

## PARTICULARITĂȚILE STATUTULUI IMUN LA BOLNAVELE CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

Alexandru Cotruță – dr. în med., cerc. șt.,

Valentina Stratan – dr. în biolog.,

Grigore Bulbuc – dr. hab. în med.,

Elena Cudina – dr. în med., cerc. șt. sup.,

Petru Pihut – dr. hab. în med., cerc. șt. coord.,

Anatol Cucieru – dr. în med.,

Natalia Botnariuc – dr. în med., cerc. st.,

Valentin Capitan – dr. în med., conf. cercet.

ISMP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

Reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv și antitumorală, este asigurată de interacțiunea factorilor umorali și celulari. Rolul imunității în dezvoltarea CGM este cunoscut, însă sunt insuficient studiate particularitățile dezechilibrelor imune în CGM la femei în perioada de menopauză în Republica Moldova.

**Cuvinte-cheie:** cancer al glandei mamare, homeostază metabolică, statusul imun, menopauza

### Summary. Features of the immune status of patients with breast cancer at menopause.

Body immune reactivity including antitumor reactivity is due to interaction among umoral and cellular factors. The role of immunity in developing BC is known but the particularity of immune imbalance of patients with BC in menopause period in RMoldova hasn't been profoundly studied.

**Key words:** breast cancer (BC), menopause, mammary gland, metabolic homeostasis, cellular and humoral immunity

### Резюме. Особенности иммунного статуса у больных раком молочной железы в менопаузе

Противоопухолевые иммунные способности организма обусловлены взаимодействием гуморальных и клеточных факторов. Роль иммунитета в развитии РМЖ известен, но особенности иммунного дисбаланса у больных РМЖ в период менопаузы в Р. Молдова не были достаточно изучены.

**Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), менопауза, метаболический гомеостаз, клеточный и гуморальный иммунитет

### Actualitatea temei

În Republica Moldova cancerul glandei mamare (CGM) ocupă primul loc în incidența tumorilor maligne. În ultimii ani incidența CGM este în creștere atât în țara noastră, cât și în alte țări [1,2]. Un factor de risc recunoscut de toți este cel genetic – mutațiile în genele BRCA-1 și BRCA-2. Despre cofactorii de

risc care contribuie la creșterea incidenței în CGM în literatura de specialitate mondială se discută mereu.

Mulți autori susțin că la baza apariției cancerului și în special, a CGM în menopauză, stă supresia sistemului imun a organismului, fiindcă o imunitate scăzută ar cauza apariția cancerului și generalizarea lui, iar o imunitate activă ar reține dezvoltarea, deter-

minată de acţiunea diversilor factori cancerigeni în această perioadă biologică [7,9].

Printre co-factorii de risc a CGM, sunt consideraţi şi factorii ecologici, inclusiv şi consecinţele catastrofei de la CAE Cernobil, care acţionând direct prin doze mici de radiaţie asupra ţesutului mamar şi indirect contribuind la hipofuncţia glandei tiroide. Rolul hipotiroidiei în dezvoltarea CGM devine tot mai evident [3,4,6].

В. Дильман [5], încă în anii '70 ai secolului trecut, 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 cunoaşterea mai profundă a corelaţiei dintre statutul imun şi cancerul mamar.

Reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv şi antitumorală, este asigurată de interacţiunea factorilor umorali şi celulari. Rolul imunităţii în dezvoltarea CGM este cunoscut, însă sunt insuficient studiate particularităţile dezechilibrelor imune în CGM la femeile în perioada de menopauză în R. Moldova.

#### Scopul studiului

Cercetarea statutului imun la bolnavele de CGM în menopauză.

#### Material şi metode

Drept material de studiu au constituit datele clinice şi paraclinice a 165 de bolnave, dintre care cu CGM – 108 şi 47 de paciente fără patologie oncologică a glandei mamare – grupa de control, vârsta căroră a fost, cu CGM -  $60,1 \pm 0,4$  ani şi în grupa de control –  $62,1 \pm 0,7$  ani.

Pentru determinarea statutului imunologic s-au apreciat:

a) imunitatea celulară (T-limf. totale; T-limf. teofilin rezistente (T-TFR); T-limf. teofilin sensibile (T-TFS); T-limf. active);

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

Diferenţa statistic veridică a valorilor medii a fost apreciată conform valorilor criteriului T-Student şi indicelui de semnificaţie a diferenţelor – p.

#### Rezultate şi discuţii

Analiza datelor primite a demonstrat, că la bol-

navele de CGM în menopauză s-a constatat o imunodeficienţă, T-limfocitară, exprimată. T-limf. totale, T-TFR şi T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM comparativ cu cele din grupa de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% şi 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificaţie statistic veridică ( $p < 0,01$ ) (tab.1).

Tabelul 1

#### Indicii imunităţii celulare la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunităţii celulare	Loturile de studiu		P
	CGM	Control	
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 faţă de lotul de comparaţie, dar fără semnificaţie statistică veridică; valorile de limfocite – B, erau practic aceleaşi în ambele loturi de studiu.

Indicii imunităţii umorale între loturile de studiu sunt modificate nesemnificativ, însă valorile minimale în variaţia ponderii specifice a IgG (0,3g/l), arată că persistă o imunosupresie vădită în lotul de bolnave cu CGM (tab. 2).

Tabelul 2

#### Indicii imunităţii umorale la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunităţii umorale	Loturile de studiu			
	CGM		Control	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Ig A, g/l	1,0-3,0	1,7±0,02	0,9-2,0	1,8±0,03
Ig G, g/l	0,3-14,1	8,5±0,2	0,3-9,7	8,8±0,3
Ig M, g/l	0,6-1,8	1,0±0,01	0,8-1,2	1,03±0,01

Deoarece, pacientele în menopauză necesită imunocorecţie, noi am studiat statutul imun în grupele de vârstă – de la 50–59 de ani (forma etiopatogenetică suprarenală) şi de la 60 de ani în sus (forma etiopatogenetică involutivă), pentru a optimiza tratamentul specific la aceste bolnave.

Analiza datelor primite a evidenţiat că, pentru bolnavele de CGM în menopauză din populaţia Re-

Tabelul 3

#### Indicii imunităţii celulare la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

Indicii imunităţii celulare	Formele etiopatogenetice				P
	Suprarenală (57)		Involutivă (43)		
	min-max	M±m	min-max	M±m	
T. limf. total, %	41-59	49,6±0,5	38-58	44,6±0,6	<0,001
T.limf. active, %	20-36	31,1±0,4	20-36	28,2±0,6	<0,001
T-TFR, %	19-39	30,5±0,5	19-38	27,8±0,5	<0,001
T-TFS, %	13-28	19,2±0,4	10-26	16,8±0,5	<0,001
B-limf, %	7-19	11,6±0,3	8-71	10,8±1,5	

publicii Moldova, forma etiopatogenetică involutivă e caracteristică micșorarea veridică ( $p < 0,001$ ) a nivelului T-limf. totale, T-limf. 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% (tab.3).

Valorile medii a limfocitelor – B erau micșorate în grupa etiopatogenetică involutivă, comparativ cu cele din grupa etiopatogenetică 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  $1,8 \pm 0,02$ ,  $8,4 \pm 0,3$ ,  $1,1 \pm 0,02$  g/l și  $1,7 \pm 0,03$ ,  $8,8 \pm 0,3$ ,  $1,0 \pm 0,02$  g/l), însă valorile minime a Ig G – respectiv 0,3 g/l și 0,7 g/l – vorbesc despre aceea, că în ambele forme, pentru unele bolnave, e caracteristică imunosupresia (tab. 4).

Tabelul 4

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

Indicii imunității celulare	Formele etiopatogenice			
	Suprarenală (63)		Involutivă (47)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Ig A, g/l	1-2,3	$1,8 \pm 0,02$	1-3,0	$1,7 \pm 0,03$
Ig G, g/l	0,3-9,8	$8,4 \pm 0,3$	0,7-14,1	$8,8 \pm 0,3$
Ig M, g/l	0,6-1,8	$1,1 \pm 0,02$	0,7-1,7	$1,0 \pm 0,02$

În temeiul datelor înregistrate putem deduce, că în CGM la bolnavele în menopauză, are loc diminuarea indicilor imunității celulare, care s-a exprimat 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 imunodeficiențele secundare de tip T. Cea mai exprimată imunosupresie s-a remarcat la pacientele în grupa de vârstă de la 60 de ani în sus.

La bolnavele de CGM în menopauză, cercetarea particularităților sistemului imun și, corelația acestu-

ia este necesar de-a fi continuată în scopul elaborării măsurilor profilactice pentru ameliorarea indicilor statutului imun.

**Concluzii:**

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

2. La bolnavele de CGM, imunosupresia celulară e mai pronunțată decât la bolnavele din grupul de control, indicii valorilor T- limf. – fiind 47,4% și 50,9% ( $p < 0,001$ ).

3. De asemenea s-au determinat schimbări în sistemul de imunoreglare, care s-au manifestat prin micșorarea T-TFS. La minim acest indice s-a determinat la pacientele cu vârsta de 60 de ani și mai mult –  $16,8 \pm 0,5$ , unde este semnificativă statistic veridică ( $p < 0,001$ ).

**Bibliografie**

- Godoroja N. *Cancerul glandei mamare în R. Moldova*. I Congres de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
- Семиглазов, ВФ. *Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы*. Журнал акушерства и женских болезней, 2008, no. 2, с. 7 – 11.
- G. Mihaiescu, 2001. *Imunologie și imunochimie*. București, p. 422.
- Миркамалова Л., Гильдиева М. *Иммунологические исследования в экспериментальной онкологии. Актуальные проблемы онкологии*. Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистан. 2005.с.156-157.
- Дильман ВМ. *Эндокринологическая онкология*. Л-1974, с. 16.
- Пынзарь В. А., Емельянов С. И., Нечушкин М. И., Уйманов В. А. *Рак молочной железы у пожилых женщин. Современное состояние проблемы*. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 17, №4, 2006, с.65.
- Nagy E., Baral E., Berczi I. *Immune system estrogens and antiestrogens I* / Oettel M., Schillenger E. 2009. p. 343-349.
- Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H. *Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer*. J Natl. Cancer Inst. Monogr. 2009; 27: 17-38.
- Anderson D.J. *Immunologic aspects of menopause* / Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R. (eds.). Menopause: Biology and Pathology. San Diego-Tokyo, 2006. p. 353-356.