

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 618.19-006-618.173

COTRUȚĂ ALEXANDRU

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CANCERULUI
GLANDEI MAMARE LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ**

14.00.14 – Oncologie și radioterapie

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

Chișinău, 2013

AUTOREFERATUL ȘTIINȚIFIC

Teza a fost elaborată în cadrul laboratorului științific „Mamologie Oncologică” al IMSP Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Conducător științific:

Godoroja Nadejda - doctor habilitat în medicină, profesor universitar.

Consultant științific:

Bulbuc Grigore - doctor habilitat în medicină.

Referenți oficiali:

Mereuță Ion - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF „N. Testemițanu”
Gudima Alexandru - doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător, IMSP Institutul Oncologic

Componența Consiliului Științific Specializat:

1. **Țîbîrnă Gheorghe**, *președinte*, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al AȘM.
2. **Munteanu Angela**, *secretar științific*, doctor în medicină, conferențiar cercetător.
3. **Cernat Victor** - doctor habilitat în medicină, profesor cercetător.
4. **Ghidirim Nicolai** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar.
5. **Stratan Valentina** – doctor în biologie, conferențiar cercetător.
6. **Jovmir Vasile** - doctor habilitat în medicină, profesor cercetător.
7. **Diaconu Cornel** – doctor în medicină, profesor universitar, Iași, România.

Susținerea va avea loc pe data de 12.07.2013, orele 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 52. 14.00.14 – 23 din cadrul IMSP Institutului Oncologic (str. N. Testemițanu 30, mun. Chișinău, MD 2025, Republica Moldova).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Institutului Oncologic din Republica Moldova (MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 30) și site-ul www.cnaa.acad.md.

Autoreferatul a fost expediat la „10” iunie 2013

Secretar științific al Consiliului Științific specializat, doctor în medicina

_____ **Munteanu Angela**

Conducător științific:

doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

_____ **Godoroja Nadejda**

Consultant științific:

doctor habilitat în medicină

_____ **Bulbuc Grigore**

Autor

_____ **Cotruță Alexandru**

© Cotruță Alexandru, 2013

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

Cancerul glandei mamare (CGM) este o problemă medicală și socială. Ponderea acestei maladii în structura morbidității, mortalității și invalidității este în creștere. Cancerul glandei mamare este una dintre cele mai frecvente tumori și devine cauza principală a mortalității femeilor în vârstă de 45 – 75 ani, în deosebi în țările dezvoltate din punct de vedere economic [14,17,20]. Reducerea morbidității și mortalității bolnavelor prin CGM în menopauză, elaborarea tacticii raționale de combatere a acestei patologii este o problemă de importanță majoră în ameliorarea asistenței medicale acordate femeilor la această vârstă. Conform datelor statistice, CGM e cea mai frecventă tumoră malignă la femei în R. Moldova, incidența acestuia fiind în a.a. 2011 - 48,2‰ față de 45,0‰ - în 2010 și 46,9‰ - în anul 2012. Incidența, precum și mortalitatea în CGM la femeile în menopauză sunt în creștere [3,11,16]. În toate țările, în care incidența în CGM e determinată prioritar din contul femeilor în vârstă peste 50 de ani, și în Republica Moldova, frecvența în CGM la această categorie rămâne la nivel înalt, constituind în a. 2012 – 76,1% din toate bolnavele de CGM luate primar la evidență. Conform datelor Cancer – Registrului, în anul 2011 în Republica Moldova au fost luate la evidență 895 de bolnave de CGM, dintre care 677 cu vârsta de 50 ani și mai mult: 50-59 de ani – 265 (29,6%), 60 și mai mulți ani – 412 (46%) de bolnave.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de studiu

În Republica Moldova CGM în structura morbidității tumorilor maligne, ocupă locul II, constituind în ultimii 5 ani 10,0% – 12,2% din toate tumorile maligne.

În pofida faptului că incidența în CGM a crescut din contul femeilor tinere, rămâne la un nivel înalt și la femeile în menopauză. S-a stabilit că în 8-10 % cazuri incidența în CGM, independent de vârstă, e determinată de prezența genelor BRCA – 1, BRCA – 2 sau de transpoziția unor gene (17-13q), însă activarea acestora depinde de acțiunea factorilor de risc. Pentru CGM e caracteristică acțiunea sumară a mai mulți factori de risc, rezultatul cărora sunt dereglările homeostazei: metabolice, hormonale, imunologice, precum și scăderea imunității tisulare locale [12,14,18].

S-a stabilit că factorii de risc pot varia în aceeași populație ca rezultat al diverselor schimbări sociale, stării ecologice, familiale etc. În acest context, studiul CGM la bolnavele în menopauză prezintă interes din punct de vedere al stabilirii tipului de dereglări: metabolice, hormonale, imunologice, etc. Corecția acestora va constitui o modalitate de profilaxie a CGM la femeile în menopauză, de asemenea, vor fi elaborate recomandări concrete cu privire la volumul tratamentului chirurgical (operații economice sau mastectomie) în funcție de particularitățile clinico-biologice ale bolnavei, de patologiile concomitente și va fi elaborată o tactică optimă de tratament. Specificul situației epidemiologice și ecologice în Republica Moldova – nivelul înalt de patologie hepatică, de boli cardiovasculare, concentrația înaltă de pesticide în sol, ponderea mare de lucrători-femei ocupate cu cultivarea tutunului, consumul excesiv de grăsimi de origine animală, obezitatea, etc. – influențează negativ asupra incidenței în CGM la femeile în menopauză [2,3].

În literatura de profil există opinii diferite referitor la rolul patologiei concomitente în CGM la femeile în menopauză. Nu pot fi elaborate măsurile de profilaxie, deoarece ele pot varia în diverse populații în funcție de ponderea factorilor de risc în populația concretă [8,9,10,13]. Pe lângă aceasta schimbarea situației sociale, ecologice din ultimele decenii în RM, deasemenea poate influența gradul de manifestare al diversilor factori de risc și, corespunzător, tipul dereglărilor metabolice, hormonale, imunologice, stabilirea cărora are o însemnătate premondială în planificarea măsurilor de profilaxie și tipului de tratament în cadrul tratamentului complex al CGM la femeile în menopauză. Se impune necesitatea realizării unui studiu

aprofundat în vederea determinării modificărilor homeostazei metabolice, hormonale la pacientele în menopauză.

Sunt diferite și opiniile cu privire la corelația dintre ReEs, RePg și tratamentul specific administrat, inclusiv tratamentul hormonal. Majoritatea savanților demonstrează, că expresia ReEs și RePg în țesutul tumoral determină o sensibilitate la tratamentul hormonal, dar până în prezent nu este complet demonstrat efectul hormonoterapiei în profilaxia cancerului.

Astfel, creșterea incidenței CGM la femeile în menopauză, existența diferitor opinii în privința aspectelor imuno-hormonale, sociale, familiale în această patologie, au reprezentat motivația realizării prezentului studiu.

Scopul studiului

Studiul ponderii factorilor prioritari de risc și estimarea particularităților clinico-biologice ale cancerului glandei mamare la femeii în menopauză.

Sarcinile lucrării

1. Studiul ponderii factorilor de risc – sociali, genetici, constituționali, ai patologiei concomitente - în riscul sumar în CGM la femeii în menopauză.
2. Analiza caracterului dereglărilor metabolice la bolnavele de CGM.
3. Determinarea dereglărilor homeostazei hormonale la bolnavele de CGM.
4. Studiul complex al statusului imunologic, la bolnavele de cancer mamar în menopauză.
5. Stabilirea nivelului markerilor tumorali – CA-15.3 și CEA - și gradul de expresie al receptorilor hormonilor steroizi - ReEs și RePg - în tumoră la pacientele cu CGM.
6. Estimarea factorilor de risc prioritari în declanșarea CGM.

Metodologia cercetării științifice a fost elaborată în baza metologiilor autorilor autohtoni, cât și din stăinătate. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor de studiu s-a utilizat protocolul metodologic cu aplicarea modelului liniar de realizare a cercetării. După constatarea problemei și defnirea concepțiilor lucrării, s-a determinat modelul de cercetare cu delimitarea eșantionului de cercetare. Ulterior, au fost colectate și analizate date, au fost sintetizate rezultatele obținute și au fost elaborate concluzii cu aplicarea recomandărilor în practică.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul complex al particularităților clinico-biologice ale bolnavelor de CGM în menopauză la etapa actuală, pe un lot reprezentativ de paciente, a permis:

- a. să stabilim caracterul și frecvența factorilor sociali, ereditari, patologiei concomitente la bolnavele de CGM în menopauză;
- b. să apreciem complex particularitățile homeostazei metabolice, hormonale, imunologice;
- c. să studiem în premieră expresia receptorilor hormonilor steroizi – ReEs și RePg - în tumoră la bolnavele de cancer mamar în menopauză, în Republica Moldova;
- d. să estimăm ponderea diferitor factori de risc în incidența CGM la bolnavele în menopauză și să selectăm factorii prioritari de risc.

Problema științifică soluționată în teză a constat în determinarea particularităților clinico-biologice ale cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză, în corelație cu statusul hormonal, imun, a nivelului markerilor CEA, CA15.3, a expresiei receptorilor Es, Pg - ce permite de-a optimiza tratamentul recomandat (chirurgical, chimio- și radioterapic), care la rândul sau amelioreaza rezultatele la distanță. Selectarea factorilor prioritari de risc în CGM în menopauză în baza acestui studiu complex, v-a permite de-a contribui la profilaxia acestei patologii oncologice, prin corecția lor.

Semnificația teoretică. Valoarea aplicativă a lucrării

Studiul constituie o contribuție semnificativă în completarea cunoștințelor despre CGM la femeile în menopauză și despre particularitățile homeostazei metabolice, hormonale, ale statutului imun la pacientele din acest grup. Prezenta lucrare se încadrează în cadrul strategic al Programului Național de Combatere al Cancerului din Republica Moldova și a strategiei de

cercetare a laboratorului științific ”Mamologie Oncologica” al Institutului Oncologic din Republica Moldova. În baza cercetărilor efectuate s-a argumentat importanța examinării complexe a pacienților cu cancer mamar în menopauză, ceea ce **permite** :

1. de a stabili tipul de dereglări - metabolice, hormonale, imunologice; corecția lor este o cale de profilaxie a cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză;
2. de a individualiza volumul tratamentului chirurgical (operații economice sau mastectomie), în funcție de particularitățile stabilite;
3. de a stabili ponderea factorilor clinico-biologici în riscul CGM în menopauză; corecția cărora v-a permite scăderea riscului acestei patologii oncologice;
4. de a contribui la evitarea indicării neîntemeiate a tratamentului cu antiestrogeni sau/și chimioterapic în tratamentul complex.

Rezultatele științifice principale înaintate pentru susținere

1. Aprecierea dereglărilor metabolice, hormonale, imunologice, provocate de patologiile concomitente și rolul lor în riscul CGM la femei în menopauză.
2. Estimarea expresiei receptorilor de Es și Pg în tumorile mamare la pacientele în menopauză cu CGM joacă un rol important în individualizarea tacticii tratamentului complex.
3. Elucidarea factorilor de risc prioritari în riscul CGM în vârsta menopauzală.

Implementarea rezultatelor științifice:

Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică cotidiană a secțiilor clinice mamologie, chimioterapie, radioterapie, al Centrului Consultativ-Diagnostic a IMSP Institutul Oncologic și introduse în Protocolul Clinic Național „Cancerul glandei mamare”. În rezultatul cercetărilor efectuate s-au pus în aplicare practică 2 inovații.

Aprobarea rezultatelor cercetării

Postulatele de bază ale tezei au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice:

- Congresul II Național de Oncologie, Chișinău, Moldova, 2005
- Ziua Oncologiei Iașene, Iași, România, 2006
- V Съезд Онкологов и Рентгенологов стран СНГ, Ташкент, Узбекистан, 2008
- Simpozion National de Oncologie dedicat memoriei Prof. Bohman I.V, Moldova, 2008
- Congresul bienal de cancer mamar, Băile Felix, Oradea, România, 2010
- Congresul IV Oncologilor din Rusia cu participare internațională, 23-25 noiembrie 2010.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința laboratorului științific ”Mamologie Oncologică” a IMSP Institutul Oncologic din 7.06.2010 (proces-verbal nr.7) și la Seminarul Științific de Profil „Oncologie și Radioterapie” din 1.03.2012 (proces-verbal nr 3).

Publicații la tema tezei. Au fost publicate în 22 lucrări științifice, inclusiv: 4 articole fără coautori, articole și teze în reviste naționale – 11 și 7 în culegeri internaționale, 2 brevete de invenție.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 123 pagini tehnoredactate și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie care include 313 de surse. Lucrarea conține 38 tabele și 9 figuri.

Cuvinte-cheie: cancer al glandei mamare, factori de risc, menopauză, homeostaza metabolică, homeostaza hormonală, imunitate celulară și umorală, ReEs, RePg, markeri CEA, CA15.3.

CONȚINUTUL LUCRĂRII

Introducerea cuprinde argumentarea actualității și structurii studiului, scopul și obiectivele cercetărilor, noutatea științifică a rezultatelor obținute, suportul metodologic și teoretico – științific, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute.

I. Analiza factorilor de risc și particularitățile clinico-biologice ale CGM la femei în menopauza la etapa contemporană

Capitolul include o sinteză de date din literatura de specialitate autohtonă și străină, care reflectă ultimele cercetări în domeniu și concepțiile moderne cu privire la problema selectării tacticii tratamentului cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză. Sunt expuși factorii de risc ai CGM la femei în menopauză - sociali, constituționali, genetici, a funcției reproductive - și rolul lor în riscul sumar în CGM la femeile în menopauză.

Sunt elucidate particularitățile și rolul patologiilor concomitente în riscul CGM la femeile de vârstă menopauzală. O atenție deosebită este acordată particularităților statutului imun, hormonal, al receptorilor de estrogen și progesteron, în scopul optimizării tacticii tratamentului complex. În privința individualizării tacticii tratamentului sunt expuse datele literaturii referitor la influența gradului de expresie al markerilor moleculari CEA, CA15.3 și al ReEs și RePg în evoluția clinică a CGM în menopauză. S-au evedențiat și s-au selectat factorii de risc decisivi în declanșarea cancerului glandei mamare în vârstă menopauzală.

II. Materialul și metodele de cercetare

Lucrarea a fost efectuată în baza unui material prospectiv de investigații complexe la 556 de paciente tratate în IMSP "Institutul Oncologic" din Republica Moldova în perioada anilor 2002–2009, a căror vârstă a fost cuprinsă între 50–96 de ani. Selectarea a fost efectuată după metoda "caz-control". Lotul de bază a constituit 355 de bolnave cu CGM (lotul I) și 201 bolnave, la care au fost depistate patologii neoproliferative ale glandelor mamare (lipogranulom, lipom) – lotul de control (lotul II).

Vârsta medie a pacientelor cu CGM a fost de $60,1 \pm 0,41$ ani, iar a lotului de control – $62,1 \pm 0,75$ ani (Tabelul 1).

Tabelul 1. Vârsta medie a pacientelor în menopauză

Loturile de paciente	N.a.	Vârsta medie (M±m) (ani)
I. CGM	355	$60,1 \pm 0,41$
II. Control	201	$62,1 \pm 0,75$

Conform criteriilor caracteristice pentru formele etiopatogenetice ale CGM, lotul de bază a fost divizat în următoarele forme: suprarenală -189 bolnave (grupul I) și involutivă – 166 bolnave (grupul II). Vârsta medie a pacientelor din grupul I a constituit $53,8 \pm 0,19$ ani, în grupul II a constituit $68,3 \pm 0,41$ ani (Tabelul 2).

Tabelul 2. Vârsta medie a pacientelor repartizate conform formelor etiopatogenetice

Grupul	Forma etiopatogenetică	Vârsta medie (M±m)
I	Suprarenală (189)	$53,8 \pm 0,19$
II	Involutivă (166)	$68,3 \pm 0,41$

Drept sursă principală de informație despre parametrii studiați la pacientele din toate loturile ne-au servit observațiile personale asupra pacientelor tratate în secțiile respective –

mamologie nr. 1, 2 chimioterapie nr. 1, 2, 3 radioterapie nr. 1, 2 fixate în fișele medicale și cartelele de ambulatoriu.

Pentru determinarea particularităților clinico-biologice ale CGM la pacientele în menopauză a fost elaborată o fișă de examinare, care include: datele de pașaport, anamneza genetică, particularitățile funcției reproductive, etc.

Fișa de examinare, elaborată la începutul studiului, a inclus:

1. anamneza (locul de trai, starea familială, reproductivă, statutul social, etc);
2. datele clinice;
3. investigații pentru depistarea caracterului procesului tumoral (USG GM, mamografia, citologice, morfopatologice);
4. investigații pentru aprecierea răspândirii procesului tumoral (USG - organelor abdominale, bazinului mic, glandei tiroide; R-fia cutiei toracice, scintigrafia scheletului osos în regim „corp integru”);
5. studiul funcțional al sistemelor cardiovascular, hepatobiliar și al maladiilor dismetabolice;
6. studiul indicilor biochimici - (glucoza, ureea, bilirubina, proteina totală, α -amilaza, AlAT, AsAT, fosfataza bazică, ionograma, coagulograma);
7. analiza generală a sângelui – Hb, Er, Ic, Leucocite, Segm., Neseqm., Euzinofile, Bazofile, Monocite, VSH;
8. studiul indicilor hormonal - Prolactina, Cortizol, FSH, LH, T₃, T₄, TSH, Es, Pg.
9. studiul statusului imunologic care a inclus:
 - a) imunitatea celulară (T-limf. spontane; T-limf. teofilin rezistente; T-limf. teofilin sensibile; T-limf. active).
 - b) imunitatea umorală (B limfocitele) și imunoglobulinele clasei A, G și M.
10. determinarea gradului de expresie al receptorilor de Estrogen (Es) și Progesteron (Pg).

2.2 Metode de investigație pentru verificarea diagnosticului la pacientele incluse în studiu

Examenul clinic - include inspecția glandelor mamare, a foselor axilare, subclaviculare și supraclaviculare. Aprecierea clinică a caracterului procesului în glanda mamară și inspecția generală a bolnavei: s-a examinat sistemul cardiovascular, hepatobiliar, al pancreasului, a glandei tiroide și consultația ginecologului.

Metodele instrumentale de diagnostic pentru determinarea caracterului procesului tumoral în glandele mamare au inclus:

Mamografia, s-a efectuat la bolnavele cu CGM și s-a executat la aparatul firmei „Siemens” „Mamomat – 3000”.

Examenul ecografic al glandelor mamare, glandei tiroide, a organelor bazinului mic și abdominale s-a efectuat în Departamentul de USG a IMSP IO la aparatul „Aloka 1200”.

Radiografia cutiei toracice - prin metoda standard, a permis vizualizarea posibilelor modificări secundare în plămâni și ganglionii limfatici mediastinali.

Scintigrafia sistemului osos, s-a efectuat în laboratoarele diagnostice radionucleide ale SCR-N1 și al Centrului Republican de Diagnosticare Medicală, după metoda standardă în regim „corp integru”.

Metoda citologică - care consta din examinarea frotiului din punctatul tumorei sau/și din ganglionii limfatici axilari, prelevat prin *biopsia aspiratorie cu ac fin* sau prin *amprente* din secrețiile mamelonare și raclaje marginale din tumorile ulcerate. Examenul citologic s-a efectuat în laboratorul citologic al IMSP Institutul Oncologic. Fixarea preparatelor s-a efectuat prin metoda Leişman, iar colorarea – prin metoda Romanovski.

Studierea morfopatologică a tumorii și ganglionilor limfatici regionali a fost efectuată în Departamentul Morfopatologic al IMSP IO.

2.3 Metode de cercetare paraclinice la pacientele incluse în studiu

Investigațiile biochimice de laborator au fost efectuate în laboratorul biochimic al IMSP IO, conform metodelor standarde și a inclus următorii indici:

- analiza generală a sângelui – Hb, Er, Ic, Leu, Segm., Nesegn., Euzinofile, Bazofile, Monocite, VSH.
- numărul de leucocite în sângele periferic a fost determinat prin metoda microscopică cu ajutorul camerei de numărat celule.
- formula leucocitară s-a calculat pentru 100 celule pe frotiurile de sânge fixate cu metanol și colorate după Giemsa.
- biochimici - (glucoza, ureea, bilirubina, proteina totală, α -amilaza, AlAT, AsAT, fosfataza bazică, ionograma, coagulograma).

Aprecierea indicilor homeostazei hormonale - Prolactinei, LH, FSH, Progesteron, Cortizolului, Estradiol, T-3, T-4, TSH și a antigenilor tumorali CEA, CA-153 - s-a efectuat prin metoda imunoenzematică (imunofermentativă) ELISA. Reactivile s-au folosit de la firma „DSL” (Diagnostic Sistem Laboratories) și „UBI” (United Biotech Inc).

Avantajele analizei imunoenzimatică sunt: sensibilitatea majoră a testului, automatizarea reacției, necesitatea unei cantități minime de substrat pentru cercetare, obținerea rezultatelor în termen scurt.

În scopul aprecierii statusului imun s-a colectat sânge venos - recoltat aseptice pentru analiza generală a sângelui, inclusiv pentru numărul de leucocite și leucograma, toate luate în considerare ulterior pentru calcularea cifrelor absolute ale indicatorilor imunității.

Pentru determinarea statusului imunologic s-au apreciat:

- imunitatea celulară (T-limf. spontane; T-limf. teofilin rezistente; T-limf. teofilin sensibile; T-limf. active) - prin metoda testelor de rozetare cu eritrocite de berbec.
- imunitatea umorală - B limfocitele - prin metoda testelor de rozetare cu eritrocite de berbec.
- cantitativ s-au determinat imunoglobulinele din clasele A, G și M - prin metoda de imunodifuzie radiară în gel (după Mancini) [119].
- indexul leucocitar al imunoreactivității. Având în vedere că leucograma include toate celulele care formează sistemul de apărare a organismului: monocite, neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite. Evaluarea statusului imun în baza leucogramei permite clinicianului să diagnosticheze și prognozeze evoluția diverselor patologii.
- Indexul leucocitar al imunoreactivității (ILI) se determină după formula 1.

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + N + S + M}, \text{ unde} \quad (1)$$

L – limfocite, CP – celule plasmatic, E – eozinofile, B – bazofile, MIE – mielocite, NT – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, M – monocite.

Determinarea gradului de expresie al receptorilor de Estrogen (Es) și Progesteron (Pg) s-a efectuat în baza reacției de peroxidare-antiperoxidază.

Rezultatele analizelor imuno-histochimice s-au apreciat prin metoda semnificativă cu folosirea următoarelor criterii:

- „0” - expresia lipsește;
- „+” - expresia slab pozitivă;
- „++” - expresia pozitivă;
- „+++” - expresia pronunțată.

2.4 Metodele de prelucrare statistică a materialului

Prelucrarea matematică a fost efectuată în secția matematică a Centrului Cardiologic la mașina de calcul tip „Pentium-5”. Datele investigațiilor au fost prelucrate prin metodele de analiză variațională, corelațională, regresională și discriminantă.

Rezultatele explorărilor au fost prelucrate statistic, utilizând metode clasice de estimare a mediei aritmetice (M) și marjei de eroare (m). Semnificația diferențelor statistice dintre valorile

medii s-a determinat prin metoda t-Student. Statistic semnificative s-au considerat diferențele când valoarea indicilor a fost $< 0,01$; $0,05$ și $0,001$.

Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-a prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul "THI²"(χ^2).

Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două loturi s-a utilizat criteriul U-Fischer.

Selectarea factorilor de risc și informativitatea parametrilor studiați pentru diagnosticul diferențial s-a efectuat folosind analiza discriminantă "pas cu pas". Analiza discriminantă (2) constă în elaborarea unui set de funcții liniare F_j ale vectorului X :

$$F_j = \sum_{i=1}^n A_{ij} * X_i + b_j \quad (2)$$

unde j - este numărul funcției discriminante (de la 1 la k),

i - numărul componentei vectorului X (de la 1 la n),

n - cifra componentelor, constituante ale vectorului X_i ,

A_{ij} - coeficientul ponderal la valorile vectorului X ;

b_j - constante libere.

III. PONDEREA FACTORILOR DE RISC ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE LA FEMEILE ÎN MENOPAUZĂ

3.1 Particularitățile factorilor de risc

În acest subcapitol se face o sinteză a diferitor opinii în privința factorilor de risc în CGM. Pentru apariția CGM în orice perioadă biologică, inclusiv în menopauză, nu există un singur factor responsabil, ci există mai mulți factori de risc.

Astfel, primele cercetări epidemiologice au arătat, că riscul CGM variază în funcție de unele dereglări hormonale: riscul crește în grupurile de femei care au avut în familie cazuri de cancer al glandei mamare în familie (bunică, mamă, soră), chiar dacă acesta a fost diagnosticat după menopauză. Femeile care au avut primul ciclu menstrual la o vârstă fragedă, până la 12 ani, respectiv cele la care menopauza s-a instalat târziu - după vârsta de 55 de ani, care au avut primul lor copil după vârsta de 30 de ani, sau cele care nu au avut copii, care au avut avorturi sunt mai frecvent supuse riscului de a avea CGM [3,4,5,11,18]. După cum am menționat anterior, până în prezent opiniile despre ponderea factorilor de risc în CGM în menopauză sunt diverse, prin ce se explică necesitatea studiului în problema, la populația concretă. Multitudinea de parametri, luați în considerare din punct de vedere epidemiologic, sunt foarte eterogeni, au o pondere extrem de diferită ca factori de risc și fac parte din domenii diverse de cercetare. Există controverse în ce privește incidența CGM la femei în menopauză în diferite țări ale lumii [12,14,17,19,20].

Din aceste considerente au fost studiați acești parametri în populația feminină din țara noastră.

3.2. Factorii sociali, funcției reproductive și ereditari în CGM în menopauză

În lotul de paciente cu CGM predominau persoanele din mediul urban - 58%, comparativ cu 42% - din localitățile rurale. În lotul de control - 36,7 % din persoane s-au dovedit a fi din mediul urban și 63,3% - din mediul rural, cu diferență statistic veridică între loturi ($p < 0,01$). (Figura 1).

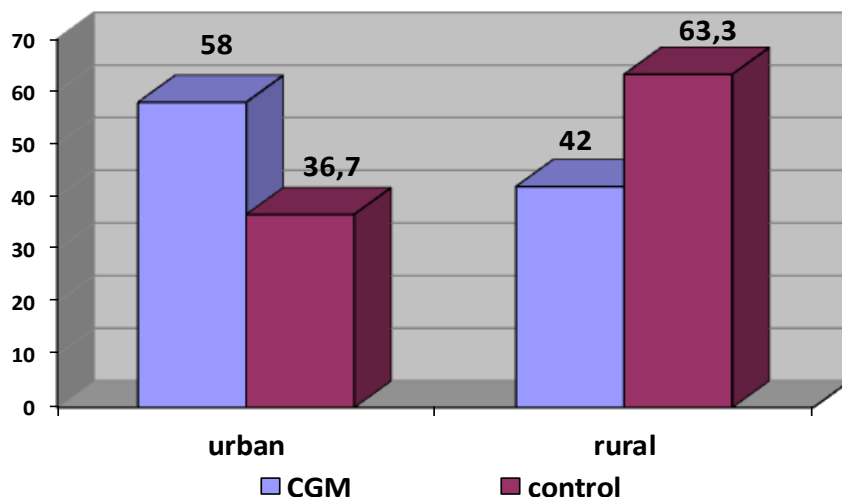


Figura 1. Repartizarea pacientelor din studiu conform locului de trai

Conform statusului social, pacientele din diverse loturi de studiu s-au repartizat în felul următor: pensionarele alcătuiau 56,1% din lotul cu CGM, muncitoarele – 15%, invalidele (determinate de alte boli somatice) – 7%, lucrătoarele în agricultură – 1,5%, intelectualele – 7%, neangajate la serviciu – 13,4%. Din lotul de control pensionarele alcătuiau 26,4%, muncitoare – 20,8%, lucrătoare în agricultură – 4%, intelectuale – 18,8%, invalide – 15,2%, neangajate – 14,7% (Tabelul 3).

Tabelul 3. Apartenența socială a pacientelor din loturile de studiu

Apartenența socială	Loturile de paciențe		P
	CGM (%)	Control (%)	
Pensionară	56,1	26,4	< 0,001
Muncitoarele	15,0	20,8	
Intelectuale	7,0	18,8	< 0,001
Invalide	7,0	15,2	< 0,001
Lucrătoare în agricultură	1,5	4,0	
Neangajate	13,4	14,7	

Există diferite opinii și în privința numărului avorturilor, care provoacă în organism dereglări hormonale, care la rândul său influențează asupra glandelor mamare.

Un factor de risc recunoscut de toți este factorul genetic. Reflectarea parțială a prezenței acestui factor de risc este posibilă și în baza studiului anamnesticalui ereditar – predispoziția ereditară pentru formațiuni maligne, inclusiv CGM. Prezența oricărui factor de risc, de asemenea, și a celui ereditar, face parte din categoria „posibil și realitate”, deoarece nu toate femeile cu un istoric ereditar agravat fac ulterior CGM. Pacientele luate în studiu au avut rude

bolnave de CGM în 13,2% și în 4% - în lotul de control. Rude cu cancer altor organe au avut 29,3% bolnave de CGM și 7,5% - din lotul de control. Diferența veridică între aceste grupuri fiind $p < 0,001$ (Tabelul 4).

Tabelul 4. Ponderea factorului ereditar la pacientele din loturile de studiu

Loturile de studiu	Antecedente ereditare			
	Cancer al glandei mamare		Cancer al altor organe	
	n.a.	%	n.a.	%
CGM (355)	47	13,2	104	29,3
Control (201)	8	4,0	15	7,5
p	< 0,001		< 0,001	

La pacientele cu CGM frecvența antecedentelor ereditare de cancer mamar în anamnezic la rudele de linia I-II este de 3,3 ori mai mare, decât la pacientele din lotul de control și la pacientele cu antecedente ereditare de cancer al altor organe - de 3,9 ori mai mare, decât la pacientele din lotul de control ($p < 0,001$). Între formele etiopatogenetice ale CGM s-a stabilit următoarele raporturi: în forma suprarenală bolnavele de CGM au relatat rude bolnave de cancer mamar în 9,5% și cu cancer al altor organe - în 27% din cazuri, comparativ cu persoanele din lotul de control, respectiv 6,2% și 1,9%. Forma involutivă de CGM s-a înregistrat la rude bolnave de cancer mamar în 17,5% și în 32% - cu cancer al altor organe, în lotul de control, respectiv, 1,9% și 7,6%. S-a constatat diferență veridică: $p < 0,001$ (Tabelul 5).

Tabelul 5. Ponderea factorului ereditar la pacientele cu CGM în diferite forme etiopatogenetice

Formele etiopatogenetice	Grupurile de studiu	Antecedente ereditare			
		Cancer al glandei mamare		Cancer al altor organe	
		n.a.	%	n.a.	%
Suprarenală(285)	1. CGM (189)	18	9,5	51	27,0
	2. Control (96)	6	6,2	7	7,3
Involutivă(271)	3. CGM (166)	29	17,5	53	32,0
	4. Control(105)	2	1,9	8	7,6
p		$P_{3-4} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,347$		$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	

Analiza comparativă a relevat că în familiile cu cancer mamar și cancer al altor organe probabilitatea riscului CGM este major. Datele proprii și datele autorilor din străinătate confirmă, că factorul genetic în aceste familii joacă un rol vadit în apariția neoformațiilor.

3.3. Rolul patologiilor concomitente în riscul CGM în menopauză

Starea clinico-biologică a bolnavelor de CGM în menopauză diferențiază de starea bolnavelor de alte vârste, fenomen explicat, în primul rând, prin frecvența patologiilor concomitente.

La bolnavele din ambele loturi de studiu predomina patologia sistemului hepatobiliar – 39%, patologia sistemului cardiovascular – 37%, patologia glandei tiroide – 13% și fără patologie – 11% (Figura 2).

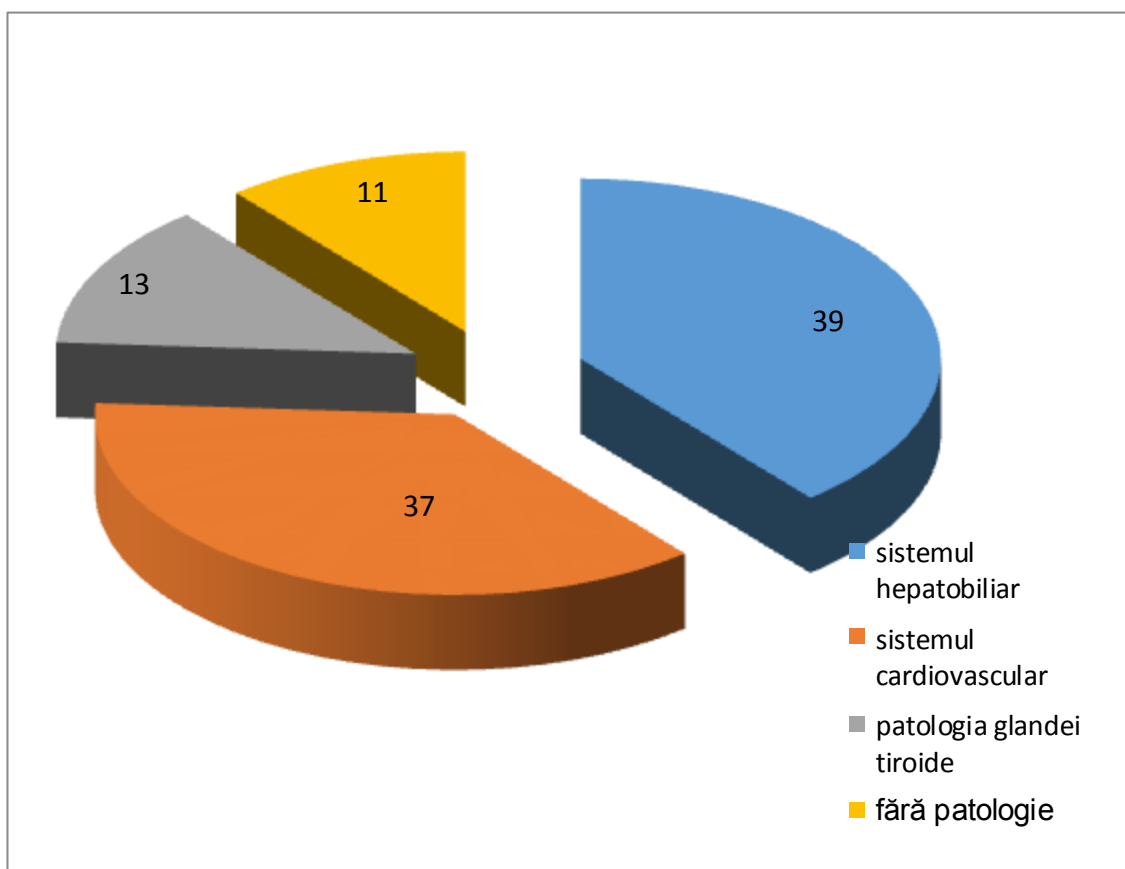


Figura 2. Patologia concomitentă la pacientele din lotul de studiu

La bolnavele de CGM patologia sistemului hepatobiliar predomina în 91,3%, patologia sistemului cardiovascular în 78%, patologia glandei tiroide – 36,1% și fără patologie – 8,4%. Din grupul de comparație patologia sistemului hepatobiliar - a alcătuit 34,8%, sistemul cardiovascular – 51,7%, patologia glandei tiroide – 1% și fără patologie 40,3%. Diferența statistică între grupuri este veridică $p < 0,001$ (Tabelul 6).

Tabelul 6. Patologia concomitentă la pacientele din lotul de studiu

Loturile de paciente	Patologia concomitentă (%)			
	sistemul hepatobiliar	sistemul cardiovascular	glanda tiroidă	fără patologie
CGM (355)	91,3	78,0	36,1	8,4
Control (201)	34,8	51,7	1,0	40,3
p	<0,001			

Astfel, se poate constata că patologia sistemului hepatobiliar poate avea un rol deosebit în riscul de apariție a CGM având în vedere rolul acestuia – în metabolismul și epurația hormonilor, inclusiv Pl, Es și a altor hormoni.

Patologia sistemului hepatobiliar predomina la pacientele cu CGM din grupul cu forma etiopatogenetică suprarenală 89,4% și la pacientele din grupul cu forma etiopatogenetică involutivă - 93,4%, din lotul de control –în 26% și 42,9% (Figura 3).

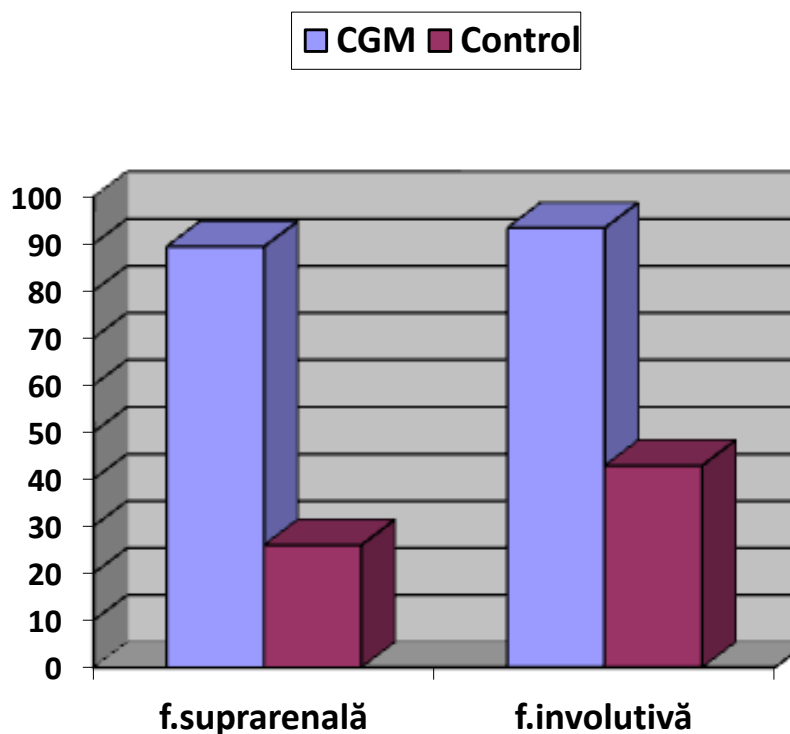


Figura 3. Patologia sistemului hepatobiliar în diferite forme etiopatogenetice

La pacientele cu CGM în menopauză asociate cu patologia sistemului hepatobiliar, sunt caracteristice devieri în indicii metabolici – scăderea proteinei totale, albuminei și mărirea nivelului bilirubinei, α – amilazei, fosfatazei bazice, AIAT, etc. Pentru a stabili aceste dereglări, am studiat caracterul dinamicii acestor indici în grupurile de vârstă.

Studiul indicilor metabolici la pacientele cu CGM ne-a permis să stabilim că bilirubina totală și directă nu au deviat și sunt practic egale, s-a stabilit creșterea bilirubinei indirecte comparativ cu bolnavele din lotul de control, respective, $10,7 \pm 0,4$ și $7,6 \pm 0,3$ cu diferență statistic veridică $p < 0,001$. Proteina totală a deviat la pacientele cu cancer mamar și de control - $74 \pm 0,6$ g/l și $70,7 \pm 1,5$ g/l.

Nivelul albuminei a fost scăzut la pacientele cu CGM, respective, $42 \pm 0,9$ g/l și $44 \pm 12,9$ g/l, între formele etiopatogenetice era mai jos la grupa suprarenală - $41 \pm 1,03$ g/l, decât la grupa involutivă - $43 \pm 1,5$ g/l (Tabelul 7).

Indicele AIAT a variat în toate loturile și grupurile: mai înalt l-au avut pacientele cu CGM - $39 \pm 2,2$ U/l, ceea ce e de 1,6 ori mai mult, decât la pacientele din lotul de comparație - $23,8 \pm 3,2$ U/l.

Tabelul 7. Indicii metabolici ai sistemului hepatobiliar la pacientele din lotul de studiu

Indicii metabolici	Loturile de bolnave (M±m)		p
	CGM	Control	
Bilirubina tot. (mmol/l)	14,8±0,5	14±2,4	
Bilirubina dir. (mmol/l)	5,3±0,2	5,1±0,5	
Bilirubina ind. (mmol/l)	10,7±0,4	7,6±0,3	<0,001
Prot. tot. (g/l.)	74±0,6	70,7±1,5	<0,05
Albumina (g/l)	42±0,9	44±12,9	
AlAT (U/l)	39 ±2,2	23,8±3,2	<0,001
Fosfataza bazică	167,1±6,8	126,1±46	
α-amilaza (U/l)	64,3±2,1	39,9±3,9	<0,001

Patologia sistemului cardiovascular s-a depistat la 71,4% de bolnave de CGM în formă suprarenală, manifestându-se prin următoarele patologii: boală hipertonică – în 22,2%, boală ischemică – în 41,3%, stenocardie – în 5,8%, cardioscleroză – în 8%, miocardiodistrofie dishormonală – în 54,5% de cazuri. În forma involutivă patologia sistemului cardiovascular s-a manifestat la 85,5% (Figura 4).

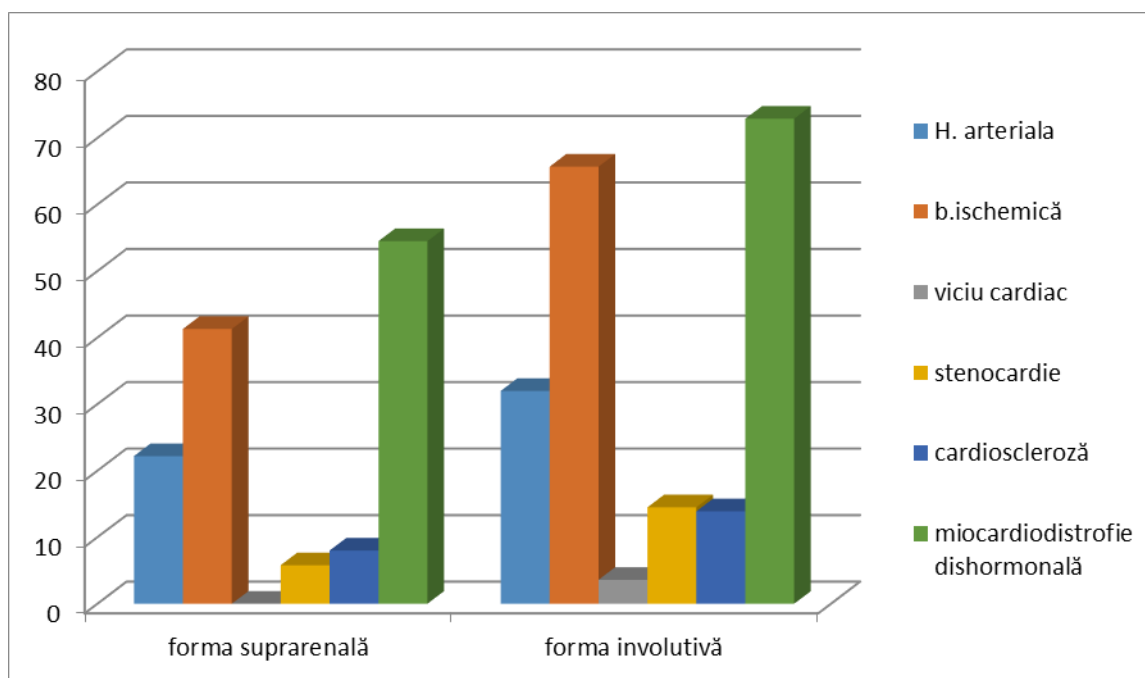


Figura 4. Frecvența patologiei sistemului cardiovascular în lotul de studiu în diferite forme etiopatogenetice

3.4 Dereglările hemodinamice la pacientele cu CGM în menopauză

La bolnavele de CGM în menopauză sunt caracteristice devieri în indicii hemogramei, coagulogramei, etc. Indicele hemoglobinei, eritrocitele practic sunt egale în ambele loturi de

studiu – 124,4g/l și 4,2, respective, - 123,4g/l și 4,3. Sunt scăzuți indicii de culoare, leucocitele 0,87‰ și 5,1, comparativ cu lotul de control 1,0 ‰ și 6,8. Între loturi s-a stabilit diferență veridică $p < 0,001$ (Tabelul 8).

Tabelul 8. Indicii hemogramei la pacientele din lotul de studiu

Indicii hemogramei	Loturile de bolnave		p
	CGM (355)	Control (201)	
	M±m	M±m	
Hemoglobina (g/l)	124,4±0,9	123,4±0,6	
Eritrocite ($10^{12}/l$)	4,2±0,01	4,3±0,03	
Ind. de culoare (‰)	0,87±0,007	1,0±0,003	
Leucocitele ($10^9/l$)	5,1±0,1	6,8 ±0,1	<0,001
Neutrof. neseg. (‰- $10^9/l$)	2,3±0,1	2,4±0,2	
Neutrof. segm. (‰- $10^9/l$)	60,7±0,5	57,1±1,1	
Eozinofile (‰- $10^9/l$)	2,9±0,1	1,8±0,1	<0,001
Limfocite (‰- $10^9/l$)	28,8±0,5	28,7±0,4	
Monocite (‰- $10^9/l$)	6,2±0,2	3,8±0,2	<0,001
VSH (mm/oră)	14±0,7	10,3±0,5	

De asemenea, se remarcă o creștere a valorilor eozinofilelor, monocitelor și VSH la bolnavele cu CGM - 2,9, 6,2 și 14mm/oră, respectiv. De aceea în cadrul tratamentului complex al CGM și în cadrul tratamentului patologiei concomitente trebuie luate în considerare și valorile indicatorilor metabolici.

IV. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE, HOMEOSTAZEI HORMONALE ȘI STATUSULUI IMUN LA BOLNAVELE DE CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

4.1 Particularitățile homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză

Studiul homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză a evidențiat dereglări ale funcției adenohipofizei. Dereglările funcționale ale sistemului adenohipofizar duc la dereglări ale nivelului nu numai al unui singur hormon, dar frecvent și a nivelului altor hormoni produși de lobul anterior al hipofizei (Tabelul 10).

Tabelul 10. Indicii homeostazei hormonale la pacientele din lotul de studiu în funcție de patologia concomitentă

Grupe de bolnave	Pl (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
CGM (143)	3,5-75,2	14,7±1,1	1,1-203	45,4±2,8	1,5-108	38±1,9
CGM+patologia sist. 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+patologia glandei tiroide (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
CGM+patologia sist. cardiovascular (115)	0,7-53,2	13,8±1,2	2,6-203	43,6±2,9	4,2-108	38,3±2,1
Control (53)	1,8-47,1	12,7±1,1	1,2-347	47,1±7,5	1,0-266	43,4±6,2

Creșterea nivelului estrogenic la o parte din bolnave în concordanță cu reducerea FSH confirmă, că hiperestrogenemia în menopauză se poate explica prin aromatizarea testosteronului. În toate grupurile nivelul de Es este mai înalt, comparativ cu norma stabilită pentru această vârstă, iar în lotul de paciente cu CGM, asociat cu patologie concomitentă (a sistemului hepatobiliar și patologie a glandei tiroide), depășește nivelul înregistrat la pacientele cu CGM și persoanele fără cancer al glandei mamare (Tabelul 11). Astfel, se poate conchide, că riscul de CGM în menopauză este determinat, în mare parte, de hiperestrogenemia tisulară (în țesutul glandular mamar) inductată de hiperprolactenemie, care contribuie la creșterea gradului de expresie a receptorilor Es și Pg în țesutul glandular mamar și de patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide.

Tabelul 11. Nivelul Estrogenului și Progesteronului la pacientele din lotul de studiu

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
CGM(126)	0,8-191,7	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
Control (53)	1,2-81,4	31,1±2,6	0,1-72	3,8±1,6

Ponderea specifică a Es în lotul bolnavelor de CGM variază de la 0,8 până la 191,7, fenomen ce atestă, că fondul estrogenic în CGM în menopauză este variat și, ținând cont de complicațiile severe ale tratamentului cu antiestrogene, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazuri de hiperestrogenemie.

În forma etiopatogenetică suprarenală indicii medii ai Es sunt mai majorați decât la forma involutivă, respectiv 30,7±4,0 și 27,8±3,65pg/ml, însă valorile maxime în variația ponderii specifice a Es în ambele forme, respective, 191,7 și 141,7 pg/ml – confirmă faptul că în ambele forme pentru o parte din bolnave e caracteristică hiperestrogenemia. Pentru forma involutivă, comparativ cu cea suprarenală, este specifică majorarea nivelului Pg - corespunzător 1,2±0,28 și 0,81±0,07 ng/ml.

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogenetice al CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor către anumite forme etiopatogenetice după criteriului de vârstă – de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală; 60 de ani și mai mult – forma involutivă – nu corespunde statusului hormonal. În ambele grupuri de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, micșorarea nivelului LH, hiperestrogenemia și creșterea nivelului de cortizol.

De aceea, repartizarea bolnavelor de CGM în menopauză la una din formele etiopatogenetice, precum și tactica determinării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM, urmează a fi realizată în baza valorilor homeostazei hormonale.

4.2 Caracteristica statusului imun celular și umoral

Studiul particularităților statutului imun a relevat, că numărul absolut de leucocite în plasmă la bolnavele de CGM este semnificativ mai redus, decât la pacientele din lotul de control, respectiv, 5,9±0,3 și 6,7±0,15 (Tabelul 12). Eozinofilele erau în creștere în lotul de paciente cu CGM, cu decalaje certe, în comparație cu lotul de control (p<0,05).

Tabelul 12. Indicii formulei leucocitare la pacientele din lotul de studiu

Indicii formulei leucocitare	Loturile de studiu		p
	CGM (n=47)	Control (n=167)	
	M±m	M±m	
Leucocitele (10 ⁹ /l)	5,9±0,3	6,7±0,15	p<0,05
Neutrof.neseg.(%-10 ⁹ /l)	2,3±0,3	2,4±0,2	
Neutrof. segm. (%-10 ⁹ /l)	57,3±1,2	57,1±1,1	
Eozinofile (%-10 ⁹ /l)	2,6±0,3	1,8±0,1	p<0,05
Limfocite (%-10 ⁹ /l)	31,7±1,7	28,7±0,4	
Monocite (%-10 ⁹ /l)	6,4±0,5	3,8±0,2	p<0,001
ILI	0,44±0,01	0,57±0,03	p<0,001

Distribuția numerică a limfocitelor a fost mai mare în lotul bolnavelor de CGM (31,7±1,7). Conținutul de monocite era ridicat la bolnavele de CGM (6,4±0,5), comparativ cu lotul de control (3,8±0,2), diferențele fiind veridice. Modificările constatate atestă o stare de imunoreactivitate redusă la pacientele cu CGM, comparativ cu lotul de control.

Aceste observații sunt confirmate și de nivelul indexului leucocitar al imunoreactivității, care în lotul bolnavelor de CGM a fost inferior nivelului înregistrat în lotul de control. Aceste diferențe erau de cote semnificative (p<0,001).

Se știe, că reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv și antitumorală, este asigurată de o cascadă de interacțiuni a factorilor umorali și celulari. Implicațiile substanțiale ale imunității în degajarea și dezvoltarea cancerului mamar sunt cunoscute, însă sunt insuficient studiate particularitățile dezechilibrelor imune în cancerul mamar la femeile în perioada de menopauză în spațiul țării noastre.

Analiza datelor primite a demonstrat, că la bolnavele de CGM, în menopauză s-a constatat o imunodeficiență T – exprimată. Concentrația T-limf. totale, T-TFR și T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM comparativ cu cele din lotul de control, respective, 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică (p < 0,01) (Tabelul 13).

Tabelul 13. Indicii imunității celulare la pacientele din lotul de studiu

Indicii imunității celulare (%)	Loturile de studiu		P
	CGM	Control	
T limfocite, total	47,4	50,9	< 0,001
T limfocite active	29,8	30,4	
T-TFR	29,3	30,8	< 0,05
T-TFS	18,2	20,1	< 0,01

Valorile de limfocite T-active erau scăzute la bolnavele de CGM față de lotul de comparație, dar fără semnificație statistică veridică. Deoarece, în ambele forme patogenice caracteristice pentru menopauză - suprarenală și involutivă – imunocorecția este necesară, noi am studiat statutul imun în aceste două forme pentru a optimiza tratamentul specific.

Analiza datelor primite a evidențiat că, pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova, forma etiopatogenică involutivă e caracteristică micșorarea veridică ($p < 0,001$) a nivelului T-limf. totale, T-limf. active, T-TFR, T-TFS, comparativ cu forma suprarenală, respective, 44,6%, 28,1%, 27,8%, 16,8% și 49,6%, 31,1%, 30,5%, 19,2.

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

Indicii imunității umorale între loturile de studiu sunt modificate nesemnificativ, însă valorile minimale în variația ponderii specifice a IgG (0,3g/l), arată că persistă o imunosupresie vădită în lotul de bolnave cu CGM în această grupă de vârstă (Tabelul 14).

Tabelul 14. Indicii imunității celulare la pacientele din lotul de studiu

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

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 forma etiopatogenică involutivă.

În scopul elaborării unor măsuri profilactice pentru ameliorarea indicilor imunității este necesară continuarea cercetării particularităților sistemului imun la bolnavele de CGM în menopauză și corelația acestora.

4.3 Formele morfologice și extinderea procesului tumoral

În funcție de clasificarea morfologică s-au evidențiat următoarele forme de cancer mamar: în 57,2% din cazuri - ductal, în 14,4% - lobular și alte forme – în 28,4% din cazuri (dintre care 7% - solid, 7,3% - schiros, 0,3% - papilar, 0,6% - medular, 0,6% comedo-carcinom, 1,1% - nediferențiat, 0,6% - B. Padjet, 5,4% - cel.distrofice, 3% - mucinos, 2,5% - celule canceroase lipsesc) (Figura.5).

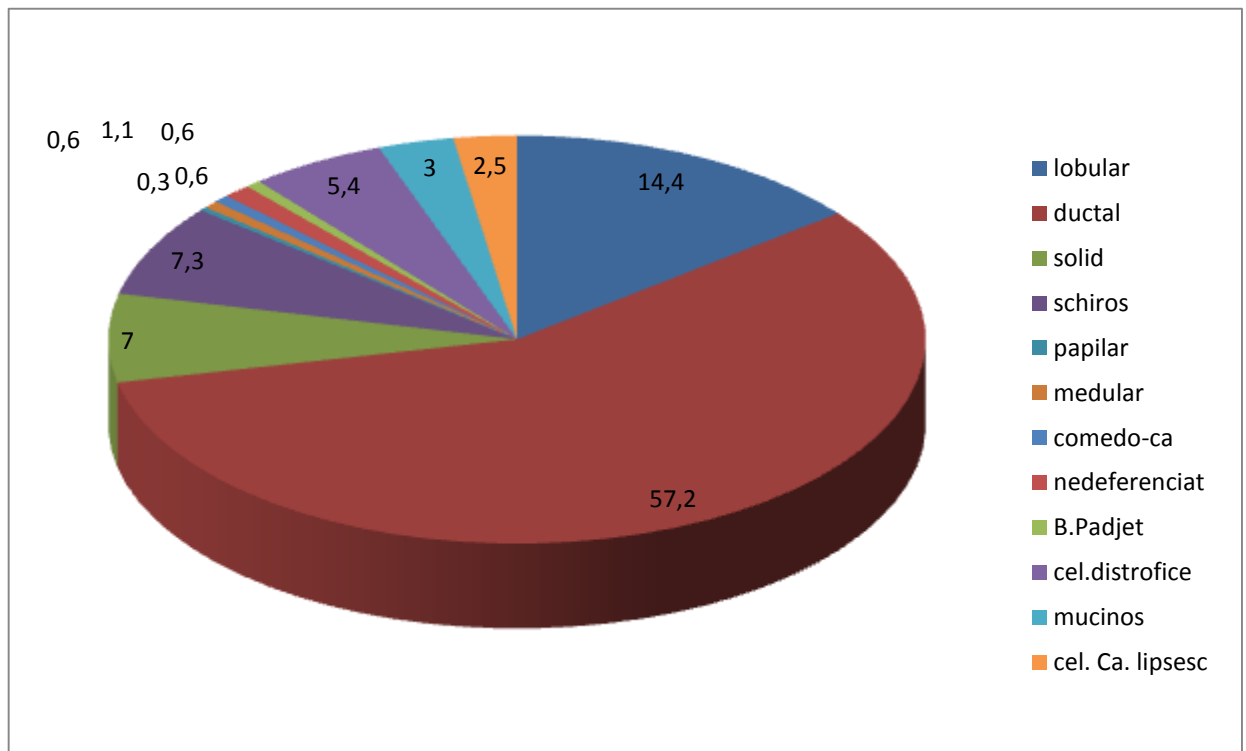


Figura 5. Formele morfologice ale CM

Conform extinderii procesului tumoral, la 237 bolnave a fost stabilit stadiul II (dintre care st.IIa -103 bolnave, stadiul IIb - 134), la 88 bolnave - stadiul III (38 –stadiul IIIa, 50 – stadiul IIIb) (Figura 6).

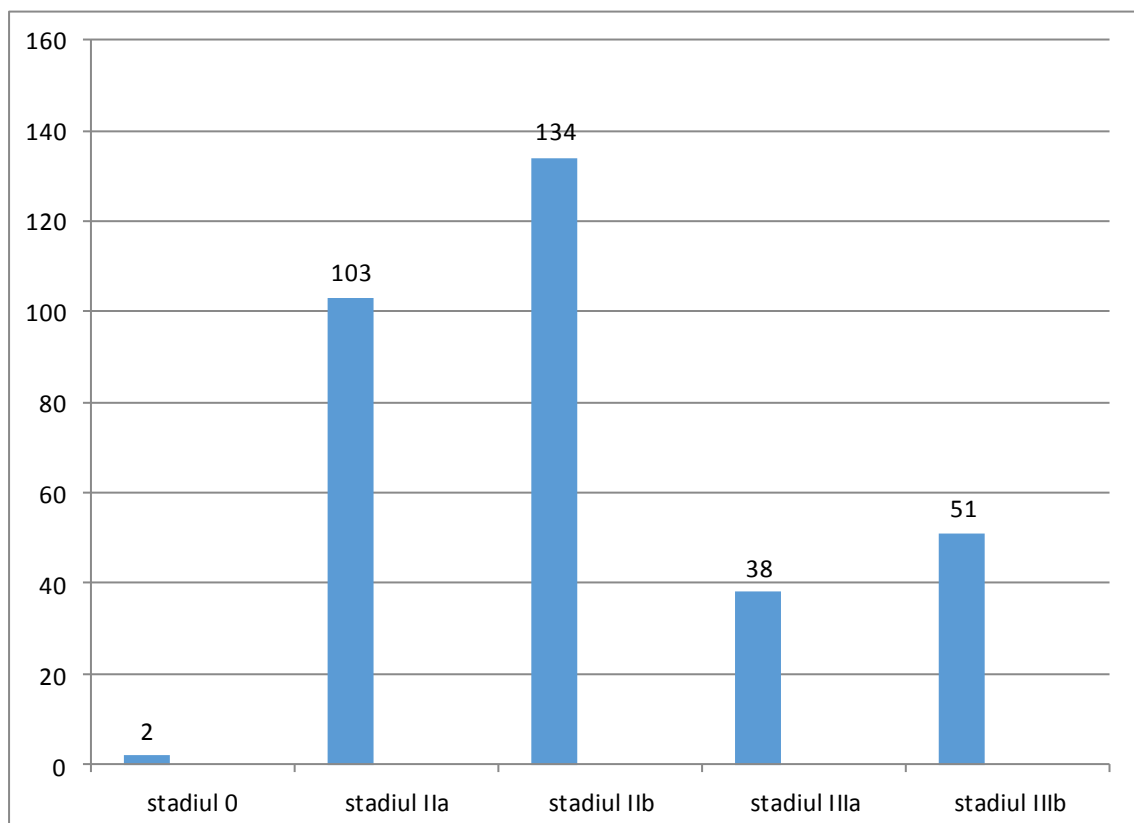


Figura 6. Extinderea procesului tumoral la bolnavele cu CGM.

Datele proprii, precum și datele din literatura de specialitate, confirmă prevalarea formei morfologice ductale în cancerul invaziv al glandei mamare.

4.4 Studiul markerilor tumorali CEA și CA-15.3 la pacientele cu CGM

Markerii tumorali serici, cu importanță pentru aprecierea evoluției CGM, folosiți în lotul de studiu au fost CEA (antigenul carcinoembrionar) și CA15.3.

Nivelul de antigen CA 15.3 s-a dovedit a fi majorat la fel în toate loturile de bolnave, dar veridic a fost majorat la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia sistemului cardiac $25,3 \pm 1,5$, $25,5 \pm 1,6$ UI/ml, față de lotul de comparație $1,9 \pm 0,3$ UI/ml (Tabelul 15).

Tabelul 15. Markerii tumorali CEA și CA-15.3 la bolnavele lotului de studiu în menopauză asociat cu patologii concomitente

Grupurile de studiu	Valoarea indicelor			
	CEA (ng/ml)		CA-15. 3 (UI/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
a. CGM (113)	0-9,9	2,6±0,2	0,6-91,2	23,5±0,2
b. CGM + sistemul hepatobiliar (87)	0,1-9,9	2,8±0,3	4,3-91,2	25,3±1,5
c. CGM+glanda tiroidă (7)	1,3-4,3	3,1±0,4	7-31,7	14,7±3,1
d. CGM+patologia cardiacă (79)	0,1-9,9	2,8±0,3	4,3-91,2	25,5±1,6
e. Control (51)	0-10	1,9±0,3	2,1-92,7	17,2±1,8
P	$b-e < 0,05$ $c-e < 0,05$ $d-e < 0,05$		$a-e < 0,01$ $b-e < 0,01$ $d-e < 0,01$	

Analiza datelor înregistrate atestă, că pentru bolnavele de CGM în menopauză în forma etiopatogenică involutivă din populația Republicii Moldova este caracteristică creșterea concludentă a nivelului de marker tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv, $27,5 \pm 2,3$ și $20,4 \pm 1,3$ UI/ml ($p < 0,01$).

4.5 Expresia receptorilor Es și Pg în tumorile maligne la bolnavele cu CGM

Studiul indicilor receptorilor umorali a evidențiat că la 37,5% de bolnave, ReEs și RePg erau negativi, ce vorbește de o rată înaltă a tumorilor care nu conțin receptori de estrogen și progesteron (Tabelul 16).

Tabelul 16. Tipurile de expresie al ReEs și RePg la bolnavele de CGM

Nr	Tipurile de expresie	Nr.	%
1.	ReEs- RePg-	24	37,5
2.	ReEs+ RePg-	13	20,3
3.	ReEs- RePg+	7	10,9
4.	ReEs+ RePg+	20	31,3
	Total	64	100

Prezența ReEs s-a depistat la 51,6% bolnave de CGM, iar prezența RePg - la 42,2% bolnave. Conform datelor unor autori, lipsa ReEs în tumoră este în limitele de 20%, iar lipsa RePg se întâlnește în 35% [13,15,16,19]. Analiza expresiei ReEs în diferite forme etiopatogenetice a stabilit, că în forma suprarenală, ReEs negativi se întâlnește în 47,2% iar prezența - în 52,8%, comparativ cu forma involutivă, respective, 50% și 50%. Studiul RePg negativi a evidențiat în 58,3% - forma suprarenală și în 57,2% - involutivă, iar prezența în 41,7% și 42,8%, respectiv.

Ținând cont de acțiunea nocivă a preparatelor antiestrogenice asupra organismului (sistemul cardiovascular, proprietățile reologice a sângelui), indicarea neargumentată a tratamentului antiestrogenic înrăutățește și mai mult starea bolnavelor de CGM în perioada menopauzală. De aceea, stabilirea expresiei ReEs și RePg este obligatorie în tratamentul hormonal. Studiul efectuat a stabilit o frecvență înaltă a tumorilor ReEs și RePg negative, reprezentând o particularitate a pacientelor cu CGM în menopauză din Republica Moldova. ReEs și RePg negativi în tumoră, sunt prezenți practic la fiecare a doua pacientă, ce limitează posibilitatea tratamentului cu antiestrogeni și progestine.

Deci, determinarea ReEs și RePg la pacientele cu CGM în perioada menopauzală, ar contribui la scăderea costului sumar al tratamentului hormonal. Important este și necesitatea determinării expresiei ReEs și RePg la pacientele în postmenopauză, în scopul precizării conduitei primordiale în tratamentul complex.

4.6 Factorii de risc prioritari în declanșarea CGM la femeile în menopauză

Investigațiile efectuate și expuse în capitolele precedente au permis, din factorii clinico-biologici și anamnestici, selectarea factorilor prioritari de risc în CGM în menopauză.

Analizei discriminante au fost supuși factorii, indicii cărora au avut cele mai mari diferențe veridice la compararea lotului CGM cu lotul de control.

Analiza discriminantă ”pas cu pas” a permis selecta din indicii clinico-anamnestici studiați, indicii cu cea mai mare valoare matematică, care și prezintă factorii de risc prioritari: patologia sistemului hepato-biliar, avorturile, patologia glandei tiroide, vârsta la primul ciclu menstrual.

Precizia clasificării bolnavelor de CGM conform acestor factori de risc au fost în 98,71% și în lotul de control 90,91 % (Tabelul 9).

Tabelul 9. Ponderea factorilor de risc clinico-anamnestici

Nr.	Nr.din anchetă	Factorii	Coeficientul F	Partial R
1	47-50	Pat. sistemului hepatobiliar	1417,154	0,8029
2	13	Avorturile	4,291	0,0122
3	54-57	Pat. gl. tiroide	4,183	0,0119
4	7	Prima menarhe	2,355	0,0068

Prelucrarea matematică a indicilor metabolici a evidențiat următorii indici preoritari: limfocitele, leucocitele, bilirubina indirectă eritrocitele, euzinofilele, indicele protrombinic - precizia clasificării bolnavelor de CGM conform acestor factori de risc au fost în 75,80 % și în lotul de control 76,92 %.

Prelucrarea matematică, a datelor ce țin de imunologie, a evidențiat trei indici prioritari: T- limf., T limf. act., imunoglobulina M - Precizia clasificării bolnavelor de CGM conform acestor factori de risc au fost în 98,6% și în lotul de control 90,48%.

Ținând cont că majoritatea factorilor de risc pentru CGM în menopauză sunt manifestați deja cu asocierea patologiilor concomitente și disbalansul hormonal, se concludă că, în CGM în menopauză cancerogeneza își are unele particularități.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii:

1. Pacientele cu CGM în perioada menopauzală se caracterizează prin frecvența înaltă a factorului ereditar. Au avut antecedente de CGM de 3,3 ori mai frecvent - 13,2% - și de cancer al altor organe – de 3,9 mai frecvent - 29,3%, decât pacientele din lotul de control 4% și 7,5 %, respectiv ($p < 0,001$).
2. Frecvența patologiei sistemului hepatobiliar la pacientele cu CGM în menopauza este veridic mai înaltă, decât în grupul de control (corespunzător 91,3 % și 34,8 %, $p < 0,001$); citoliza activă – ridicarea nivelului ALAT de 1,6 ori, de asemenea a fost stabilită mai frecvent la pacientele cu CGM, decât în lotul de control (corespunzător $39 \pm 2,2 \text{ u/l}$ și $23,8 \pm 3,2 \text{ u/l}$) ($p < 0,001$).
3. Principalul tip de dereglări hormonale la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia, hiperestrogenemia și dereglările funcționale ale glandei tiroide (la bolnavele cu forma involutivă acestea din urmă se manifestă preponderent prin hipotireoză), contribuind la realizarea riscului sumar în CGM.
4. La bolnavele de CGM în menopauză, imunosupresia celulară e mai pronunțată decât la bolnavele fără patologia oncologică a glandei mamare, indicii valorilor T- limf.total, T.limf. active, T-TFR, T-TFS – constituind 47,4%, 29,8%, 29,3%, 18,2% și, respectiv, 50,9%, 30,4%, 30,8%, 20,1% ($p < 0,001$).
5. Frecvență înaltă de tumori ReEs și RePg negative - 48,4% și 57,8%, respectiv, reprezentând o particularitate a pacientelor cu CGM în menopauză din Republica Moldova, ceea ce impune necesitatea administrării antiestrogenilor nu în funcție de vârstă, ci numai după determinarea gradului de expresie al acestora.
6. Prin analiza discriminantă a factorilor cu diferență veridică a frecvenței, în lotul CGM și de control au fost selectați factorii prioritari de risc în CGM în menopauză: patologia sistemului hepatobiliar, avorturile, patologia glandei tiroide, vârsta menarhei.
7. Rezultatul soluționării problemei științifice preconizate în teză, a constatat în determinarea particularităților clinico-biologice ale cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză în corelație cu statusul hormonal, imun, al nivelului markerilor CEA, CA15.3, expresia receptorilor Es, Pg, ce permite de a optimiza tratamentul recomandat (chirurgical, chimio- și radioterapic), care, la rândul său, va ameliora rezultatele la distanță.

Recomandări practice:

1. Persoanele cu dereglări metabolice, hormonale, imunologice fac parte din grupul de risc pentru cancerul mamar și corecția acestor dereglări este o modalitate de profilaxie atât al cancerului glandei mamare la femeile în menopauză.
2. În baza particularităților clinico-biologice ale CGM la aceste bolnave permite individualizarea pentru volumului intervenției chirurgicale - operații economice sau mastectomii.
3. Determinarea ReEs și RePg la pacientele cu CGM în perioada menopauzală, contribuie la evitarea indicării neîntemeiate a tratamentului cu antiestrogeni sau/și chimioterapic, ceea ce conduce la reducerea costului sumar al tratamentului hormonal.
4. Tratamentul oportun al patologiilor concomitente, normalizarea indicilor metabolici, hormonal, imunologici la pacientele cu CGM în menopauza, contribuie la majorarea posibilității aplicării volumului adecvat de tratament specific al cancerului respectiv, și, mai mult decât atât, este o modalitate de profilaxie a cancerului primar-multiplu metahron al GM.

BIBLIOGRAFIE

1. Cotruta A. Particularitățile markerilor tumorali CEA și CA15.3 la bolnavele de cancer glandei mamare în menopauză. Congresul III National de Oncologie, Chisinau 2010, p. 258-260
2. Cotruta A. Particularitățile statusului imun la bolnavele cu cancer glandei mamare în menopauza. *Arta medica*, Nr. 3, 2009, p.18-19
3. Godoroja N. Cancerul glandei mamare in Republica Moldova. I Congres National de Oncologie, Chisinau 2000, p. 95-98
4. Godoroja N. Argumentarea programului de combatere a cancerului glandei mamare în Republica Moldova. Simpozion național „Diagnosticul, tratamentul și profilaxia afecțiunilor precanceroase și a cancerului organelor reproductive la femei”. Chișinău, 1999, p. 109 – 113
5. Iosub A., Cinca S., Enculescu C. Metode noi de diagnostic in cancer: Genetice, moleculare, imagistice. Conferinta Nationala de Oncologie, Volum de rezumate, Bucuresti 2001, p. 7.158
6. Pelinescu-Onciul, D. Menopauza. Ghid terapeutic. București, Ed. „Diasfera”, 2001, p.76
7. Sofroni L. Aspecte etiopatogenetice ale cancerului primar – multiplu al organelor hormonodependente la femei // *Teza*, 2007, p.144-146
8. Заридзе, ДГ. Канцерогенез. Медицина, 2005
9. Иванов В. М., Погодина Е. М., Высоцкая И. В. и др. РМЖ у больных пожилого и старческого возраста. *Маммология*. 2006, №1, с. 15-22
10. Кирсанов В., Хайленко В. Необходимость комплексного обследования щитовидной железы при первичном обследовании больных раком молочной железы. *Материалы VI Всероссийского съезда онкологов*. Ростов-на-Дону. 2005. 2. с. 331-332
11. Софрони, МФ., Чернат, ВФ, Цыбырнэ,ГА, Габуния,МК. Злокачественные новообразования в Республике Молдова. V- съезд онкологов и радиологов СНГ. *Материалы съезда*. Ташкент, 2008,14-16 мая, с. 30
12. 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
13. Эдишерашвили ИО., Кипиани ЛГ. Онкомаркеры в диагностике рака молочной железы // *Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ*, Ташкент, 2008, с. 66
14. Aapro M., balducci I., piccart m. Breast cancer in the elderly. *Phillips Group Oncology Communication Co.Box 4024. Philadelphia, PA.* – 2002, p. 22
15. Cuzick, J. Epidemiology of breast cancer-selected highlights. *Breast*. December 2003, vol. 12, no. 6, p. 405-411
16. Finek J., Holubec L.jr, Topolcan O., et al. The importance of pronostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res*. 2007; 27 (4A):1893-6
17. Hillen H. F., Hupperets P. S. Breast cancer in patients, 70 years or older // *Ned. Tijdschr.Geneeskd*. 2000, Vol. 144, N23, p. 1099-1104
18. James CR, Quinn JE, Mullan PB, et al. BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer// *Oncologist*.2001, Vol. 2, p.142-150
19. Manjer, J., Johansson, R., Berglund, G. et al. Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG (Sweden). *Cancer Causes Control*. September 2003, vol.14, no.7, p. 599-607
20. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20; 23(3):619-29. Epub 2004 Nov 15. Review

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI:

Articole în reviste naționale

1. Godoroja N., Cernâi A., **Cotruta A.**, Doicov N., Sofroni L., Gorincioi E. Caracteristica receptorilor hormonilor steroizi în cancerul glandei mamare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, nr.3, Chișinău, 2005, p. 96-99. (cat.C)
2. Godoroja N., Bulbuc Gh., **Cotruta A.** Particularitățile statutului imun la bolnavele de cancer al glandei mamare în menopauză în diverse forme etiopatogenetice. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Chișinău, 2008, p. 72-75. (cat.C)
3. Godoroja N., **Cotruta A.**, Bulbuc Gh. Particularitățile homeostazei hormonale și a statutului imun la bolnavele de cancer glandei mamare în menopauză. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chisinau, nr. 4, 2010, p.148-152. (cat.C)

Articole în reviste internaționale

4. Godoroja N., **Cotruță A.**, Botnariuc N., Cudina E., Samotîia E., Sofroni L., Pihut P. Clinical-immunologic analysis of the benign diseases and breast cancer. The first congress of emergency medicine of the republic of Moldova. "Modern approaches in medico-surgical emergencies" The XXX-th Balkan Medical Week, Volum1, Chișinău, 2008, p.150-151.

Articole în culegeri naționale

5. Пихут П., Кучиеру А, Кудина Е., Бабко В, **Котруца А.** Разновидности органосохраняющих операций при РМЖ. Congresul II National de Oncologie, Culegeri de articole și teze, Chișinău, 2005, p.95-96.
6. Godoroja N., **Cotruta A.**, E. Samotîia, Cudina E., Pihut P. Indicii imunologici la bolnavele de maladii benigne și cancer a glandei mamare cu diverși factori de risc și patologii concomitente Simpozion National de Oncologie dedicat memoriei Prof. Bohman I.V. „Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei”, Chisinau, 25-26 septembrie 2008, p.174-180.
7. Godoroja N., **Cotruta A.**, Bulbuc Gh. Particularitățile homeostazei hormonale la bolnavele de cancer glandei mamare asociat cu patologii concomitente în menopauză Simpozion National de Oncologie dedicat memoriei Prof. Bohman I.V. „Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei”, Chisinau, 25-26 septembrie 2008, p.171-173.
8. **Cotruta A.** Particularitățile markerilor tumorali CEA și CA15.3 la bolnavele de cancer glandei mamare în menopauză. Congresul III National de Oncologie, Chisinau 2010, p. 258-260.
9. **Cotruta A.** Particularitățile clinico-biologice a CGM la bolnavele (Review). Arta medica, Nr. 6, 2008, p. 32-33. (cat. C)
10. **Cotruta A.**, Particularitățile statusului imun la bolnavele cu cancer glandei mamare în menopauza. Arta medica, Nr. 3, 2009, p.18-19. (cat. C)
11. Godoroja N, Botnariuc N, **Cotruta A.** Eficacitatea diverselor metode de intervenții chirurgicale în cadrul tratamentului combinat și complex. Congresul XI al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova și celei de-a XXXIII – a Reuniuni a Chirurgilor din Moldova „Iacomi – Răzeșu”, Arta Medica, nr. 3 (46), 27-30 septembrie 2011, p. 70. (cat. C)
12. **Cotruta A.**, Cudina E, Cucieru A, Pihut P, Piterschi N, Badan A, Tirsu V. Caracteristici tratamentului chirurgical al pacientelor cu cancer glandei mamare în menopauza asociat cu patologii concomitente. Arta Medica, nr.3 (46), 2011, p. 69-70. (cat. C)

Articole în culegeri internaționale

13. Годорожа Н.М., Пихут П.М., **Котруцэ А.**, Кудина Е.Н., Булбук Г., Пэдурару А. Особенности гормонального гомеостаза у больных раком молочной железы в менопаузе V Съезд Онкологов и Рентгенологов стран СНГ, Ташкент, Узбекистан, 14-16 мая 2008, стр. 232-233.
14. Godoroja N, Dudareva-Istru L, Iacovleva I, **Cotruta A**, Cudina E, Pihut P, Cucieru A, Gorincioi E, Rosculeț V. The influence of the curative pathomorphosis degree on the survive of Breast Cancer patients. Arhives of the Balcan Medical Union, New Series 43, volum 2, september 2008, p. 30-33.
15. **Котруцэ А.**, Годорожа Н, Кудина Е, Пихут П, Ботнарюк Н. Экспрессия HER 2/neu у больных раком молочной железы. XII Съезд Онкологов Украины, Судак, Крым, Украина, 20-22 сентября 2011, стр. 70-71.

Teze ale comunităților științifice naționale

16. **Cotruta A.** Dereglările metabolismului hormonal tiroidean în dezvoltarea cancerului mamar (Review). Anale USMF, 2004, p. 28.(cat.C)
17. Godoroja N., **Cotruta A**, Pihut P, Cucieru A. Tratament preoperator și prezența patologiei asociate, ca risc a infectării limfei în perioada post operatorie precoce la bolnavele de cancer al glandei mamare. Congresul II National de Oncologie, Culegeri de articole și teze, Chișinău, 2005, p.85
18. Godoroja N., Cudina E., Samotîia E., **Cotruta A.**, Pihut P. Analiza clinico-imunologică în maladiile benigne și cancerul glandei mamare. Al IV Congres National de Ftizio-pneumologie consacrat jubileului de 50 de ani al Institutului de Ftizio-pneumologie „ Chiril Draganiuc ”. Rezumate, Chisinau, 1-2 octombrie 2009, p.147

Teze ale comunităților științifice internaționale

19. Godoroja N., Dudareva L, Iacovleva I, **Cotruta A**, Pihut P, Cucieru A, Roșculeț V. The influense of the curative pathomorphosis degree on the survive of breast cancer patients Congresul Național de Oncologie, revista Română de Oncologie, vol. 42, București, 23-25 iunie, 2005, p. 69.
20. Годорожа Н.М.,Черный А.П., Никулесяну Е., **Котруцэ А.**, Пихут П.М., Кудина Е.Н., Характеристика экспрессии опухолевых маркеров у больных раком молочной железы. V Съезд Онкологов и Рентгенологов стран СНГ, Ташкент, Узбекистан, 14-16 мая 2008, стр. 75.
21. Пихут П, **Котруцэ А.**, Гаврилащенко И, Кудина Е, Кучиеру А. Органо-сохраняющие операции в лечении рака молочной железы. XII Съезд Онкологов Украины, Судак, Крым, Украина, 20-22 сентеабря 2011, стр. 75.
22. Godoroja N., **Cotruta A.**, Cudina E., Cucieru A., Roșculeț V, Gorincioi E., Pihut P. The special preoperative treatment – like a risc for the infection of lymph in early postoperativ period. Congresul Național de Oncologie , revista Română de Oncologie, vol. 42, București, 23-25 iunie, 2005, p. 70.

Brevet de invenție

23. Pihut P., **Cotruță A.**, Cudina E. Metoda de mastectomie subtotală în cancerul cadranelor superioare ale glandei mamare. Brevet de invenție, nr. 3671, MD, 2008.
24. Pihut P., **Cotruță A.**, Babco V., Cudina E., Cucieru A. Metoda de mastectomie radicală subtotală în cancerul cadranelor inferioare ale glandei mamare. Brevet de invenție, nr. 1697, MD, 2001.

**ADNOTARE
COTRUȚĂ ALEXANDRU**

**„PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CANCERULUI GLANDEI
MAMARE LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ”**

Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2013

Teza este expusă pe 123 pagini de text dactilografiat și constă din introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie care include 313 de surse. Teza este ilustrată cu 38 tabele și 9 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 23 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: cancer al glandei mamare, factori de risc, menopauză, homeostaza metabolică, homeostaza hormonală, imunitate celulară și umorală, ReEs, RePg, markeri tumorali - CEA, CA15.3. **Domeniul de studiu:** diagnosticul și tratamentul cancerului glandei mamare.

Scopul lucrării: Studiul ponderii factorilor de risc de prioritate și estimarea particularităților clinico-biologice ale cancerului glandei mamare la femei în menopauză.

Obiectivele lucrării: Estimarea ponderii factorilor de risc – sociali, genetici, constituționali, patologiei concomitente - în riscul sumar în CGM la femei în menopauză; analiza caracterului dereglărilor metabolice la bolnavele de CGM; determinarea dereglărilor homeostazei hormonale la bolnavele de CGM; studiul complex al statusului imunologic, la bolnavele de cancer mamar; stabilirea nivelului markerilor tumorali – CA-15.3, CEA și gradul de expresie al receptorilor hormonilor steroizi - ReEs și RePg - în tumoră, la bolnavele de CGM; estimarea factorilor de risc prioritari în declanșarea CGM.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul complex al particularităților clinico-biologice ale bolnavelor de CGM în menopauză la etapa actuală, pe un lot reprezentativ de paciente, a permis:

- a. să stabilem caracterul și frecvența factorilor sociali, ereditari, patologiei concomitente la bolnavele de CGM în menopauză;
- b. să apreciem complex particularitățile homeostazei metabolice, hormonale, imunologice.
- c. să studiem în premieră expresia receptorilor hormonilor steroizi – ReEs și RePg - în tumoră la bolnavele de cancer mamar în menopauză, în Republica Moldova.
- d. să estimăm ponderea diferitor factori de risc în incidența CGM la bolnavele în menopauză și să selectăm factorii prioritari de risc.

Problema științifică soluționată în teză constă în determinarea particularităților clinico-biologice ale cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză în corelație cu statusul hormonal, imun, nivelul markerilor CEA, CA15.3, expresia receptorilor Es, Pg ce permite de-a individualiza tratamentul (chirurgical, chimio- și radioterapic), care la rândul sau ameliorează rezultatele la distanță. **Semnificația teoretică. Valoarea aplicativă a lucrării.** Studiul constituie o contribuție semnificativă în completarea cunoștințelor despre CGM la femeile în menopauză și despre particularitățile homeostazei metabolice, hormonale, ale statusului imun la pacientele în această vârstă. În baza cercetărilor efectuate s-a argumentat importanța examinării complexe a pacientelor cu CGM în menopauză, ceea ce **permite:**

1. de a stabili tipul de dereglări - metabolice, hormonale, imunologice; corecția lor este o cale de profilaxie a cancerului glandei mamare la bolnavele în menopauză.
2. de a individualiza volumul tratamentului chirurgical (operații economice sau mastectomie), în funcție de particularitățile stabilite.
3. de a stabili ponderea factorilor clinico-biologici în riscul CGM în menopauză; corecția căroră v-a permite scăderea riscului acestei patologii oncologice.
4. de a contribui la evitarea indicării neîntemeiate a tratamentului cu antiestrogeni sau/și chimioterapic în tratamentul complex.

Rezultatele lucrării au fost implementate în cadrul tratamentului bolnavelor de CGM în menopauza în secțiile a IMSP Institutul Oncologic și introduse în Protocolul Clinic Național „Cancerul glandei mamare”.

РЕЗЮМЕ
КОТРУЦЭ АЛЕКСАНДРУ
„КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В МЕНОПАУЗЕ”

Докторская диссертация по медицине, Кишинев, 2013

Диссертация изложена на 123 страницах и включает в себя введение, 4 глав, выводы, практические рекомендации, библиографию основанную на 313 научных источников, приложений, 38 таблиц и 9 рисунков.

Ключевые слова: Рак молочной железы (РМЖ), факторы риска, менопауза, метаболический гомеостаз, гормональный гомеостаз, клеточный и гуморальный иммунитет, ЭР, ПР, маркеры СЕА, СА15.3. **Область исследования:** Диагностика и лечение рака молочной железы. **Цель исследования:** Определение доли приоритетных факторов риска и оценка клинических и биологических особенностей рака молочной железы у женщин в менопаузе. **Задачи диссертации:** исследование удельного веса факторов риска – социальных, генетических, сопутствующей патологии – в суммарном риске РМЖ у больных в менопаузе; характеристика метаболических нарушений у больных с РМЖ; характеристика гормонального гомеостаза у больных РМЖ; комплексное изучение иммунного статуса у больных раком молочной железы в менопаузе; характеристика экспрессии рецепторов ЭР и ПР в опухолях, у больных РМЖ; оценка приоритетных факторов в реализации риска РМЖ в менопаузе.

Научная новизна работы: На основе клинического материала были изучены:

- a. характер и частота факторов - социальных, наследственных, сопутствующей патологии - у больных СGM в менопаузе;
- b. особенности гомеостаза - метаболического, гормонального, иммунологического;
- c. впервые в Республике Молдова, была изучена экспрессия рецепторов стероидных гормонов – ЭР и ПР в опухоли у больных с РМЖ в менопаузе.
- d. Значение факторов риска в суммарном риске РМЖ у больных в менопаузе;

Решенная научная проблема состоит в том, что были определены приоритетные факторы риска и оценка клинико-биологических особенностей РМЖ у женщин в менопаузе в зависимости от гормонального, иммунологического статуса, уровня онкомаркеров СЕА, СА15.3 и экспрессии ЭР, ПР. **Теоретическое значение работы.** Дополняет знания в исследование роли приоритетных факторов риска и оценки клинико-биологических особенностей рака молочной железы у женщин в менопаузе, уровня иммунодепрессии и гормональных отклонений, экспрессии ЭР, ПР и онкомаркеров СЕА, СА15.3. **Практическая значимость работы:** На основании проведенных исследований, была аргументирована важность комплексного обследования больных РМЖ в менопаузе и индивидуализирована лечение этих больных, так как это позволяет:

1. Определить тип нарушений - метаболического, гормонального, иммунологического-гомеостаза; их коррекция снижает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе.
2. Разработать конкретные рекомендаций для индивидуализации объема хирургического лечения (мастэктомии или экономических операций), в зависимости от клинико - биологических особенностей РМЖ.
3. Определить главные клинико-биологические факторы риска РМЖ в менопаузе, учет которых позволит снизить риск этой патологии.
4. Избежать необоснованных назначений антиэстрогеной терапии и / или химиотерапии в комплексном лечении конкретной больной.

Результаты работы внедрены в практику лечения больных раком молочной в менопаузе, в отделениях Маммологии Института Онкологии Молдовы, использованы в составлении Национального Клинического Протокола „Рак Молочной Железы”.

SUMMARY
COTRUTA ALEXANDRU
„CLINICAL AND BIOLOGICAL PARTICULARITIES OF BREAST
CANCER IN MENOPAUSE”

Doctoral Thesis in Medicine, Chisinau, 2013

The thesis is presented in 123 text and includes general references, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, and bibliography from 313 scientific articles. The thesis is illustrated with 38 tables and 9 figures.

Key words: breast cancer (BC), menopause, mammary gland, metabolic homeostasis, hormonal homeostasis, cellular and humoral immunity, ReEs, RePg, marker CEA, CA15.3.

Field of study: diagnosis and treatment of the BC.

Purpose of study: The main goal of thesis is to study the risk factors and estimation of clinical and biological particularities of mammary gland factors for women in menopause. For accomplishing the task were taken in consideration the following **objectives:** the study of weight of risk factors – social, genetic, constitutional, concomitant pathology – in the summary risk in BC at women in menopause; characteristic of metabolic disturbances of the women patients with BC; characteristic of hormonal homeostasis of the women patients with BC; complex study of immunological status – cellular and humoral – at the women patients with BC; characteristic of steroid hormone receptors in ReEs and RePg tumour, at the women patients with BC; estimate priority risk factors in triggering BC at women in menopause.

The novelty and scientific originality: the nature and frequency of factors - social, hereditary, comorbidity - BC in menopause; the significance of risk factors in BC is very large in the modern period, based on a clinical material for the first time; we have studied the different weight risks factors – exogenous and endogenous – in the appearance to the BC patients in menopause; it will make a comprehensive assessment of the particularities of homeostasis – metabolic, hormonal and immunological; for the first time will be studied hormone receptor expression - ReEs and RePg in the tumor of mammary gland cancer to the women patients in menopause, in the Republic of Moldova.

The solved scientific problem was to determine clinical and biological characteristic of breast cancer in the patients correlated with menopausal hormonal and immune status, the markers CEA, CA15.3, receptor expression Es, Pg and allows optimizing the treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy), which in turn improves remote results.

Theoretical significance: Knowledge supplement is to study the risk factors and estimation of clinical and biological particularities of BC factors for women in menopause, level and type of immunological and hormonal deviations, the expression of molecular markers CEA,CA15.3 and RE and RP.

Practical value of the study: Based on research, will argue importance of complex examining of patients with BC in menopause and will determine the methods of investigation. Establishing these particularities will allow:

1. Establishing the type of disorder – metabolic, hormonal, immunological and their correction - will be a way of prevention of mammary gland cancer for woman in menopausal period.
2. Developing concrete recommendations for the volume of surgical treatment (mastectomy or economical operations), depending on the BC clinical-biological particularities.
3. Identify the major clinical and biological risk factors for breast cancer in menopausal whose inclusion would reduce the risk of this disease.
4. Will contribute to avoid unfounded indication and less effective for real woman patient cured by treatment with antiestrogen and / or chemotherapy.

The obtained results are implemented in curative activity of treatment of the Breast Cancer in menopause, in the departments of Institute Oncology , were included in Clinic National Protocol „Breast Cancer”.

Lista abrevierilor utilizate

CGM- cancerul glandei mamare
BC – breast cancer
LH – hormonul luteinizant
FSH – hormonul foliculostimulant
Es – hormonul estrogenic
Pg – hormonul progesteronic
T₃ – triiodtironină
T₄ – tetraiodtironină
TSH – hormonul tireosomatotrop
CA – 15.3 – antigenul carcinomului mamar
CEA – antigenul carcinoembrional
Re Es – receptori de Estrogen
Re Pg – receptori de Progesteron
ILI – indicele leucocitar
THS- terapia hormonal substituentă
PMЖ – рак молочной железы
ЭР – эстроген рецептор
ПР – прогестерон рецептор

COTRUȚĂ ALEXANDRU

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CANCERULUI GLANDEI
MAMARE LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ**

14.00.14 – Oncologie și radioterapie

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

Aprobat spre tipar: 10.06.2013

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul 100 ex.

Coli de tipar.: 1,44

Comanda Nr.138

Tipar: "Primexpres", or. Chișinău, str. Puskin, 25