

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, T₃, T₄, 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 paciențe cu CGM, patologia glandei tiroide – la 128 de paciențe 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

patologia sistemului hepatobiliar – 14,7±1,1 ng/ml și 13,8±1,2 ng/ml, față de cele fără cancer mamar –12,7±1,4 ng/ml; însă la bolnavele de CGM asociate cu patologia glandei tiroide era mai scăzut – 8,1±2,7 ng/ml.

Diferență veridică a nivelurilor LH și FSH la bolnavele de CGM și în lotul de control nu există; însă la bolnavele de CGM sunt mai scăzute – 45,3±2,8 mIU/ml și 38±1,9 mIU/ml – decât la cele fără cancer mamar, respectiv, 47,1±7,5 mIU/ml și 43,4±6,2 mIU/ml (tabelul 1).

Tabelul 1

Hormonii adenohipofizului la bolnavele de CGM în menopauză

Loturi de bolnave	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Fără cancer (53)	1,8-47,1	12,7±1,1	1,2-347	47,1±7,5	1,0-266	43,4±6,2
CGM(143)	3,5-75,2	14,7±1,1	1,1-203	45,4±2,8	1,5-108	38±1,9
CGM + sistemul hepatobiliar (115)	0,7-53,2	13,8±1,2	2,6-203	43,6±2,9	4,2-108	38,3±2,1
CGM+glanda tiroidă (13)	0,7-34,9	8,1±2,7	2,6-92,5	47,8±8,3	2,6-54,5	32,3±5,2

În ambele loturi, nivelul Es este majorat comparativ cu norma, iar în lotul pacientelor cu CGM asociat cu patologie concomitentă (sistemul hepatobiliar și patologia glandei tiroide) este și mai înalt decât în tot lotul de CGM și la pacientele fără cancer al glandei mamare (tabelu 2).

Tabelul 2

Nivelul Es și Pg la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Fără cancer (53)	1,2-81,4	31,1±2,6	0,1-72	3,8±1,6
CGM (126)	0,0-191,7	29,4±2,8	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM + sistemul hepatobiliar (115)	1,8-191,7	32,6±3,3	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM+glanda tiroidă (13)	0,2-191,7	50,3±21,1	0,4-1,8	0,8±0,1

De rând cu PI, estrogenii se consideră hormoni cu cea mai mare pondere cocancerigenă pentru CGM. Pentru vârsta menopausală proveniența Es e, de regulă, de origine metabolică – din cauza aromatizării testosteronului în țesutul adipos subcutan și mușchi. Însă independent de proveniența Es, aceștea contribuie în mare măsură la realizarea riscului în CGM.

Variația ponderii specifice a Es în grupul CGM fiind de 0,8 pg/ml până la 191,7 pg/ml, arată că estrogenemia este mai pronunțată în patologia concomitentă – a sistemului hepatobiliar și a glandei tiroide – și indică asupra necesității tratamentului acestor patologii, inclusiv pentru reglarea nivelului Es.

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat mărirea nivelelor hormonului T₃ și T₄ la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia glandei tiroide – 106,1 ng/dl, 6,9 μg/dl și 129 ng/dl, 11,6 μg/dl, față de cele fără CGM – 103 ng/dl și 5,8 μg/dl. Nivelul TSH a fost practic egal în toate grupele.

Indicii nivelului cortizolului sunt practic identici, respectiv 17,4±0,9 μg/dl și 17,7±1,9 μg/dl; dar la bolnavele cu CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, nivelul cortizolului este mărit – respectiv, 21,1±3,5 μg/dl și 20,0±3,6 μg/dl (tabelul 3).

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de 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
I. Fără cancer (53)	0,3-37,7	5,1±0,8	10,3-138	103±3,1	3,4-9,0	5,8±0,2	0,4-95,2	17,7±1,9
II. CGM (143)	0,3-59,9	4,5±0,5	1,9-260	106,1±2,6	1,3-8,0	6,9±0,13	3,2-57,1	17,4±0,9
III. CGM + sistemul hepatobiliar (115)	0,3-59,9	4,5±0,5	7,8-260	107,5±3,0	1,3-51	7,2±0,4	3,2-57,1	21,1±3,5
IV. CGM + glanda tiroidă (13)	0,5-18,1	4,1±1,2	79,3-260	129±14,8	4,2-51	11,6±3,3	5,0-41,5	20,0±3,6
P					P _{I-II} <0,01 P _{I-III} <0,01			

Studiul a evidențiat diferența veridică ($p < 0,01$) între nivelul T_4 la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar ($7,2 \pm 0,4 \mu\text{g/dl}$) și lotul de control ($5,8 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$). Nivelul acestui hormon este înalt și la pacientele cu CGM asociat cu patologia glandei tiroide ($11,6 \pm 3,4 \mu\text{g/dl}$), comparativ cu grupul de control ($5,8 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$). Nivelul T_3 , fiind mărit în grupa CGM asociat cu patologia glandei tiroide ($129 \pm 14,8 \mu\text{g/dl}$), iar TSH scăzut ($4,1 \pm 1,2 \mu\text{g/dl}$), comparativ cu grupa de paciente „fără cancer”, respectiv - $103 \pm 3,1 \mu\text{g/dl}$ și $5,1 \pm 0,8 \mu\text{g/dl}$.

Analiza indicilor imunologici a demonstrat, că la bolnavele de CGM în menopauză s-a constatat o imunodeficiență tip -T exprimată. T-limfocite totale, T-TFR și T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM, comparativ cu cele din lotul de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică ($p < 0,01$) (tabelul 4).

Tabelul 4

Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunității celulare	Loturile de studiu		P_{I-II}
	CGM	Fără cancer	
T. limf. total, %	47,4	50,9	$< 0,001$
T.limf. active, %	29,8	30,4	
T-TFR, %	29,3	30,8	$< 0,05$
T-TFS, %	18,2	20,1	$< 0,01$
B-limf, %	11,3	11,0	

Valorile de limfocite T-active erau scăzute la bolnavele de CGM, față de lotul de control, dar fără semnificație statistică veridică; valorile de B-limfocite, erau practic aceleași, în ambele loturi de studiu.

Indicii imunității umorale în loturile de studiu sunt modificați nesemnificativ, însă valorile minimale în variația ponderii specifice a IgG ($0,3\text{g/l}$), la o parte din bolnave, arată că la acestea persistă o imunosupresie vădită (tabelul 5).

Tabelul 5

Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunității umorale	Loturile de studiu				P_{I-II}
	CGM		Fără cancer		
	min-max	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	
Ig A, g/l	1,0-3,0	$1,7 \pm 0,02$	0,9-2,0	$1,8 \pm 0,03$	$< 0,44$
Ig G, g/l	0,3-14,1	$8,5 \pm 0,2$	0,3-9,7	$8,8 \pm 0,3$	$< 0,61$
Ig M, g/l	0,6-1,8	$1,0 \pm 0,01$	0,8-1,2	$1,03 \pm 0,01$	$< 0,47$

Deoarece pacientele în menopauză manifestă divers grad de imunodepresie, noi am studiat statutul imun în grupele de vârstă – de la 50–59 ani (forma etiopatogenică suprarenală) și de la 60 în sus (forma etiopatogenică involutivă), pentru a stabili necesitatea imunocorecției în aceste forme etiopatogenice.

Rezultatele analizei indicilor imunologici la bolnavele de CGM în menopauză, arată că pentru forma etiopatogenică involutivă este caracteristică micșorarea veridică ($p < 0,001$) a nivelului T-limfocite totale, T-limfocite active, T-TFR, T-TFS, comparativ cu forma suprarenală, respectiv, 44,6%, 28,1%, 27,8%, 16,8% și 49,6%, 31,1%, 30,5%, 19,2% (tabelul 6).

Tabelul 6

Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenice

Indicii imunității celulare	Formele etiopatogenice				P_{I-II}
	Suprarenală (57)		Involutivă (43)		
	min-max	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	
T. limf. total, %	41-59	$49,6 \pm 0,5$	38-58	$44,6 \pm 0,6$	$< 0,001$
T. limf. active, %	20-36	$31,1 \pm 0,4$	20-36	$28,2 \pm 0,6$	$< 0,001$
T-TFR, %	19-39	$30,5 \pm 0,5$	19-38	$27,8 \pm 0,5$	$< 0,001$
T-TFS, %	13-28	$19,2 \pm 0,4$	10-26	$16,8 \pm 0,5$	$< 0,001$
B-limf, %	7-19	$11,6 \pm 0,3$	8-71	$10,8 \pm 1,5$	

Valorile medii ale B – limfocitelor erau micșorate în grupa etiopatogenică involutivă, comparativ cu cele din grupa etiopatogenică suprarenală, respectiv 10,8g/l și 11,6g/l, fapt ce confirmă o imunosupresie mai pronunțată la pacientele din această grupă.

În ambele forme etiopatogene – indicii medii ai imunoglobulinelor A-,G-,M- sunt practic identici și în limitele normei (respectiv, 1,8±0,02, 8,4±0,3, 1,1±0,02 g/l și 1,7±0,03, 8,8±0,3, 1,0±0,02 g/l), însă valorile minime ale Ig G – respectiv, 0,3 g/l și 0,7 g/l – vorbesc despre aceea, că în ambele forme, pentru unele bolnave, este caracteristică imunosupresia (tabelul 7).

Tabelul 7

Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenice

Indicii imunității umorale	Formele etiopatogenice				P _{I-II}
	Suprarenală (63)		Involutivă (47)		
	min-max	M±m	min-max	M±m	
Ig A, g/l	1-2,3	1,8±0,02	1-3,0	1,7±0,03	<0,48
Ig G, g/l	0,3-9,8	8,4±0,3	0,7-14,1	8,8±0,3	<0,40
Ig M, g/l	0,6-1,8	1,1±0,02	0,7-1,7	1,0±0,02	<0,11

În temeiul datelor înregistrate, putem deduce că în CGM la bolnavele în menopauză are loc diminuarea indicilor imunității celulare, care s-a manifestat prin declinul de limfocite-T, reducerea limfocitelor T-TFR și T-TFS și a indicilor imunității umorale – schimbări care permit clasarea cancerului glandei mamare la imuno-deficiențele secundare de tip T. Cea mai exprimată imunosupresie s-a remarcat la pacientele în grupa de vârstă de 60 și mai mulți ani – forma etiopatogenică involutivă.

Cercetarea particularităților dereglărilor hormonale și a sistemului imun la bolnavele de CGM în menopauză e necesară pentru elaborarea măsurilor de corecție a homeostazei hormonale și imunologice, tratamentului patologiei concomitente în cadrul tratamentului complex al CGM.

Concluzii:

1. Pentru bolnavele de CGM în menopauză sunt caracteristice dereglări complexe ale homeostazei hormonale și imunologice, care necesită corecții individuale în cadrul tratamentului complex.

2. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor adenohipofizari: PI - 14,7±1,1; LH - 45,4±2,8; FSH - 38±1,9, comparativ cu bolnavele fără cancer, respectiv, PI -12,7±1,1; LH - 47,1±7,5; FSH - 43,42,8.

3. Principalul tip de dereglări hormonale, la nivel hipofizar, la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia care, probabil, și determină hiperestrogenemia tisulară.

4. Gradul de hiperestrogenemie la bolnavele de CGM în menopauză, în mare măsură, e determinat de patologia concomitentă; în patologia glandei tiroide nivelul Es (50,3±21,1 pg/ml) e mai înalt decât în patologia sistemului hepatobiliar (32,6±3,3 pg/ml) și în lotul total de CGM (29,4±2,8 pg/ml).

5. Pentru CGM în menopauză sunt caracteristice dereglări ale reactivității imunologice, manifestându-se prin imunosupresie secundară de tip T și dezechilibru al indicilor imunității umorale.

6. La bolnavele de CGM, imunosupresia celulară e mai pronunțată decât la bolnavele fără patologia oncologică a glandei mamare, indicii valorilor T- limf. fiind 47,4% și 50,9% (p<0,001).

Referințe bibliografice

- Godoroja N. *Cancerul glandei mamare în R.Moldova*. I Congres de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
- Godoroja N. *Профилактика рака молочной железы*. «Штиинца», Кишинев, 1991, c.72-79.
- Семиглазов, ВФ. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы. Журнал акушерства и женских болезней, 2000, no. 2, с. 7 – 11.
- Берштейн Л.М., *Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы*. СПб. // Наука, 2004, с. 343-357.
- Anderson D.J. Immunologic aspects of menopause / Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R. (eds.). Menopause: Biology and Pathology. - San Diego-Tokyo, 2000. - P. 353-356.
- Velkeniers B. Hormones after menopause? *Acta Clin Belg*. March-April 2001, vol. 56, no. 2, p. 113-121.
- Hulka BS., Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. February 2001, vol. 38, no. 1, p. 103-113.
- Танжарыков Е., Балтабеков Н., Сактаганов М. *Динамика показателей клеточного-иммунитета у больных раком молочной железы в зависимости от метода лечения и стадии* // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Баку. 2006, с. 136.

9. Спирина Т. П. и др. *Особенности рака молочной железы у пожилых* // Сборник научных работ юбилейной онкологической конференции. М., 1996. С. 170—173.

10. Nagy E., Baral E., Berczi I. Immune system estrogens and antiestrogens I / Oettel M., Schillenger E. (eds.). - 1999. - P. 343-349.

11. Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H. Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer. J Natl. Cancer Inst. Monogr. 2000; 27: 17-38.

Rezumat

Studiul homeostazei hormonale și imunologice la 556 de bolnave de CGM în menopauză a evidențiat că pentru acestea sunt caracteristice dereglări complexe ale homeostazei hormonale și imunologice, manifestate prin hiperprolactinemie, hiperestrogenemie, imunosupresie secundară de tip T și dezechilibru al indicilor imunității umorale.

Summary

The research of hormonal and immunologic homeostasis on 556 patients, with BC in menopause period, distinguished a complex disturbing of hormonal and immunologic homeostasis showed by hiperprolactinemia, hiperestrogenemia, secondary immunosuppression type T and unbalance of humoral immunity indicators.

ACȚIUNEA PREPARATULUI BioR ASUPRA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR

Serghei Ghinda,² V. Rudic,³ Dumitru Sofroni¹, Ivana Clipca¹, Tatiana Chiriac,³ Natalia Rotaru²

¹IMSP Institutul Oncologic

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

³Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM

Cancerul glandei mamare, de rând cu cancerul pulmonar și cel al stomacului, reprezintă una dintre cele mai răspândite forme ale neoplasmelor maligne. Tumorile glandei mamare se dezvoltă pe fundalul unor dereglări pronunțate ale sistemului imunitar care se determină chiar începând cu afecțiunile precanceroase.

Este cunoscut că, la funcționarea normală a sistemului imunitar, tumorile mamare sunt benigne. Cu toate datele referitoare la modificările indicilor imuni la bonavii oncologici, importantă rămâne a fi interpretarea corectă a schimbărilor survenite. Devierea de la valorile medii, de „echilibru”, ale indicilor imuni, denotă o reacție normală a funcției imune la o acțiune perturbantă, prin urmare o funcționalitate normală a sistemului imun. În acest aspect, un interes deosebit prezintă evaluarea stării indicilor sistemului imuni, luându-se în considerare atât dinamica conținutului celulelor imunocompetente, cât și activitatea lor funcțională. Menținerea sau intensificarea dinamicii negative a indicilor reactivității imunologice și rezistenței naturale a organismului, impune căutarea unor metode și mijloace terapeutice noi de intervenție în scopul corecției activității lor funcționale.

Toate oportunitățile imunoterapeutice cunoscute, chiar și imunoterapiile care utilizează preparate cu efecte nespecifice și uneori cu o activitate complementară asupra funcției altor sisteme și organe, sunt direcționate spre restabilirea funcției imune dereglate (Ю.А. Гриневич și coaut., 1990).

Scopul studiului. Investigarea efectului clinic al preparatului BioR la co-administrarea lui în cadrul chimioterapiei complexe, precum și acțiunea lui asupra reactivității imunologice a pacientelor cu cancer al glandei mamare.

Material și metode. Studiul a inclus 19 paciente, divizate în două grupuri: a) de bază – 13 paciente, supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR (în total 27 de cure de tratament) și b) grupul martor – 6 paciente, care au fost supuse numai chimioterapiei (în total 8 cure de tratament).

La administrarea chimioterapiei combinate: Cisplatin+Etopozid, preparatul BioR s-a administrat câte 1ml sol. inj. 0,5% timp de 5 zile, iar în intervalele dintre chimioterapie, BioR – câte o capsulă 5 mg dimineața și seara, timp de 21 de zile.

La administrarea chimioterapiei combinate: Cisplatin+Xeloda, preparatul BioR s-a administrat câte 1ml sol. inj. 0,5%, timp de 10 zile, iar în intervalele dintre chimioterapie, BioR – câte o capsulă 5 mg dimineața și seara, timp de 14 zile.

La paciente s-a determinat activitatea funcțională a limfocitelor T, precum și răspunsul lor specific la tuberculină în reacția de transformare blastică a limfocitelor (С.С. Гинда, 1982).

Reacția de rozetformare s-a efectuat pentru a estima cantitativ conținutul de limfocite T și subpopulațiile lor, precum și conținutul de limfocite B (С.С. Гинда, 1988).