

IMUNODEPRESIA – POTENȚIAL FACTOR DE RISC ÎN CANCERUL PRIMAR-MULTIPLU AL ORGANELOR HORMONODEPENDENTE

Larisa Sofroni – dr.hab.med., conf. cercet., Valentina Stratan – dr.med.,
medic biolog, Diana Tcaciuc – colab. șt. stagiar,
IMSP Institutul Oncologic

e-mail sofronilarisa@yandex.ru tel.serviciu 022 85.24.60

Rezumat

La baza apariției tumorilor maligne în general și, în special, ale celor hormonal dependente stă starea imună a organismului. Deficiențele imune sunt un cunoscut factor favorizant al apariției cancerului. Sistemul de supraveghere imunologică este sensibilizat de neoantigenele care apar pe suprafața celulelor transformate malign și printr-o serie de mecanisme imunologice celulare și umorale provoacă distrugerea lor. Un argument convingător în rolul depresiei imunologice în cancerigeneză este rezultatul creșterii frecvenței cazurilor de neoplazii la pacientele cu terapie imunosupresivă îndelungată. Conform acestei teorii o imunitate deficientă ar cauza apariția polineoplaziilor și chiar generalizarea lor, iar o imunitate activă, eficientă ar reține dezvoltarea lor, determinată de acțiunea diversilor factori cancerigeni, ar produce regresivitatea lor sau evoluția lentă a maladiei. Incontestabil, sistemul imun are un rol major în protejarea organismului împotriva cancerului.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, endometriu, ovare, imunitate celulară, umorală, T-limfocite, B-limfocite, imunoglobuline

Summary. Immunosuppression – potential risk factor of primary multiple cancer of hormone dependent organs of women

On the emergence of malignant tumors in general and, in particular, it is dependent on hormonal status of the body's immune. Immune deficiencies are a known factor favoring the emergence of cancer. Immunological surveillance system is sensitized new antigens appearing on the surface of malignant and transformed cells by a series of cellular and humoral immune mechanisms cause their destruction. A convincing in the role of immunological depression is the result of increased carcinogenicity cases of cancer in patients with long immunosuppressive therapy. According to this theory deficient immunity would cause cancers appearance and even their generalization and active immunity, would retain effective their development, driven by the action of various carcinogens, would produce their regression or slow progress of the disease. Unquestionably, the immune system plays a major role in protecting the body against cancer.

Key words: breast, endometrium, ovary, cellular immunity, humoral, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunoglobulins.

Резюме. Иммунодепрессия – потенциальный фактор риска в развитие первично-множественного рака гормонозависящих органов

Развитие злокачественных опухолей в целом и, в частности, гормонозависящих органов зависит от иммунной системы организма. Иммунодепрессия является благоприятствующим фактором для появления и развития рака. Иммунная система реагирует на неоантигены на поверхности трансформированных злокачественных клеток и запускает клеточные и гуморальные иммунные механизмы для их уничтожения. Длительная иммунодепрессия способствует развитию механизмов канцерогенеза. Отмечается учащение случаев рака у пациенток на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Бесспорно, иммунная система играет важную роль в защите организма от рака.

Ключевые слова: молочная железа, эндометрий, яичники, клеточный, гуморальный иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммуноглобулины

Actualitatea temei

În ultimele decenii au apărut numeroase cercetări științifice dedicate particularităților imunologice ale pacienților cu cancer primar-multiplu al glandelor mamare.

După cum se știe, imunitatea celulară – T-limfocitele – au câteva funcții importante:

- răspund de dezvoltarea reacțiilor imunologice celulare de hipersensibilitate cu acțiune întârziată;
- efectuează reacția imunității transplantationale;
- răspunde de rezistența contra unor infecții bacteriale;
- efectuează protecția contra cancerului;
- reglează principalele funcții ale organismului cu ajutorul T-supresorilor.

Răspunzătoare de imunitatea organismului este și imunitatea umorală – imunoglobulinele și B-limfocitele. Antigenele umorale corespund structurilor particulare ale tumorii, ele se pot localiza intracelular, extracelular sau pe membrana celulei tumorale, cea din urmă fiind mai importantă din punct de vedere imunologic, deoarece organismul poate recunoaște asemenea antigene drept „non-self”, dezvoltând reacția imună.

Limfocitele B sunt celule limfoide cu origine în măduva osoasă, principala lor funcție este de recunoaștere a antigenelor și, ca urmare, de diferențiere în celulele secretoare de imunoglobuline – anticorpi.

Scopul studiului

Studierea capacității reactive a organismului la pacienții cu cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente.

Material și metode de investigații

Studiul s-a efectuat în baza datelor clinice și paraclinice a 305 pacienți oncologici, tratați în IMSP IO din Republica Moldova în perioada anilor 2000 – 2005, vârsta cărora a variat de la 25–79 de ani.

Pacienții investigați au fost repartizați în două loturi:

lotul I este format din 107 pacienți cu CPM al OHD – al glandelor mamare, corpului uterin, ovarelor, glandei tiroide și segmentul drept al colonului;

lotul II – 198 pacienți cu cancer mamar unilateral.

Pacienții lotului I la rândul lor au fost divizați în următoarele subgrupe.

- a. Cancer primar-multiplu bilateral al glandelor mamare – 74 pacienți:
 - A. 30 pacienți cu cancer sincron;
 - B. 44 pacienți cu cancer metacron;
- b. Cancer mamar asociat cu cancer hormonodependent de altă localizare – 22 pacienți;
- c. Cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente, care nu includ glandele mamare – 11 pacienți.

Pentru determinarea statusului imunologic s-au apreciat:

- a) imunitatea celulară (T-limf. spontane; T-limf. teofilin rezistente; T-limf. teofilin sensibile; T-limf. active);
- b) din imunitatea umorală s-au determinat B limfocitele;
- c) imunoglobulinele clasei A, G și M.

Pentru determinarea atât a imunității celulare, cât și a B limfocitelor s-a folosit metoda testelor de rozetare.

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor clasei A, G și M s-a efectuat prin metoda de imunodifuzie radiară în gel (după Mancini).

Cercetările imunologice au constatat în aprecierea numărului relativ și absolut de limfocite. Pentru aprecierea acestora în ziua cercetării s-a apreciat numărul leucocitelor și procentul limfocitelor după formula sângelui. În baza acestor doi indici am aflat valoarea absolută a limfocitelor care ne-a servit pentru calcularea numărului absolut al diferitelor subpopulații limfocitare.

S-a determinat cantitatea relativă și absolută a populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T. Pentru calculul numărului absolut de limfocite T- spontane în 1 ml de sânge ne-am folosit de formula: $T_{\text{spont}} = \text{Limfocite (abs)} \times \% \text{ limfocite formatoare de rozete spontane} : 100$.

Determinarea imunității celulare a constatat în determinarea relativă și absolută a populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T: T-limfocite totale determinate spontan, T-limfocite active, T-limfocite tratate cu teofilină, T - limfocite teofilin rezistente, iar diferența dintre cantitatea de celule T-control, prelucrate cu soluție fiziologică și T teofilin rezistente a constituit T-limfocitele sensibile la teofilină.

Determinarea imunității umorale – a B limfocitelor.

Limfocitele B umane posedă la nivelul membranei celulare receptori, care atașează la suprafața membranei hematii de oaie încărcate cu anticorpi și complement. Limfocitele B formează rozete prin intermediul receptorilor. Rozetele se fixează și se numără în froturi native sau colorate. Calcularea numărului nativ de limfocite B în 1 ml de sânge s-a efectuat după formula: $B_{\text{limf.}} = \text{limfocitele absolute} \times \% \text{ limfocitelor formatoare de rozete} : 100$.

Valorile numerice ale cercetărilor realizate au fost supuse analizei statistice, calculându-se parametrii variaționali, indicatorii intensivi, valorile medii (M), eroarea standard a mediei (m), intervalul de fidelitate a mediei (e).

Pentru compararea variabililor discrete s-a utilizat metoda X^2 cu corecția Yates și metoda exactă a

lui U-Fişer, luând în considerație numărul mic de paciente în lotul cu TPM fără implicarea în proces a glandelor mamare.

Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-a determinat prin metoda T-Student. Statistic semnificative s-au considerat diferențele când valoarea bilaterală a indicilor a fost $p < 0,05$.

Rezultate

La pacientele investigate s-au apreciat următorii indici: T-limfocitele totale, T-limfocitele teofilin-rezistente, T-limfocitele teofilin-sensibile și T-limfocitele active; din imunitatea umorală s-au determinat B limfocitele; imunoglobulinele clasei A, G și M.

La pacientele cu procese bilaterale ale glandelor mamare T-limfocite totale au alcătuit $46,4 \pm 0,9\%$, la pacientele cu procese metacrone acest indice a fost mai înalt – $47,0 \pm 1,4\%$, decât la cele sincrone – $45,4 \pm 1,1\%$, (Tab. 1).

La pacientele cu CM și Ca al altor organe T-limfocitele totale au alcătuit $46,0 \pm 2,4\%$, iar la cele cu CPM al OHD care nu includ GM acest indice a fost cel mai mic – $44,6 \pm 2,2\%$, față de $48,6 \pm 0,3\%$ – la pacientele cu cancer mamar unilateral ($p_{I-IV} < 0,05$; $p_{A-IV} < 0,01$).

La pacientele cu CPMB al GM T-limfocitele teofilin rezistente au alcătuit $27,2 \pm 0,7\%$, nivelul cel mai mic a fost la pacientele cu CPM al OHD care nu includ GM – $25,3 \pm 3,2\%$, față de pacientele cu CU al GM, la care T-limfocitele teofilin-rezistente au fost cel mai înalte – $29,6 \pm 0,3\%$ ($p_{I-IV} < 0,01$ și ($p_{A-IV} < 0,001$).

La pacientele cu CPMB și CU al GM T-limfocitele teofilin-sensibile practic au fost identice – $18,2 \pm 0,9\%$ și $18,9 \pm 0,3\%$, față de cele cu CPM al OHD care nu includ GM, care au avut cel mai mic indice – $17,6 \pm 2,2\%$. Cel mai mare indice l-au avut pacientele cu CM

Tabelul 1

Imunitatea celulară a pacientelor cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Indicii imunității celulare ($M \pm m$)			
	T-limf. tot. (%)	T-limf. teofil.rez. (%)	T-limf. teofil. sens. (%)	T-limf. act. (%)
I.CPMB al GM	$46,4 \pm 0,9$	$27,2 \pm 0,7$	$18,3 \pm 0,7$	$28,2 \pm 1,0$
A.Sincron	$45,4 \pm 1,1$	$26,1 \pm 0,9$	$18,6 \pm 1,0$	$27,1 \pm 1,3$
B.Metacron	$47,0 \pm 1,4$	$27,9 \pm 1,1$	$18,2 \pm 0,9$	$28,2 \pm 1,5$
II.CM și Ca al altor organe	$46,0 \pm 2,4$	$27,9 \pm 1,2$	$19,2 \pm 1,4$	$28,4 \pm 1,9$
III.CPM al OHD care nu includ GM	$44,6 \pm 2,2$	$25,3 \pm 3,2$	$17,6 \pm 2,2$	$25,9 \pm 2,9$
IV.CU al GM	$48,6 \pm 0,3$	$29,6 \pm 0,3$	$18,9 \pm 0,3$	$31,5 \pm 0,3$
P	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{A-IV} < 0,01$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{A-IV} < 0,001$		$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{A-IV} < 0,01$ $p_{B-IV} < 0,05$

Tabelul 2

Imunitatea umorală la pacientele cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Valoarea indicilor (mg/ml) ($M \pm m$)									
	Ig A	Variația ponderii specifice		Ig G	Variația ponderii specifice		IgM	Variația ponderii specifice		B- limfocite (%)
		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max	
I.CPMB al GM	$1,7 \pm 0,2$	2,0	0,8	$9,3 \pm 0,3$	16,2	6,8	$1,0 \pm 0,1$	0,6	1,2	$14,6 \pm 1,6$
A.Sincron	$1,6 \pm 0,2$	2,0	0,9	$8,9 \pm 0,2$	13,0	7,5	$1,0 \pm 0,1$	0,8	1,1	$16,9 \pm 1,1$
B.Metacron	$1,9 \pm 0,3$	1,9	0,8	$9,6 \pm 0,4$	12,0	7,8	$1,0 \pm 0,1$	0,6	1,2	$13,1 \pm 0,6$
II.CM și Ca a altor organe	$1,8 \pm 0,4$	1,7	0,7	$9,1 \pm 0,5$	11,2	6,8	$1,2 \pm 0,1$	1,0	1,2	$11,6 \pm 1,1$
III.CPM al OHD care nu includ GM	$1,3 \pm 0,2$	1,8	0,6	$8,5 \pm 0,3$	12,0	8,7	$0,9 \pm 0,1$	0,9	1,3	$11,6 \pm 1,2$
IV.CU al GM	$1,8 \pm 0,1$	2,0	1,0	$8,9 \pm 0,1$	13,1	8,9	$1,1 \pm 0,1$	1,1	1,7	$11,7 \pm 0,2$
P				$p_{I+II-III} < 0,05$						

și Ca al altor organe $-19,2\pm 1,4\%$, însă diferență statistic veridică între loturi nu am depistat. T-limfocite active practic au fost depistate în mod egal la pacientele cu polineoplazii cu afectarea glandelor mamare – în $28,2\pm 1,0\%$ – $28,4\pm 1,9\%$ cazuri, la pacientele cu CPM al OHD care nu includ GM acest indice a fost cel mai mic – $25,9\pm 2,9\%$, față de pacientele cu CU al GM – $31,5\pm 0,3\%$ ($p_{I-IV} < 0,01$), ($p_{A-IV} < 0,01$) și ($p_{B-IV} < 0,05$).

Imunitatea umorală la pacientele cu polineoplazii și cancer mamar denotă indicii IgA mai mari la pacientele cu afectarea glandelor mamare – $1,6\pm 0,2$ – $1,9\pm 0,3$ mg/ml, comparativ cu cele fără implicarea acestora în proces – $1,3\pm 0,2$ mg/ml (Tab. 2).

Nivelul IgG de asemenea e mai înalt la pacientele cu implicarea în proces a glandelor mamare, decât la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, respectiv $9,6\pm 0,4$ mg/ml și $8,5\pm 0,3$ mg/ml – ($p_{I+II-III} < 0,05$).

Indicii Ig M relatează despre o scădere identică la pacientele fără afectarea glandelor mamare, față de cele care au avut implicate în proces GM – $0,9\pm 0,1$ și $1,2\pm 0,1$ mg/ml.

Cantitatea B-limfocitelor s-a dovedit a fi mai ridicată la pacientele cu procese bilaterale ale glandelor mamare – $14,6\pm 1,6\%$, îndeosebi în CPMS al GM – $16,9\pm 1,1\%$, față de CM și Ca al altor organe, CPM al OHD care nu includ GM și pacientele cu CU al GM – $11,6\pm 1,1\%$ – $11,7\pm 0,2\%$, cu toate acestea, nu am depistat semnificație statistic veridică.

Concluzii:

1. Pacientele cu CPMB al GM, îndeosebi cele cu CPMS al GM, față de cele cu CU al GM se caracterizează prin scăderea indicilor imunității celulare: a T-limf. totale ($45,4\pm 1,1$ și $48,6\pm 0,3\%$), a T-limf. teofil. rez. ($26,1\pm 0,9$ și $29,6\pm 0,3\%$) și a T-limf. act. ($27,1\pm 1,3$ și $31,5\pm 0,3\%$), iar cele cu CPM, care nu includ GM se caracterizează prin scăderea imunității umorale (a Ig G), față de cele cu afectarea GM ($8,5\pm 0,3$ și $9,3\pm 0,3\%$).

2. Imunitatea umorală la pacientele cu polineoplazii și cancer mamar denotă indicii IgA mai mari

la pacientele cu afectarea GM – $1,6\pm 0,2$ – $1,9\pm 0,3$ mg/ml, comparativ cu cele fără implicarea acestora în proces – $1,3\pm 0,2$ mg/ml. Nivelul IgG de asemenea e mai înalt la pacientele cu implicarea în proces a GM, decât la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, respectiv $9,6\pm 0,4$ mg/ml și $8,5\pm 0,3$ mg/ml – ($p_{I+II-III} < 0,05$), iar indicii Ig M relatează despre o scădere identică la pacientele fără afectarea GM, față de cele care au avut implicate în proces GM – $0,9\pm 0,1$ și $1,2\pm 0,1$ mg/ml.

Bibliografie

1. Гатаулин И., Петров С., Шамсутдинова Я. Клинико-иммуноморфологические аспекты диагностики и прогнозирования результатов лечения колоректального рака. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2013. 2. с. 282-283.
2. Грнев М., Голубева А. Рак, иммунитет, иммунореабилитация //Вестник хирургии. 2008. 1. с. 76-77.
3. Демидов С. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочных желез и способы его коррекции. Автореф. дисс.канд. мед. наук. М. 1991. с. 22.
4. Дмитриев Ю., Павлова И., Федорова Т. Иммуномониторинг онкологических больных. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2005. 2. с. 307-308.
5. Добренский М., Добреникий А. Состояние клеточного иммунитета у больных гормональными гиперплазиями и раком молочной железы и его динамика в процессе лечения//Вопр. практ. онкол./Астрах. Гос. Мед. Акад. 2009. с. 62-67.
6. Довгалоук А. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации. С.-Петербург. 2001.
7. Имянитов Е., Окулов В., Того А. Иммуно-генотерапия рака. Сборник научных работ онкологического диспансера С.-Петербурга. С.-Петерб., 2006. с. 226-234.
8. Имянитов Е., Пожарисский Н., Хансон К. Молекулярно-генетические подходы к профилактике, диагностике и лечению новообний//Казанский Мед. Журн. 4. 2000. с. 322.