

PARTICULARITĂȚI HORMONALE ȘI IMUNOLOGICE ÎN CARCINOMUL LOBULAR A GLANDEI MAMARE

Vadim Roșculeț¹ – oncolog-chirurg,
Iraida Iacovleva² – dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Valentina Stratan³ – dr. în medicină, conf. cercet.

Institutul Oncologic din Moldova

¹Laboratorul Științific Mamologie, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

²Laboratorul Științific Morfologie a Tumorilor, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

³Laboratorul Științific Imunogenetic, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

rosculet@yandex.ru, tel. 069218324

Rezumat

Studiul indicilor homeostazei imunologice (CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA DR, CD4/ CD8, CD4+CD8/CD3) și hormonale (Prolactina, FSH, LH, Estradiol, Progesteron, Cortizol, DHEAS, TSH, T3, T4) la 22 bolnave de CGM forma lobulară și 92 bolnave de CGM forma ductală a confirmat divergențe a indicilor studiați în CGM lobular față de cel ductal care se manifestă prin nivelul mai scăzut a Prolactinei (respectiv $14,8 \pm 2,8$ ng/ml și $19,3 \pm 1,96$ ng/ml), Estradiolului (respectiv $56,3 \pm 11,54$ ng/ml și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml), Progesteronului (respectiv $2,44 \pm 0,81$ ng/ml și $4,10 \pm 0,71$ ng/ml), și majorarea nivelului Cortizolului (respectiv $21,3 + 3,45$ mg/dl și $17,6 + 0,90$ mg/dl) față de cel ductal. Particularitățile homeostazei imunologice în cancerul lobular față de cel ductal, s-au manifestat prin scăderea veridică a CD – 19 (respectiv $6,31 \pm 0,86$ și $8,83 \pm 0,61$; $p < 0,0220$) și nivelul mai înalt al CD-3 și CD-5 în cancerul lobular față de cel ductal.

Cuvinte-cheie: cancer lobular, cancer ductal, homeostază hormonală, indicii imunologici

Summary. Hormonal and immunological peculiarities of the breast lobular carcinoma.

Studies of immunological homeostasis indices (CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA-DR, CD4 / CD8, CD4 + CD8/CD3) and hormonal homeostasis indices (Prolactin, FSH, LH, Estradiol, Progesterone, Cortisol, DHEAS, TSH, T3, T4) in 22 patients with lobular carcinoma and 92 patients with ductal carcinoma of the Breast, have confirmed the differences in the indices studied in lobular Breast Cancer compared to the ductal, manifested by lower levels of Prolactin ($14,8 \pm 2,8$ ng/ml and $19,3 \pm 1,96$ ng/ml respectively), Estradiol ($56,3 \pm 11,54$ ng/ml and $87,8 \pm 7,69$ ng/ml, respectively), Progesterone ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml and $4,10 \pm 0,71$ ng/ml, respectively) and increased Cortisol levels ($21,3 \pm 3,45$ mg/dl and $17,6 \pm 0,90$ mg/dl, respectively) in lobular carcinoma, compared with the indices for the ductal carcinoma. Unlike in ductal carcinoma, immunological homeostasis of lobular carcinoma is manifested by a true reduction of CD - 19 ($6,31 \pm 0,86$ and $8,83 \pm 0,61$ respectively; $p < 0,0220$) and higher levels of CD-3 and CD-5.

Key words: lobular cancer, ductal cancer, hormonal homeostasis, immunological indices

Резюме. Гормональные и иммунологические особенности лобулярного рака молочной железы.

Определение показателей гормонального и иммунного гомеостаза у 22 больных лобулярным РМЖ и 92 больных протоковым РМЖ выявило особенности некоторых показателей, которые выражались в снижении уровня

Пролактина, Эстрадиола и Прогестерона при дольковом РМЖ (соответственно $14,8 \pm 2,8$ нг/мл, $56,3 \pm 11,54$ нг/мл, и $2,44 \pm 0,81$ нг/мл) в сравнении с протоковым (соответственно $19,3 \pm 1,96$ нг/мл, $87,8 \pm 7,69$ нг/мл, и $4,10 \pm 0,71$ нг/мл) и повышением уровня Кортизола (соответственно $21,3 \pm 3,45$ мг/дл и $17,6 \pm 0,90$ мг/дл). Особенности иммунного гомеостаза состоят в достоверном снижении CD – 19 при дольковом раке по сравнению с протоковым (соответственно $6,31 \pm 0,86$ и $8,83 \pm 0,61$; $p < 0,0220$) и тенденцией к повышению показателей T – клеточной популяции лимфоцитов.

Ключевые слова: лобулярный рак, дуктальный рак, гормональный гомеостаз, иммунологические показатели

Conform datelor literaturii cancerul lobular constituie 5-15% din tot cancerul glandei mamare (CGM) [1]. Conform datelor Institutului Oncologic din Republica Moldova, cancerului lobular îi revin aproximativ 19% din toate tumorile maligne ale glandei mamare tratate radical în IOM în anii 2004-2008. Cancerul glandei mamare, *de facto* este una din cele mai complicate localizații de tumori maligne, atât pentru investigare, cât și pentru tratament. Investigarea în CGM include nu numai metode pentru confirmarea diagnosticului de tumoră (clinică, mamografică, citologică sau/și trepanbiopsie), metode pentru determinarea extinderii procesului tumoral (mamografia, metode pentru aprecierea stării ganglionilor limfatici regionali – de la palpare până la metode speciale rentghenologice – radiografia cutiei toracice, USG organelor abdominale, scintigrafia oaselor în regim „corp integrat”, la posibilitate – PET), ci și metode pentru aprecierea stării generale a organismului, din care, pe lângă patologia concomitentă în CGM o însemnătate deosebită o au și indicii imunității și homeostazei hormonale. În literatură până în prezent se expun diverse păreri referitor la caracterul evoluției clinice și prognosticul în diferite forme morfopatologice de CGM. Introducerea în practica clinică a determinării receptorilor hormonilor steroizi, HER- 2/neu, Ki – 67, acumularea rezultatelor tratamentului în divers grad de expresie al acestor markeri moleculari a contribuit la elaborarea clasificății clinico-morfopatologice, în care CGM se distribuie în subtipurile biologice – luminal A, luminal B, cu supraexpresie al Erb-B2 și bazal-like (triplu negativ). CGM, care conform clasificății clinico-morfologice (St. Gallen, 2011) se atribuie către subtipurile biologice luminal B sau cu supraexpresie al Erb-B2 și, se caracterizează prin prognostic sever, morfologic în majoritatea cazurilor corespund cancerului lobular; în același timp, subtipul luminal A (ReEs+, RePg+, HER-2neu -, Ki-67 < 14%) deși e de structură lobulară, este endocrinosenzibil și se caracterizează prin prognostic pozitiv. Cancerul triplu negativ se apreciază de asemenea și ca CGM cu o evoluție clinică nefavorabilă, însă triplu negative sunt nu numai unele cazuri de cancer ductal, ci și așa forme morfopatologice speciale precum me-

dular și adeno-chistos, pentru care e caracteristică o evoluție clinică lentă și prognostic favorabil. Iată de ce clasificăția clasică morfopatologică până în prezent nu și-a pierdut însemnătatea ca factor de prognostic în CGM. Majoritatea autorilor (Завьялова М., Biglia N., Rakha E., Macmillan R.) consideră că cancerul lobular este nu numai de diferențiere mai joasă decât cel ductal ci și mai agresiv după evoluția clinică. Probabil diferența evoluției clinice în aceste două forme morfopatologice precum și în limita aceleiași forme, depinde nu numai de gradul de expresie a markerilor moleculari în cadrul fiecărei forme, ci și de ponderea altor factori generali ai organismului, inclusiv – stării imunității și homeostazei hormonale.

Reieșind din cele expuse, **scopul** acestei investigații este studiul particularităților hormonale și imunologice ale bolnavelor cu carcinom lobular al glandei mamare.

Pentru atingerea scopului am stabilit următoarele obiective:

1. Studiul indicilor imunologici în cancerul lobular și ductal.
2. Studiul indicilor homeostazei hormonale în aceste două forme morfopatologice ale CGM.

Material și metode

În studiu au fost incluse 114 paciente cu CGM (forma lobulară – 22 de paciente, forma ductală – 92) care au fost diagnosticate și au primit tratament specific radical în IMSP IO în perioada anilor 2006-2008 cu vârsta medie $54,73 \pm 0,46$ de ani. Întru realizarea scopului și obiectivelor la acest lot de paciente a fost studiată populația limfocitelor T- și B- prin metoda imunofenotipării indirecte cu anticorpi monoclonali (CD) cu chiturile companiei „Sorbent” (Rusia). Am studiat următorii indici imunologici: CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA DR, CD4/CD8, CD4/CD8/CD3. Deasemenea prin metoda imunoenzimatică (ELISA) cu chiturile companiilor DSL (Diagnostic Sistem Laboratories) și UBI (United Biotech Inc.) s-au apreciat și indicii homeostazei hormonale: Prolactina (PRL), Progesteronul (PR), hormonul foliкулостimulant (FSH), hormonul luteinizant (LH), Estradiolul (ES), Cortizolul (CRT), hormonul tireotrop (TSH), treiiodtironina (T3), tetraiodtironina (T4), DHEAS-ul.

Datele obținute au fost prelucrate statistic prin metodele: calcularea valorilor medii (M), marjei de eroare (m). Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-au apreciat prin metoda t-Student; s-au considerat semnificative diferențele la valoarea $p < 0,01; 0,05; 0,001$.

Rezultate și discuții

Studiul hormonilor adenohipofizari a manifestat că în cancerul lobular nivelul Prolactinei ($14,8 \pm 2,8$ ng/ml), a fost mai jos decât în cancerul ductal ($19,3 \pm 1,96$ ng/ml) și variația ponderii valorilor specifice al acestui indice în cancerul lobular (3,8 - 58,0) a fost mai mic decât în cel ductal (3,4 - 90,8). Deși

pentru ambele forme la o parte de bolnave a fost mărit nivelul Prolactinei (ce de fapt e caracteristic pentru CGM și reiese din variația ponderii valorilor specifice), totuși în forma lobulară această majorare a fost de două ori, pe când în cea ductală depășește de trei ori norma. Nu s-au stabilit divergențe veridice la aceste două forme morfologice a nivelului FSH ($26,2 \pm 5,32$ și $25,2 \pm 2,41$ mIU/ml). Aceasta e caracteristic și pentru LH, deși variația ponderii specifice în Ca ductal (0,8-85,0 mIU/ml) e mai mare decât în Ca lobular (0,8-68,8 mIU/ml), iar în cifrele medii respectiv $-26,5 \pm 2,41$ și $21,7 \pm 4,8$ mIU/ml) este o tendință spre majorarea nivelului LH în forma ductală a CGM.

Tabelul 1

Indicii hormonilor adenohipofizari în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale					
	Prolactina (ng/ml)		FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	3,80-58,0	$14,8 \pm 2,8$	1,2-82,20	$26,2 \pm 5,32$	0,80-68,8	$21,7 \pm 4,08$
Ductală	3,40-90,80	$19,3 \pm 1,96$	0,40-99,4	$25,2 \pm 2,41$	0,80-85,0	$26,5 \pm 2,41$
p	0,1956		0,8563		0,3112	

Indicii hormonilor ovarieni se caracterizează prin micșorarea statistic veridică a Estradiolului în cancerul lobular față de ductal (respectiv $56,3 \pm 11,54$ și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml). În același timp, în cancerul lobular nivelul Progesteronului a fost practic de două ori mai jos ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml) decât în Ca ductal ($4,10 \pm 0,71$ ng/ml). Prin urmare, hiperestrogenemia în Ca ductal

este mai pronunțată și dacă vorbim despre hiperestrogenemia în Ca lobular (conform variației ponderii specifice 11,0-260,0 ng/ml), ea are loc și la o parte din bolnavele cu Ca lobular, însă în celelalte cazuri este relativă din cauza micșorării vădite a nivelului de Progesteron.

Tabelul 2

Indicii hormonilor ovarieni în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale			
	Estradiol (ng/ml)		Progesteron (ng/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	11,0-260	$56,3 \pm 11,54$	0,20-17,0	$2,44 \pm 0,81$
Ductală	4,0-300	$87,8 \pm 7,69$	0,10-30,0	$4,10 \pm 0,71$
p	0,0282		0,1299	

Studiul homeostazei tiroidiene manifestă o tendință de micșorare a nivelului TSH în cancerul lobular ($2,2 \pm 0,27$) față de cel ductal ($2,89 \pm 0,18$). Practic nu este divergență la aceste două forme morfologice a valorilor medii T3 ($109,8 \pm 8,92$ mg/dl) și respectiv, ($108 \pm 2,61$ mg/dl). Aceasta e caracteristic și pentru

nivelul T4. Mai mult de atât și, în variația ponderii specifice T4 în cancerul lobular (0,3-10,3 mg/dl) față de ductal (0,5-11,0 mg/dl) nu s-au stabilit cazuri de tendință spre majorarea acestor indici și invers, la o parte de bolnave s-au stabilit cifrele minimale și în cancerul lobular (0,3) mai joase ca în cel ductal (0,5).

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroidiene în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale					
	TSH (mIU/ml)		T3 (mg/dl)		T4 (mg/dl)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	0,00-4,8	2,2 ± 0,27	12,0-200	109,8±8,92	0,30-10,3	6,15 ± 0,39
Ductală	0,60-8,5	2,89±0,18	43,0-170	108,5±2,61	0,50-11,0	5,95 ± 0,16
p	0,0729		0,8894		0,6500	

Pentru Ca lobular este caracteristică sporirea nivelului Cortizolului față de cel ductal, ce se manifestă și prin indicii medii (respectiv 21,3± 3,45 mg/dl și 17,6± 0,9 mg/dl), cât și prin variația ponderii valorilor specifice al acestui indice (respectiv 5,3-86,8 mg/dl și 1,0-52,0 mg/dl). Prin urmare, pentru Ca lobular e caracteristică tendința către hipercorti-

cism mai pronunțată decât în Ca ductal, părere expusă de mai mulți autori, începând de la V. Diliman (1968 –1974) „nu e cancer fără hipercorticism”.

Valorile medii a DHEAS-ului în cancerul lobular și ductal sunt practic identice (1,58±0,22 și 1,52±0,23 mg/dl).

Tabelul 4

Indicii hormonilor suprarenali în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale			
	Cortizol (mg/dl)		DHEAS (mg/dl)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	5,30-86,8	21,3 ± 3,45	0,60-4,40	1,58 ± 0,22
Ductală	1,00-52,0	17,6 ± 0,90	0,40-8,00	1,52 ± 0,23
p	0,1430		0,8641	

Studiul indicilor imunității în aceste două forme morfologice a CGM, a arătat că pentru cancerul lobular e caracteristică scăderea veridică a indicelui imunității umorale CD-19 comparativ cu Ca ductal (respectiv 6,31±0,86 și 8,83±0,61; p<0,02). Variația ponderii valorilor specifice al CD-19 în aceste două forme morfologice (1 - 14 și 1 - 34) vorbește despre divergența reacției imune a organismului la bolnavele de CGM, care, totuși e mai pronunțată în for-

ma ductală. În schimb în Ca lobular valoarea CD-3 (54,5±2,04) exprimă o tendință de majorare în comparație cu valoarea acestuia în Ca ductal (50,6±1,08) însă fără veridicitate statistică. De asemenea, tendință de majorare a valorilor medii dar fără veridicitate statistică, se observă la forma lobulară și în CD-5 (37,4±2,0 și 33,19±1,01). Diferențe veridice ale altor indici imunologici nu s-au stabilit.

Tabelul 5

Indicii imunologici în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii imunologici									
	CD - 19		CD - 3		CD - 4		CD - 8		CD - 5	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	1,0-14,0	6,31±0,86	40,0-76,0	54,5±2,04	20,0-50,0	34,31±1,64	6,0-37,0	19,47±1,70	20,0-56,0	37,4±2,0
Ductală	1,0-34,0	8,83±0,61	18,0-85,0	50,6±1,08	15,0-59,0	32,03±0,76	5,0-37,0	18,13±0,61	10,2-62,0	33,19±1,01
p	0,0220		0,0959		0,2176		0,4639		0,0701	

Concluzii:

1. Studiul efectuat a confirmat particularitățile unor indici a homeostazei hormonale și imunologice în cancerul lobular față de cel ductal.

2. Particularitățile hormonale în cancerul lobular față de cancerul ductal, s-au manifestat prin nivelul mai scăzut a Prolactinei (respectiv $14,8 \pm 2,8$ ng/ml și $19,3 \pm 1,96$ ng/ml), Estradiolului (respectiv $56,3 \pm 11,54$ ng/ml și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml) și Progesteronului ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml și $4,10 \pm 0,71$ ng/ml) și majorarea nivelului Cortizolului ($21,3 \pm 3,45$ mg/dl și $17,6 \pm 0,90$ mg/dl) față de cancerul ductal.

3. Particularitățile homeostazei imunologice s-au manifestat prin scăderea veridică a CD-19 (respectiv 6.31 ± 0.86 și 8.83 ± 0.61 ; $p < 0,0220$) și nivelul mai înalt al CD-3 și CD-5 în cancerul lobular față de cel ductal.

Bibliografie

1. Abeloff M.D. et al. Breast Cancer/Clinical Oncology, N.Y., 1995, p. 1617 – 1714.
2. Decker T., Fischer G., Bücke W. et al. Increased number of regulatory T cells (T-regs) in the peripheral blood of patients with Her-2/neu-positive early breast cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2012 Nov; 138(11):1945-50.
3. Sapino A., Coccorullo Z., Cassoni P., et al. Which breast carcinomas need HER-2/neu gene study after

immunohistochemical analysis? Results of combined use of antibodies against different c-erbB2 protein domains. Histopathology. 2003 Oct; 43(4):354-62.

4. Cuzick J., Dowsett M., Wale C. et al. Prognostic value of a combined ER, PgR, Ki67, HER2 immunochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score - results for TansATAC (abstract 74)//29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium.- 2006.

5. Foekens J.A., Atkins D., Zhang Y. et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer//J. Clin. Oncol.- 2006 № 24, pp. 3354-59.

6. Goldhirsch A., Wood W. C. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer.//Annals of Oncology.- 2011.-pp. 1319–1329.

7. He Y.D., van de Vijver M.J., van't Veer L.J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer//N. Engl. J. Med.- 2002. № 347, pp. 1999-2009.

8. Jalava P., Kuopio T., Juntti-Patinen L. et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index// Histopathology.- 2006. № 48. pp 674–682.

9. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., et al. Molecular portraits of human breast tumours//Nature-2000, № 406, pp. 747-52.