUL DE TRATAMENT ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE STADIUL I

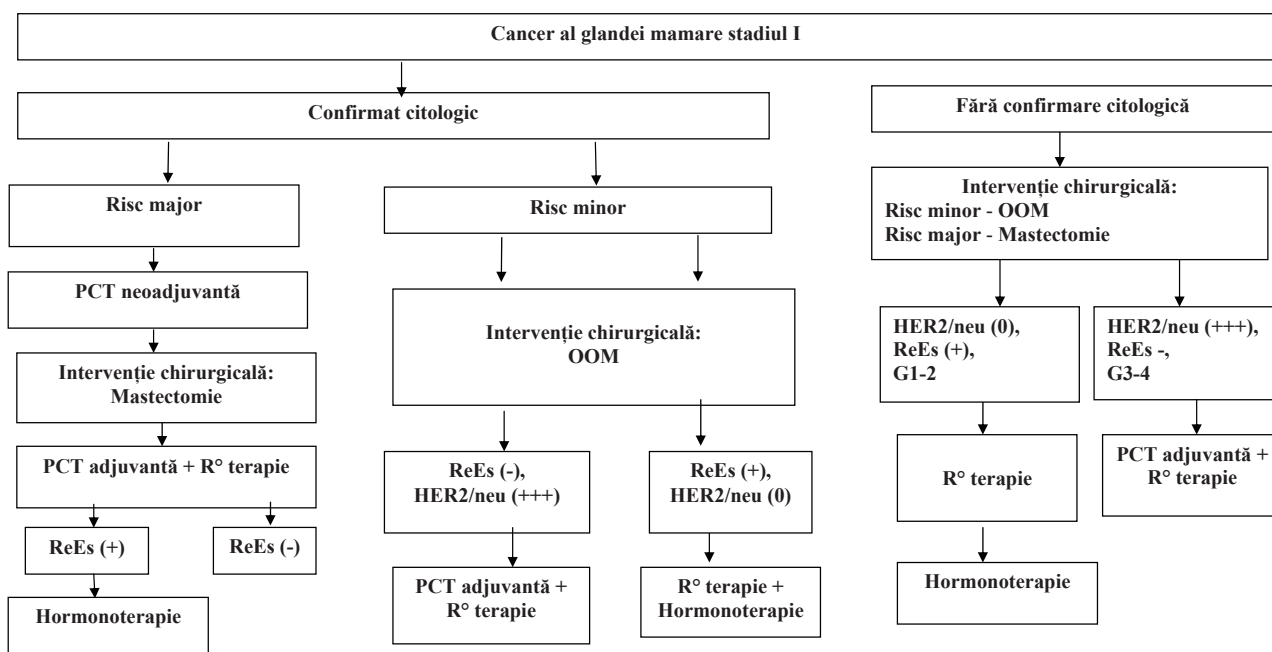


Figura 1. Algoritmul de tratament în cancerul glandei mamare stadiul I

În baza setului de factori decisivi în varianta evoluției clinice, valorile matematice ale acestora, ordinea lor în setul de factori decisivi, datele literaturii despre rolul markerilor moleculari ai tumorii în riscul progresării, am stabilit factorii caracteristici pentru riscul minimal și maximal de progresare a CGM stadiul I (tabelul 3).

Tabelul 3

**Factorii caracteristici pentru riscul maximal și riscul minimal de progresare a CGM stadiul I**

Categoriile de risc	Factorii
<b>Risc minor</b>	Tipul de creștere unicentric, localizarea în alte cadrane decât cea centrală, T < 2,0 cm, lipsa patologiilor glandei tiroide, organelor reproductive, hepatopatiilor și bronhopatiilor cronice, G1-2*, lipsa invaziei tumorale a vaselor*, expresia ReEs(+) și RePg(+)*, expresia HER2/neu (0)*.
<b>Risc major</b>	Tipul de creștere multicentric, localizarea centrală în glanda mamară, T = 2,0 cm., prezența patologiilor glandei tiroide, organelor reproductive, hepatopatiilor și bronhopatiilor cronice, G3-4*; invazie tumorală a vaselor*; ReEs(-) și RePg(-); Her2/neu(+++)*.

\*Din datele literaturii

**Concluzii:**

1. Varianta evoluției clinice a CGM stadiul I e determinată de 3 tipuri de factori: parametrii tumorii; particularitățile organismului; tipul tratamentului aplicat.
2. Parametrii tumorii în setul factorilor decisivi ai variantei evoluției clinice: tipul de creștere, diametrul tumorii, localizarea în glanda mamară, recidiv în cicatrice.
3. Factorii care caracterizează particularitățile organismului, setul factorilor decisivi ai variantei evoluției clinice: patologii ale glandei tiroide, patologiile organelor reproductive, bronhopatiile, hepatopatiile, vârsta.
4. Tipul tratamentului aplicat, îndeosebi PCT în cadrul tratamentului complex e un factor decisiv de prognostic în CGM stadiul I.
5. Precizia prognosticului variantei evoluției clinice în baza acestor 3 tipuri de factori constituie 70,83% pentru progresare, pentru varianta fără progresare – 83,43%.

**Referințe bibliografice**

1. Лелягин В. П., Подвизников С. О мультицентрическом раке молочных желез. Вопросы онкологии. Т. 33. №8. 2002, с. 55-58.
2. Нечушкин М., Петровский А. Рак молочной железы: факторы прогноза. Врач. №10. М., 2003, с. 9-11.
3. Портной С. М. Рак молочной железы - факторы прогноза и лечение. Автореф. дис. доктора мед. наук. М., 1997, 29 с.
4. Devi K., Kuruvila S., Musa M. Pathological prognostic factors in breast carcinoma. Saudi Med J. 2000. Apr., 21(4), 372 p.
5. Egan R.L. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-patologic whole organ studies and 10-year survival. Cancer. 1992, 1123-1130.
6. Fitzgibbons P. L. Breast cancer. Prognostic factors in cancer (2<sup>nd</sup>ed.) Ed. by Gospodarowich M. K. et al., 2001, p. 467-486.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16: 1569-1583.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007; 18: 1133-1144.
9. Hayes D. Prognostic and predictive factors revisited. Breast 2005; 14 (Suppl): S6.
10. Hayes DF, Stearns V: Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2001 Oct 6(4):375-92.
11. McCloud P. Slide presentation during the 11<sup>th</sup> International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, 11-14 March 2009, St Gallen, Switzerland.
12. Rosen P.P., Groshen S., Saigo P.E. et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years J. Clin. Oncol.-1999.Vol. 7, № 9. p. 1239-1251.

**Rezumat**

Prognosticul variantei evoluției clinice a CGM are o mare însemnătate în elaborarea tacticii de tratament, deoarece în baza factorilor de prognostic se elaborează tactica optimă de tratament. În baza analizei discriminante a diferitor factori, la 496 de bolnave de CGM stadiul I s-a stabilit setul factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice

care este determinat de 3 tipuri de factori: a) factorii care caracterizează parametrii tumorii (tipul de creștere, diametrul tumorii, recidivul în cicatrice); b) factorii care caracterizează particularitățile organismului (patologiile glandei tiroide și organelor reproductive, hepatopatiile, bronhopatiile, vârsta); c) tipul tratamentului aplicat, inclusiv PCT în cadrul tratamentului complex.

#### Summary

The prognosis of clinic evolution of breast cancer is of great importance in the elaboration of treatment of the disease because an optimal treatment strategy is elaborated depending on prognosis factors. Based on the discriminate analysis of different factors in 496 patients diagnosed with stage I of breast cancer there has been established a set of decisive factors of prognosis of the clinical evolution that is determined by 3 types of factors: a) factors that characterize the parameters of the tumor (type of growth, diameter of the tumor, scar relapse) b) factors that characterize peculiarities of the body (thyroid gland and reproductive organs pathologies, hepatopathy, bronhopathy, age); c) the type of treatment used including PCT as a part of complex treatment.

## PARTICULARITĂȚILE HOMEOSTAZEI HORMONALE ȘI ALE STATUTULUI IMUN LA BOLNAVELE DE CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

*Nadejda Godoroja, Alexandru Cotruță, Grigore Bulbuc*  
ISMP Institutul Oncologic

În Republica Moldova cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoră malignă la femei, constituind în ultimii ani 12,5% – 12,9% din toate tumorile maligne. În majoritatea țărilor, incidența în CGM crește din contul femeilor tinere, dar rămâne la un nivel înalt și la femeile în menopauză [1, 2].

S-a dovedit că incidență în CGM este determinată de mutațiile genetice, în primul rând, în genele BRCA-1 și BRCA-2, de activarea acestora sau de transpoziția unor gene specifice. Prezența acestor gene, care se depistează numai la 45%-60% din bolnave, încă nu determină obligatoriu dezvoltarea CGM. Realizarea riscului e determinată de acțiunea altor factori, cu rol cocancerigen în cancerogeneza țesutului glandular mamar. Printre acești factori de risc, un factor cu pondere maximală sunt dereglările hormonale [4, 6, 7, 9].

Mulți autori susțin că la baza apariției cancerului și, în special, a CGM în menopauză, stă supresia sistemului imun al organismului, fiindcă o imunitate scăzută ar cauza inițierea cancerului și progresia lui, iar o imunitate activă ar reține dezvoltarea, determinată de acțiunea diverșilor factori cancerigeni și cocancerigeni în această perioadă biologică [5, 8, 10].

Încă în anii '70 ai secolului trecut, B. Дильман considera, că unul din mecanismele de realizare a riscului în cancer este imunodepresia, de aceea studierea statutului imun la bolnavele de CGM în menopauză ar permite cunoașterea mai profundă a corelației dintre statutul imun și riscul în cancerul glandei mamare.

Homeostaza imunologică a organismului este asigurată de interacțiunea factorilor celulari și umorali. Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale și dezechilibrelor imune ar contribui la individualizarea tratamentului complex, inclusiv prin corectia acestora și tratamentul patologiei concomitente la bolnavele de CGM în menopauză.

**Scopul studiului.** Cercetarea particularităților homeostazei hormonale și ale statutului imun la paciențele cu CGM în menopauză.

**Material și metode.** Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale – Pl, LH, FSH, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, Cortizol, Es, Pg, – la 556 de bolnave, dintre care – 355(63,8%) de bolnave de CGM și 201(36,2%) bolnave fără patologia oncologică a glandei mamare–grupul de comparație. La paciențele cu CGM, incluse în studiu, în majoritatea cazurilor s-au manifestat 1-2 patologii concomitente: patologia sistemului hepatobiliar – s-a manifestat la 324 de paciente cu CGM, patologia glandei tiroide – la 128 de paciente cu CGM. Conform vârstei, paciențele au fost repartizate: de la 50 până la 59 de ani (forma etiopatogenetică suprarenală) și de la 60 în sus (forma etiopatogenetică involutivă).

Pentru determinarea statutului imunologic s-au apreciat:

a) imunitatea celulară: T-limfocite totale; T-limfocite teofilin rezistente (T-TFR); T-limfocite teofilin sensibile (T-TFS); T-limfocite active;

b) imunitatea umorală: B-limfocitele și imunoglobulinele clasei A-,G- și M.

Veridicitatea diferențelor medii în loturile studiate au fost apreciate conform criteriului T- student și indicelui de semnificație a diferențelor - p.

**Rezultate și discuții.** Studiul a evindențiat majorarea nivelului Pl la bolnavele de CGM și CGM asociat cu