

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

Cu titlu de manuscris
CZU: 618.19-006-618.173

COTRUȚĂ ALEXANDRU

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

14.00.14 – Oncologie și radioterapie

Teză de doctor în medicină

Conducător științific:

Godoroja Nadejda
dr. hab. în medicină,
profesor universitar

Consultant științific:

Bulbuc Grigore
dr. hab. în medicină

Autor:

Cotruță Alexandru

CHIȘINĂU – 2013

© Cotruța Alexandru, 2013

CUPRINS

ADNOTARE (l. română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ANALIZA FACTORILOR DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CGM LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ LA ETAPA CONTEMPORANĂ	18
1.1 Factorii de risc – sociali, constituționali, genetici, funcției reproductive - ai cancerului glandei mamare în riscul sumar CGM la bolnavele în menopauză.....	18
1.2 Rolul patologiei concomitente în riscul CGM în menopauză.....	24
1.3 Tipul dereglărilor metabolice, hormonale, imunologice în cancerul mamar în menopauză	27
1.4 Caracteristica receptorilor de estrogen, progesteron și a markerilor tumorali	33
1.5 Concluzii la capitolul I	36
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	37
2.1 Caracteristica materialului clinic	37
2.2 Metodele de investigație pentru verificarea diagnosticului la pacientele incluse în studiu	38
2.3 Metode de cercetare paraclinice la pacientele cu CGM în menopauză	39
2.4 Metode de procesare statistică	40
2.5 Concluzii la capitolul II	41
3. PONDEREA FACTORILOR DE RISC ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ	42
3.1 Particularitățile factorilor de risc	42
3.2 Factorii sociali, funcției reproductive și ereditari în CGM în menopauză.....	42
3.3 Rolul patologiilor concomitente în riscul cancerului glandei mamare.....	49
3.4 Dereglările hemodinamice la pacientele cu CGM în menopauză	55
3.5 Concluzii la capitolul III	57
4. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE, HOMEOSTAZEI HORMONALE ȘI STATUSULUI IMUN LA BOLNAVELE DE CANCER GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ	59
4.1 Particularitățile homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză.....	59
4.2 Caracteristica statusului imun celular și umoral	63
4.3 Formele morfologice și extinderea procesului tumoral	67

4.4	Studiul markerilor tumorali CEA și CA-15.3	68
4.5	Expresia receptorilor Es și Pg în tumorile maligne ale pacientelor cu CGM	70
4.6	Factorii prioritari de risc în CGM la femeile în menopauză	73
4.7	Concluzii la capitolul IV	74
	SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	75
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMADĂRI PRACTICE	80
	BIBLIOGRAFIE	82
	ANEXE	105
	Anexa 1. Fișa de examinare a pacientelor	105
	Anexa 2. Brevet de invenție nr. 1697	112
	Anexa 3. Brevet de invenție nr. 3671	114
	Anexa 4. Certificat de inovator nr. 4947	116
	Anexa 5. Certificat de inovator nr. 4948	117
	Anexa 6. Fișe de implementare practică a elaborărilor.....	118
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	122
	CV-ul AUTORULUI	123

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 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 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 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 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 – экзогенных и эндогенных - в 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 исследовании 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

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

INTRODUCERE

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 [3,4,25,67,292].

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 [44,59,75,106,146,158,169,281,309]. Reducerea morbidității și mortalității bolnavelor prin CGM în menopauză, elaborarea tacticii rașionale 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 [59,60,289]. Incidența, precum și mortalitatea în CGM la femeile în menopauză sunt în creștere [75, 113, 208, 283].

În majoritatea țărilor 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 un 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.

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.

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 [21, 54, 76, 175, 189, 190]. 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 [31, 39, 58, 75, 99, 121, 138, 169, 311].

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 menopauza prezintă interes din punct de vedere al stabilirii tipului de dereglări - metabolice, hormonale, imunologice.

Corecția lor va fi o cale de profilaxie a CGM la femeile în menopauză și elaborarea recomandărilor concrete pentru volumul tratamentului chirurgical (operații economice sau

mastectomie). În funcție de particularitățile clinico – biologice ale bolnavei, de patologiile concomitente, se va elabora o tactică optimă de tratament.

Specificul epidemiologic și ecologic al Republicii Moldova – nivelul înalt al patologiei hepatice, cardiace, a pesticidelor în sol, ponderii mare a lucrătoarelor în sfera tabacizmului, folosirea în exces a grăsimilor de origine animală, obezitatea – se răsfrâng negativ asupra incidenței în CGM la femei în menopauză [58, 59,166, 239].

S-au evidențiat numeroși factori ai căror rol în geneza bolii au elucidat multe puncte neclare, dar multe aspecte rămân deocamdată controversate și discutabile, de exemplu: factorul social, vârsta pacientelor, factorii ce caracterizează funcția sistemului reproductiv, patologiile concomitente, factorul ereditar etc.

Diferite opinii există despre rolul factorului social asupra dezvoltării CGM în menopauză. I.Persson (2009), A.Измайлов(1986) - consideră că locuitoarele din localitățile urbane sunt mai frecvent afectate de cancer, decât femeile care locuiesc în localitățile rurale.

B. Stoll (2002), M. Ewertz (2011), la rândul său, socot că rolul acestui factor în riscul CGM nu este studiat pe deplin [49,185,259]. Ponderea factorilor de risc cum ar fi vârsta primului ciclu menstrual, caracterul acestuia, faza biologică a organismului, prezența avorturilor în dezvoltarea CGM în menopauză rămâne o problemă discutabilă și actuală [23,41,114,146,301].

În menopauză rolul patologiilor concomitente a sistemului cardiac, hepatobiliar, patologia glandei tiroide - în riscul apariției cancerului glandei mamare este diferit, fapt ce are o mare importanță în elaborarea măsurilor de profilaxie și tratament al acestor maladii. Patologiile concomitente ale organelor hormonoproducătoare sau participante la metabolismul hormonal, sunt considerate factori de risc în CGM în general și, în deosebi, în menopauză deoarece modifică activitatea sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian.

După părerea unor autori, rolul patologiei glandei tiroide în dezvoltarea CGM în menopauză nu este dovedit [57,74,185]. Mulți autori consideră că tratamentul acestor maladii, reduce considerabil riscul apariției cancerului în general, iar la pacientele în menopauză scade semnificativ riscul apariției CGM și contribuie la evoluția mai favorabilă a acestei maladii [11, 42, 159, 233, 240, 270] .

În literatura de profil sunt diverse opinii 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 [93, 109, 152, 238, 239].

Alți autori susțin că riscul în CGM în menopauză nu este determinat de dereglările metabolice, homeostazei hormonale, provocate de patologiile concomitente, argumentând acest

lucru prin frecvența egală a acestor dereglări atât în CGM, cât și în cazul populației „sănătoase” – fără cancer glandei mamare. Alte studii epidemiologice susțin ipoteza în favoarea coincidenței geografice a disfuncțiilor tiroidiene cu catastrofa de la Cernobîl și apariția cancerului la organele hormonodependente [55, 60, 71, 89, 112, 234, 283].

Sunt diferite păreri referitor la caracteristica homeostazei hormonale la pacientele cu CGM în general și, în special, la paciente în menopauză. Totodată există publicații în care se afirmă că în diverse populații tipul dereglărilor homeostazei metabolice, hormonale poate varia, de aceea pentru elaborarea unei strategii de tratament complex care ar include și corecția dereglărilor metabolice, hormonale e necesară studierea problemei în cauză la pacientele de vârstă tardivă în populația concretă [6, 21, 111, 210, 290].

Specificul dereglărilor hormonale, în vârstă menopauzală, majoritar sunt determinate de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice ale sistemului hepatobiliar, endocrin – organelor ce participă la metabolismul și epurarea hormonilor în organismul uman [104,152,172,218,244].

Particularitățile homeostazei hormonale la pacientele cu CM, sunt semnificative, deoarece ele reflectă procesele de dezvoltare a maladiilor oncologice, asociate cu patologii concomitente, îndeosebi în menopauză.

Rolul patogen al prolactinei și al estrogenilor în riscul CGM la femeile în menopauză nu este susținut unanim de toți cercetătorii, unii considerând că nivelul acestor hormoni se asociază cu un efect cancerigen [8,17,70,89,112, 137,187, 195,245].

Sunt numeroase cercetări științifice dedicate particularităților homeostazei metabolice, hormonale, imunologice la paciente cu CGM în menopauză [69, 76, 77, 88, 119, 232].

Supresia imună la pacientele de vârstă tardivă, este un factor de risc în apariția cancerului. Se știe că sistemul imun are un rol de protector față de dezvoltarea tumorilor maligne. Un argument convingător al rolului depresiei imunologice în cancerogeneză este rezultatul creșterii frecvenței cazurilor de neoplazii la pacientele în menopauză, unde e știut ca imunitatea la vârstă tardivă este scăzută ca rezultat al prezenței patologiilor concomitente [4, 45, 59, 153, 161, 197, 201, 238].

În ultimii ani sau efectuat studii care demonstrează rolul markerilor tumoral, nivelul al cărora determină prognosticul în cancer [16, 20, 46, 80, 141, 162].

Factorii de risc în apariția cancerului glandei mamare la femei în menopauză sunt diverși: exogeni — socio-economici, ecologici, nutriționali, etc.; endogeni — constituționali, genetici, patologia concomitentă.

După datele literaturii ponderea diverșilor factori de risc în CGM în diverse perioade biologice variază. Ursin G și coaut. (2002) studiind factorii de risc pe un lot de 1850 paciente în

vârstă de până la 40 ani și același număr de paciente în vârstă de peste 60 de ani menționează că la pacientele în vârstă tânără predomină factorul ereditar (24% la 17%) și utilizarea contraceptivelor (29% la 13%). Bernstein L. (2002) în lucrările sale menționează că unul din factorii de risc în menopauză este obezitatea postmenopauzală [11, 195].

În ultimii ani, un rol semnificativ, în ponderea patologiilor maligne joacă expresia ReEs și RePg, inclusiv a organelor hormonodependente [9, 15, 64, 67, 92, 137, 177, 121].

Diferite studii menționează, în mod divers, rolul ReEs și RePg, în care se menționează că acestea nu au un rol semnificativ, sau au importanță numai la tratamentul efectuat. [81, 101, 102, 179, 230, 285, 300].

Diversă este și părerea corelației ReEs și RePg cu tratamentul specific administrat, inclusiv cu cel hormonal. Majoritatea savanților demonstrează că expresia ReEs și RePg în țesutul tumoral determină sensibilitatea la tratamentul hormonal, dar până în prezent nu e demonstrat pe deplin efectul hormonoterapiei în profilaxia cancerului.

Pe lângă aceasta schimbarea stării sociale, ecologice din ultimele decenii în RM, deasemenea putea 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.

Este necesar de a face un studiu aprofundat pentru determinarea modificărilor homeostazei metabolice, hormonale la pacientele în menopauză [68,76,82,100,224,252].

Creșterea incidenței CGM în menopauză, diverse opinii în privința aspectelor imuno-hormonale, sociale, familiale în patologia dată face actuală studierea acestei probleme.

SCOPUL LUCRĂRII

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

SARCINILE LUCRĂRII

1. Studiul ponderii factorilor de risc – sociali, genetici, constituționali, ai patologiei concomitente - în riscul sumar în CGM la femei în menopauză.
2. Analiza caracterului dereglărilor metabolice la bolnavele de CGM în menopauză.
3. Determinarea dereglărilor homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză.
4. Studiul complex al statusului imunologic, la bolnavele de cancer mamar în menopauză.
5. Stabilirea nivelului markerelor tumorale – CA-15.3, CEA și gradul de expresie al receptorilor

hormonilor steroizi - ReEs și RePg - în tumoră la bolnavele de CGM.

6. Estimarea factorilor prioritari de risc în riscul CGM în menopauză.

NOUȚATEA 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 a 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. 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.

IMPORTANȚA TEORETICĂ ȘI VALOAREA APLICATIVĂ A LUCRĂRII:

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 căreia 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.

IMPLEMENTAREA REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE:

Rezultatele investigațiilor au fost implementate în activitatea practică cotidiană a secțiilor clinice mamologie, chimioterapie, radioterapie, centrului consultativ-diagnostic ale IMSP Institutul Oncologic și introduse în Protocolul Clinic Național „Cancerul glandei mamare”.

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.
- Simpozionul 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, Moscova, 23-25 noiembrie, 2010.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Laboratorului Științific de Mamologie Oncologică a IMSP Institutul Oncologic din 7.06.2010, proces-verbal nr.7 și la ședința Seminarului Științific de Profil „Oncologie și Radioterapie” 14.00.14 a MS din 1.03.2012, proces -verbal nr.3

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.

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

Una din problemele cele mai discutate în literatura de specialitate din ultimii ani este reprezentată de factorii de risc, ce duc la apariția și dezvoltarea cancerului, iar între temele predilecte se afla glanda mamară și riscul de cancer. Conform datelor literaturii maxima morbidității CGM revine vârstei 50-60 ani, dar 30-45% de bolnave sunt la vârsta de 60 ani și mai mult. Cancerul glandei mamare are o evoluție clinică mai agresivă în vârsta tânără și are o evoluție mai lentă – în menopauză. Dar sunt argumente că și în vârsta menopauzală CGM poate avea evoluție severă - progresare rapidă, ce la o parte de bolnave e derminată de faptul că din cauza patologiei concomitente nu s-a aplicat tratament complex, adecvat extinderii procesului tumoral.

In literatura de specialitate nu există o părere unică privind rolul diferitelor patologii suportate și concomitente în dezvoltarea CGM la femei în menopauză. Totuși, la momentul actual, rămâne a fi oportună necesitatea cercetării mai aprofundate a relației dintre CGM și

maladiile concomitente. Importanța patologiei altor organe (hormonproducătoare, care participă la metabolismul și epurarea hormonilor) în dezvoltarea CGM este diversă. Evaluarea pe termen lung a administrării tratamentului hormonal substitutiv (THS) a evidențiat faptul că acțiunea estrogenilor constituie un factor de risc pentru dezvoltarea CGM. Factorii patogenici ai modificărilor în glanda mamară, în vârstă înaintată, sunt: dereglarea homeostazei hormonale (hiperprolactinemia moderată și hipotireoza, dereglarea raportului între estradiol și progesteron, LH/FSH), bolile hepatobiliare cronice, obezitatea, hipertensiunea arterială și hiperglicemia. Prognoza la pacientele în menopauză se determină din două componente: prognoza la durata vieții în dependență de patologiile concomitente și varianta evoluției clinice în CGM.

Determinarea structurii receptorilor steroizi a demonstrat existența unei „superfamilii” de receptori hormonali proveniți prin diviziuni succesive dintr-o genă ancestrală comună. Interesul pentru dozarea receptorilor estrogenici și receptorilor progesteronici a devenit un element important de prognostic în orientarea tratamentului adjuvant, la care se asociază și alți markeri (HER2/neu, Erb-B2, int-2, c-myc), receptori pentru factorul de creștere epidermal (EGF), catepsina D.

Capitolul II. Material și metode de cercetare.

Lucrarea a fost efectuată în Instituția Medico Sanitară Publică Institutul Oncologic în baza unui material prospectiv de investigație clinică complexă la 556 de paciente tratate în IMSP IO din Republica Moldova în perioada anilor 2000–2007, a căror vârstă a fost cuprinsă între 50–96 de ani. Selectarea a fost efectuată după metoda ”caz-control”. Din acest masiv de studiu, lotul de bază a constituit 355 de femei, bolnave de CGM (lotul I) și 201 bolnave, la care au fost depistate alte patologii neoplazice ale glandelor mamare (lipogranulom, lipom) – lotul de control (lotul II).

După semnele ce caracterizează formele clinico-patologice a CGM, lotul de bază a fost divizat în forma etiopatogenică suprarenală - 189 bolnave (grupul I) și forma etiopatogenică involutivă – 166 bolnave (grupul II). Vârsta medie a pacientelor din grupul I, a constituit $53,8 \pm 0,19$ ani, iar din grupul II, a constituit $68,3 \pm 0,41$ ani.

Pentru determinarea particularităților clinico-biologice ale CGM la pacientele în menopauză, a fost elaborată o fișă de examinare (anexa 1), care include: date de pașaport, anamneza genetică, particularitățile funcției reproductive. S-au utilizat: metode speciale de investigație pentru determinarea caracterului procesului tumoral în glanda mamară, metode pentru determinarea extinderii CGM, formei morfopatologice a tumorii, expresia receptorilor de Es și Pg, metode de examinare și determinare a patologiei concomitente organelor genitale, a glandei tiroide, a sistemului hepatobiliar, pancreasului, sistemului cardiovascular, urogenital, datele

homeostazei metabolice, hormonale. 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 după metoda semnificativă cu folosirea următoarelor criterii:

„0” - expresia lipsește;

„+” - expresia slab pozitivă;

„++” - expresia pozitivă;

„+++” - expresia pronunțată.

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-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul “ THI^2 ” (χ^2). Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer.

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 №1,2, chimioterapie №1,2,3, radioterapie №1,2, fixate în fișele medicale și cartelele de ambulatoriu.

Capitolul III. Ponderea factorilor de risc în cancerul glandei mamare la bolnavele în menopauză

Acest capitol este consacrat studiului ponderii diferitor factori de risc a CGM în menopauză. Subcapitolele cuprind cercetările a diferitor factori de risc – sociali, constituționali, genetici, reproductivi, patologiilor concomitente, particularităților morfologice a tumorii, dereglărilor metabolice la pacientele bolnave de CGM în menopauză. Opiniile despre ponderea factorilor de risc în CGM în menopauză sunt diverse, prin ce se explică necesitatea studiului în problema la populația concretă. Numeroșii parametri care au fost 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 de cercetări diverse. Cercetările aprofundate a dereglărilor metabolice, a variantelor morfologice și a stadiului răspândirii procesului tumoral a contribuit la determinarea indicațiilor pentru tratamentul complex. La bolnavele din lotul de studiu predomină patologia sistemului hepatobiliar – 39%, patologia sistemului cardiovascular – 37%, patologia glandei tiroide – 13% și fără patologii – 11%. Patologia sistemului hepatobiliar ocupă un rol deosebit în

riscul apariției CGM, în legătură cu rolul care-l îndeplinește – metabolismul și epurarea hormonilor, inclusiv Pl, Es și alți hormoni steroizi. În acest capitol sunt evaluați și factorii de risc prioritari în dezvoltarea CGM la femeile în menopauză. Capitolul este finalizat cu concluziile personale, care ilustrează ponderea diferiților factori de risc la acest lot de studiu.

Capitolul IV. Particularitățile clinico-biologice, homeostazei hormonale și statusului imun la bolnavele de cancer glandei mamare în menopauză

În acest capitol am evaluat particularitățile homeostazei hormonale și a statusului imun la pacientele din loturile de studiu. Compartimentele acestui capitol includ cercetările statusului imun celular și umoral, homeostazei hormonale, markerilor tumoralilor la acest lot de bolnave.

Studiul homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză a evidențiat dereglări ale funcției adenohipofizului. 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. 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.

De asemenea, este analizată expresia receptorilor Es și Pg la bolnavele de CGM în menopauză. Receptorii estrogenici se socot cei mai principali markeri de prognostic și predilect a CGM, joacă un rol principal în cancerogeneza tumorilor estrogen-pozitive și sunt o ”țintă” bună pentru terapiile endocrine, din ultimii ani.

Compartimentul ”**Concluzii generale și recomandări practice**” sintetizează rezultatele principale ale studiului și prezintă recomandări concrete, orientate spre optimizarea tratamentului complex și ameliorarea rezultatelor la distanță la acest contingent de pacienți.

I. ANALIZA FACTORILOR DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CGM LA FEMEII ÎN MENOPAUA LA ETAPA CONTEMPORANĂ

1.1 Factorii de risc – sociali, constituționali, genetici, funcției reproductive - ai cancerului glandei mamare în riscul sumar CGM la femeile în menopauză.

Cancerul constituie o prioritate a cercetării în toate laboratoarele lumii, în ceea ce privește descoperirea cauzelor, înțelegerea mecanismelor de producere, dar mai ales descoperirea unor metode de diagnostic precoce și tratament eficace. Prin noțiunea de risc se înțelege o probabilitate mai mare decât media de a dezvolta acest tip de cancer.

Dintre factorii de risc implicați în apariția tumorilor glandei mamare cel mai des incriminați sunt: vârsta (pubertății, apariției și evoluției primei sarcini, menopauzei), factorul familial, contracepția orală, alimentația, terapia hormonală, factori psihosociali. Factorii imuni alături de factorii endocrini sunt considerați responsabili de evoluția cancerului mamar [26, 33, 41, 50, 60].

Cancerul glandei mamare este cea mai frecventă afecțiune malignă a femeilor din țările dezvoltate. Mai mult de jumătate de cazuri se întâlnesc la bolnavele în vârstă mai mare de 65 ani. Cea mai mare incidență din lume are loc în SUA, iar în Europa - în Marea Britanie; cea mai mică incidență este întâlnită în țările în curs de dezvoltare din Asia (cu excepția Japoniei).

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 [60, 182, 289].

Analiza programei SEER arată ca supraviețuirea bolnavelor la 55 ani și mai mult e aceeași ca și la bolnave mai tinere, indiferent de stadiul maladiei și de alte particularități [44]. Sunt și date statistice care demonstrează că, CGM micșorează supraviețuirea la bolnavele de 50-65 ani, nu influențează la cele de 75-80 ani și neînsemnat crește la bolnavele de 80 și mai mulți ani. Probabil că CGM la vârstă înaintată se caracterizează prin modificări biologice mai favorabile a tumorii decât în vârstă tânără.

Menopauza este perioada de la ultimul ciclu menstrual până la sfârșitul vieții și e determinată de hipofuncția ovarelor. Premenopauza este faza incipientă a scăderii activității ovarelor. În această perioadă se micșorează producerea în ovare a hormonilor sexuali-estrogenici, ce conduce la scăderea funcției reproductive și dereglarea intervalelor între menarhe.

Postmenopauza este perioada ce se stabilește după menopauză, fiind diferită, durează de la ultima menstruație până la atrofia completă a ovarelor. Această perioadă a modificării hormonale ale organismului feminin – este o perioadă de tranziție care durează câțiva ani până la menopauză și 1,5-2 ani după stabilirea ei.

Una din problemele cele mai discutate în literatura de specialitate din ultimii ani este reprezentată de factorii de risc, ce duc la apariția și dezvoltarea cancerului, iar între temele predilecte se afla glanda mamară și riscul de cancer [2, 22, 93, 40, 204, 238, 268].

Conform datelor literaturii maxima morbidității CGM revine vârstei 50-60 ani, dar 30-45% de bolnave sunt la vârsta de 60 ani și mai mult [10, 13, 58, 78, 183, 208, 220].

CGM are o evoluție clinică mai agresivă în vârsta tânără și are o evoluție mai lentă – în menopauză. Dar sunt argumente că și în vârsta menopauzală CGM poate avea evoluție severă - progresare rapidă, care e probabil e determinată de faptul că din cauza patologiei concomitente nu s-a aplicat tratament complex, adecvat extinderii procesului tumoral.

Balducci [2001] socoate că, noțiunea de „vârstă tardivă” trebuie să se bazeze mai întâi pe evoluția fiziologică, dar nu pe vârsta cronologică [8]. La categoria „vârstă tardivă” se atribuie femeile care au 70 ani și mai mult [1, 2, 5, 9], măcar că în multe cercetări vârsta de 65 ani se socoate limita sau „frontieră” a acestei categorii de vârstă.

După datele lui Balducci, mai mult de 50% cazuri de CGM apar la femeile după 65 ani și 30% - la femeile vârsta cărora e mai mare de 70 ani.

Menopauza instalată după vârsta de 55 de ani sau mai mult, confera un risc dublu de a face cancer mamar față de cazurile în care perioada de menstruație activă este mai mică de 30 de ani. Studiile relevă faptul că cele mai multe cazuri de CGM apar după vârsta 40 de ani [59, 74, 166, 208, 237].

CGM continua sa fie a doua cauza de deces prin cancer în țările economic dezvoltate. Spre deosebire de alte localizări ale cancerului, în care se știe că un stil de viață sănătos poate preveni 70-80% din îmbolnăviri, iar CGM poate fi socotit ca o excepție. Există foarte mulți factori de risc ce contribuie la apariția lui, ponderea cărora nu poate fi diminuată: vârsta peste 50 de ani, existența unor rude de sânge (mama, sora etc.) care au suferit de CGM, preexistentă unor patologii ale glandei mamare, iradierea excesivă a glandei mamare, menarha precoce (primul ciclu înainte de 12 ani), menopauza tardivă (după 55 ani), vârsta de peste 30 de ani la nașterea primului copil sau nuliparitatea, absența alăptării, folosirea medicamentelor anticoncepționale în ultimii 10 ani, terapia de substituție cu estrogen administrată mai mult de cinci ani în ultimii 10 ani etc. [28, 31, 40, 82, 180, 191, 207, 291].

Evaluarea pe termen lung a administrării tratamentului hormonal substitutiv (THS) a evidențiat faptul ca acțiunea estrogenilor constituie un factor de risc pentru dezvoltarea CGM. In patru meta-analize recente, utilizarea curentă și/sau pe termen lung în postmenopauză a hormonilor estrogeni a fost asociată cu o creștere semnificativă a incidenței cancerului glandei

mamare. Indicarea consecutivă a progesteronului, riscul de cancer mamar nu scade, ba acest risc, dimpotrivă, poate să crească [8, 21, 45, 56, 58, 65, 84, 128, 300].

Studiile epidemiologice au relevat următoarele aspecte:

- riscul de CGM crește cu durata utilizării THS;
- THS administrat pe o durată mai mică de 5 ani nu crește riscul de CGM;
- administrarea THS pe o durată lungă, de peste 5 ani, determină o creștere relativă a riscului CGM de 1,35 ori;
- durata THS de peste 10 ani se asociază cu creșterea cu 30% a riscului de CGM;
- riscul de cancer al glandei mamare este majorat la femeile cu antecedente familiale de cancer de sân (risc relativ de 3,4).

Ținând cont de vârsta bolnavelor, THS duce la un risc suplimentar al apariției complicațiilor, cum ar fi tromboembolia - riscul relativ este de 2,9 în primul an de substituție și riscul de boli biliare este dublat prin substituție estrogenică [81, 84, 124, 137, 152, 172, 187].

Studiile confirmă rolul diferitor factori: sociali, genetici și rolul particularităților funcției reproductive în riscul CGM. În ultimii ani se efectuează cercetări dedicate noilor factori exogeni și endogeni în riscul CGM în perioada menopauzală.

Se considera că există o serie de factorii de risc pentru apariția CGM, care pot fi clasificați în non-hormonali și hormonal.

Factorii non-hormonali sau endogeni sunt:

- vârsta (există o creștere progresivă a incidenței CGM, odată cu vârsta).
- rasa (rasa albă este mai predispusă, din cauza unei mutații, care determină un defect al genei supresive pentru tumori);
- femeile care au avut primul ciclu menstrual la o vârstă fragedă, înainte de 12 ani, respectiv cele la care menopauza s-a instalat târziu, după vârsta de 55 de ani.
- femeile care au avut primul copil după vârsta de 30 de ani, sau cele care nu au avut copii.
- lipsa alăptării - alăptarea are un rol protector față de CGM.
- obezitatea apărută după menopauză, când abundența țesutului adipos poate duce la creșterea nivelului de estrogen în organism și, prin urmare, crește riscul de apariție al CGM.
- antecedente de afecțiuni benigne ale glandei mamare (hiperplazii, displazii, metaplazii, distrofii, etc.).
- deficitul imunitar al organismului.
- tulburările endocrine (hipo- sau hipertiroidia și excesul estrogenic).

- factorii endocrino-metabolici, caracterizați prin patologiile concomitente:
 - a) bolile ficatului;
 - b) hipertensiunea arterială;
 - c) diabet zaharat;
 - d) obezitate;
 - e) patologia glandei tiroide (hipotiroidită);

Factorii genetici:

1. Prezența „factorului epitelial de creștere derivat” (mammary derived growth factor 1-MDGF1) – au fost identificați modificări celulare în CGM.
2. Transmiterea ereditară - moștenire directă a defectelor genetice specifice (BRCA-1), transmiterea modificată a unor gene (BRCA-2), sindroame de agregare familială, predispoziție genetică dependentă de interacțiunile cu mediul - constau în prezența la membrii aceleiași familii a mai multor cancere.
3. Prezența unui risc crescut la descendentele unor mame cu cancer mamar (risc de 2 ori mai mare, mai ales când cancerul mamar a fost bilateral); de asemenea, există un risc majorat dacă în familie sunt mai multe rude de grad I și II cu cancer mamar.

Factorii de mediu:

1. Iradierea regiunii toracice (mai ales înainte de 30 de ani)
2. Expunerea glandelor mamare la radiații ultraviolete, mai ales la pacientele cu modificări hiperplazice.
3. Dieta bogată în grăsimi, proteine și dulciuri rafinate. Studiile arată că țările industrializate, afectate de poluare, prezintă o frecvență mai ridicată a cancerului glandei mamare. Explicațiile pentru aceasta ar putea fi variate, începând de la condițiile economice din aceste țări, care favorizează un regim alimentar bogat în grăsimi alimentare, îmbogățit cu substanțe chimice provenite din acțiunea pesticidelor și preparatelor hormonale, la care sunt supuse produsele alimentare, fapt ce ar juca un rol important în apariția cancerului. O alimentație prea abundentă favorizează apariția cancerului mamar, deoarece excesul de grăsimi și adaoșii alimentari cunoscuți sub denumirea de E-uri, duc la producerea unei cantități însemnate de estrogeni. De aceea se recomandă o alimentație sănătoasă, săracă în grăsimi și carne roșie, dar completată cu fructe și legume proaspete, care ajută la prevenirea cancerului mamar prin efectul lor antioxidant (cresc imunitatea față de infecții, rezistența la stres, ajută la prevenirea bolilor cardiovasculare);
1. Consumul de alcool. Obiceiul de a consuma unul sau mai multe pahare de alcool pe zi duce la o creștere a riscului de apariție a cancerului mamar.

2. Fumatul activ sau pasiv.
3. Stresul - este atât un factor de risc cât și un factor de agravare. Implicațiile stresului în cancer au fost studiate și continuă să fie obiectul numeroaselor studii. O legătură directă între stres și cancer este greu de stabilit, însă stresul reprezintă fără îndoială atât un factor de risc important pentru apariția cancerului, cât și un factor important în estimarea evoluției bolii, a prognosticului ei și a adaptării psiho-emoționale la boală. Studiile indică o rată mai ridicată a cancerului la persoanele care au avut parte de mai multe evenimente stresante înainte de declanșarea bolii.
7. Contraceptivele orale-considerate ca factor de risc când sunt administrate înainte de prima sarcină sau pe o perioadă mai mare de 10 ani. Cât despre femeile în menopauză, se pare că tratamentul hormonal substitutiv bazat pe asocierea de estrogeni și progestative, ar duce la o creștere a riscului pentru cancerul mamar. Pe de altă parte, acest tratament oferă femeii protecție, de neglijat, față de osteoporoză, unele boli cardiovasculare și diverse boli legate de această perioadă de viață. Până la apariția unor rezultate concludente ale studiilor pe această temă, contraceptivele orale și substitutivele hormonale nu sunt prescrise femeilor care au avut CGM, evitându-se recidiva.
8. Factorii virali - virusurile ARN tip B și C.
9. Expunerea prelungită la unde electromagnetice

Factorii hormonalii sunt:

- A. Hormonii endogeni (dezechilibrul hormonal endogen, cu predominanță estrogenică) semnalăți de menarha precoce, menopauza tardivă, prima sarcină tardivă, nuliparitate, obezitate, etc.
- B. Hormonii exogeni: terapia hormonală în menopauză. Estrogenii sunt elemente de maturitate și diferențiere ale țesutului glandular, asociate cu majoritatea factorilor de risc epidemiologic ai CGM.

În anul 1990 a fost descoperită prima genă responsabilă de apariția formelor ereditare a CGM – BRCA I (17q 12-21). Expresia sa ridică riscul general până la 85%, precum în 33-50% cazuri - în vârstă până la 50 ani și 56-84% - după 70 ani. După descoperirea genei BRCA I a apărut o presupunere de existența a genei supresor nr.2, mai specific pentru CGM, și anume gena BRCA II (13q 12-13) – fiind descoperită în curând. Expresia ei ridică riscul dezvoltării cancerului: ale formelor înalt diferențiate cu indexul mitotic mic – până la 85 % [12, 20, 80, 86, 46, 221, 290, 310].

Sunt considerați importanți în evoluția CGM tabagismul, factorii nocivi profesionali (contactul cu pesticidele, cultivarea și prelucrarea tutunului, activitatea în cabinetele radiologice, lucrul cu coloranții, acizii) [73, 103, 104, 159, 204, 239, 258].

Conform rezultatelor unor studii, riscul CGM în menopauză este determinat de: 0 – 1 nașteri în anamneză, I naștere în vârstă tardivă, agalactie, lactație de durată scurtă, factori patologici ereditari, mastite, traume psihice, afecțiuni ale glandei tiroide în anamneză, traumă locală, maladii ale organelor genitale și ale ficatului [52, 66, 68, 77, 143, 247, 275].

Un factor de risc în declanșarea CGM este legat de dereglarea funcției sexuale. Unii autori susțin că debutul vieții sexuale tardive, după 20 ani, majorează riscul în CGM. Alți autori susțin că debutul sexual nu joacă rol important în riscul CGM [24, 28, 36, 38, 73, 74].

Funcția de lactație, concomitent cu alți factori de risc, contribuie la modificări morfofuncționale ale glandei mamare; însă acești factori favorizează evoluția CGM prin modificarea homeostazei hormonale [18, 19, 31, 44, 65, 91, 172, 199].

În ultimele decenii a fost demonstrată existența acțiunii indirecte (prin hipotalamus) a stresului psihoemoțional asupra homeostazei hormonale. În stările precanceroase, trauma psihică în anamneză este de două ori mai frecventă, comparativ cu persoanele „sănătoase”, iar în CGM – de șapte ori mai frecventă [2, 10, 58, 80, 143, 159, 238, 247, 289].

Divergențele în incidența CGM la femeile în menopauză în diferite țări nu sunt explicate doar prin deosebiri naționale și teritoriale, dar și prin particularitățile stilului de viață, ale alimentației și comportamentului [59, 60, 183, 222, 275].

Lucrările clasice au dovedit că sub influența stresului se schimbă secreția hormonilor suprarenali, în special a cortizolului. S-a studiat acțiunea stresului asupra dereglării și altor hormoni – STH, Prolactinei, TSH, Serotoninei, etc. [24, 25, 58, 74, 76, 116, 183, 245].

Un loc deosebit în evaluarea factorilor de risc pentru inițierea CGM în menopauză, se atribuie disfuncției glandei tiroide și dereglărilor funcției ficatului [7, 98, 111, 170, 173]. E stabilit, că CGM este polietologic, însă etiopatogenia nu este determinată complet [201, 208, 249, 263].

Cauzele apariției CGM în vârstă tardivă, pot fi diferiți factori nefavorabili, care provoacă dereglări ale funcției gonadotrope ale sistemului hipotalamo-hipofizar, și afecțiuni ale organelor implicate în sinteza sau metabolismul hormonilor steroizi sexuali (ovarele, glandele suprarenale, ficatul, etc.). În patogenia cancerului mamar, un rol semnificativ, este atribuit hiperestrogenemiei absolute sau relative, dereglărilor secreției hormonilor tireotropi, prolactinei, testosteronei, hormonului luteinizant [3, 6, 21, 43, 54, 70, 172, 190].

Cancerul glandei mamare evoluează pe fundalul diferitelor dereglări ale homeostazei hormonale: hiperestrogenemiei, hipoestrogenemiei [128, 219, 244], chiar și al diferitelor forme de hiperandrogenemie (sindromul adrenogenital, maladia Ițenco-Kușing) [129, 132, 147].

Prezența, în majoritatea cazurilor, modificărilor hormonale evident confirmă rolul principal în dezvoltarea acestei maladii, al defectării mecanismelor de reglare a secreției și interacțiunii hormonilor cu celulele ”țintă” prin intermediul receptorilor, dar nu al modificărilor în sinteza hormonilor sau al cantității absolute de hormoni în plasma sangvină [5, 13, 19, 50, 64, 71]. Dereglarea echilibrului hormonal produce restructurarea morfo-funcțională a GM. La unele femei, aceste modificări nu depășesc variantele fiziologice, iar la femeile cu activarea receptorilor celulelor glandulare, pot evolua în diverse forme de patologie [58, 60, 182, 218].

În literatura de specialitate nu există o părere unică privind rolul diferitelor patologii suportate și concomitente în dezvoltarea CGM la femei în menopauză. Totuși, la momentul actual, rămâne a fi oportună necesitatea cercetării mai aprofundate a relației dintre CGM și maladiile concomitente [32, 40, 104, 124, 204, 223]. Importanța patologiei altor organe (hormonproducătoare, care participă la metabolismul și epurarea hormonilor) în dezvoltarea CGM este diversă [152, 153, 238, 239].

Cancerul glandei mamare este un proces patologic care se dezvoltă consecvent în GM într-o perioadă mare de timp și este rezultatul modificărilor statutului neuro-endocrin al organismului, în primul rând, cu o hiperestrogenemie și reducere a funcției luteinice ovariene [61, 70, 81, 84, 137, 144]. Factorii patogenici ai modificărilor în glanda mamară, în vârstă înaintată, sunt: dereglarea homeostazei hormonale (hiperprolactinemia moderată și hipotireoza, dereglarea raportului între estradiol și progesteron, LH/FSH), bolile hepatobiliare cronice, obezitatea, hipertensiunea arterială și hiperglicemia.

1.2 Rolul patologiei concomitente în riscul CGM în menopauză.

Cancerul glandei mamare la bolnavele în menopauză are unele particularități în legătură cu patologiile concomitente prezente la acest grup de bolnave [2, 22, 32, 40, 59, 124, 197, 238, 258, 295, 307].

E dovedit că în perioada menopausală cancerul glandei mamare este asociat cu, una sau două, patologii suportate sau concomitente. Multe studii sau axat, în ultimii ani, pe corelația dintre afecțiunile hormono-metabolice: bolile cardiovasculare, patologia glandei tiroide, patologiile sistemului hepatobiliar, diabet zaharat, obezitate în riscul CGM la femeile în menopauză.

Pentru bolnavele cu CGM după 55 ani, prezența sindromului hipertonic asociat cu obezitate, hiperfuncția suprarenalelor a permis să evidențieze o formă patogenică aparte – suprarenală (Семиглазов В.2002, Дильман В.1986) [247, 282].

Sunt studii în care se demonstrează dereglarea homeostazei hormonale în boala ischemică la bolnavele de CGM în menopauză [240].

După datele unor autori, dereglări ale sistemului vegetativ se întâlnesc la 80% bolnave de neoplazii [302, 309].

Семиглазов В. susține că, patologia concomitentă a ficatului determină în mare parte prognoza evoluției neformațiilor. În caz de hepatopatii cronice, care se caracterizează prin diverse variante de dereglări degenerative în hepatocite, inclusiv, până la ciroză, suferă funcția metabolică a ficatului. Rolul afecțiunilor hepatice în dereglările homeostazei hormonale ocupă un loc deosebit în cancerul glandei mamare [281, 282].

Frecvența CGM, mai ales la femeile în menopauză este direct proporțională cu gravitatea dereglărilor funcției ficatului în diferite afecțiuni hepatice [152, 225, 238, 311]. Există o corelație între gravitatea leziunii ficatului și gradul de proliferare în glanda mamară.

Unele studii realizate în Republica Moldova au constatat prezența hepatitei cronice decompensate la 7,5% paciente cu CGM [166, 239, 289]. Maladiile hepatobiliare provoacă mai frecvent hiperestrogenemie cronică prin reducerea includerii în metabolismul hepatic al estrogenilor [104, 152, 258, 311].

Aceste date sunt confirmate și de frecvența crescută a proceselor maligne ale GM la bolnavele cu afecțiuni hepatice. La vârsta de până la 45 ani patologia malignă a fost diagnosticată în 20,5% cazuri, la vârsta de 45 – 49 ani – în 34,6% cazuri și la vârsta de 50 ani și mai mult – în 49,4% cazuri [60, 258].

Conform studiilor efectuate în acest domeniu, la femeile care au suportat diferite afecțiuni hepatice (hepatocolecistite și holangiite, hepatită infecțioasă, ciroză hepatică neavansată), procese maligne al glandelor mamare sunt diagnosticate de două ori mai frecvent, comparativ cu femeile din lotul martor (fără cancer) [197,237,239,290].

În Republica Moldova, hepatopatiile cronice (hepatocolecistitele cronice, hepatitele cronice - hepatozele) au fost diagnosticate la 13,3% de femei. Hepatopatiile și patologia biliară, la femeile cu cancer glandei mamare sunt de 2,8 ori mai frecvente, comparativ cu femeile „sănătoase” [58, 60, 239, 289].

Cea mai frecventă patologie concomitentă la pacientele cu CGM în menopauză este patologia sistemului hepato-pancreatic. Frecvența acestei afecțiuni la femeile examinate în perioada a.a. 90 era de două ori mai mare (68,2%), comparativ cu bolnavele investigate în

perioada a.a. 80 (33,8%). În special a crescut frecvența hepatitei cronice (de la 22,8% la 61,4%) și a pancreatitei cronice (de la 3,9% la 15,8%) [60].

Frecvența hepatitei toxice, drept consecință a contactului cu pesticide, la pacientele cu cancer este de patru ori mai mare (10,8%), comparativ cu femeile „sănătoase” (2,7%) [59, 239, 311].

În unele studii însă nu s-a demonstrat statistic semnificativ rolul hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și al obezității în dezvoltarea CGM în menopauză [32, 93, 159, 223, 251].

Cancerul glandei mamare la bolnavele de diabet zaharat, ca și cancerul de colon pare să fie dependent de modul alimentar, în strânsă legătură cu consumul crescut de grăsimi de origine animală [93,183, 204].

Importanți ca acțiune, sunt acizii grași cu configurație chimică „trans” care provin din prelucrarea industrială a uleiurilor vegetale. Mecanismul nu este pe deplin cunoscut, dar se sugerează o secreție mai mare de estrogeni la femeile care consumă acest tip de grăsimi. Asocierea CGM - diabet zaharat se manifestă în postmenopauză cu predominarea tumorilor cu receptori estrogen pozitivi.

Dr. Sellers DJ, 2009, publică rezultatele unui studiu realizat pe 41.837 de femei cu vârstă între 55 și 69 de ani, pe o perioadă de 10 ani, în care a încercat să stabilească conexiuni între istoricul familial de diabet și CGM. Au fost depistate 1,013 cazuri de CGM, dar asocierea a fost importantă nu numai în cazul surorilor. Pacientele cu istoric familial de diabet au o prevalență crescută a factorilor de risc pentru CGM [186].

Studiul realizat de dr. Furberg CD. și colaboratorii săi la Universitatea Tromsø din Norvegia pe 39.000 de femei identifică 708 care s-au îmbolnăvit de CGM în decursul celor 17 ani de urmărire. A fost analizată interacțiunea între tulburările metabolice, obezitate și concentrație serică scăzută a HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) și carcinogeneza mamară.

Concluzia studiului a fost că pacientele cu diabet zaharat tip 2 frecvent au nivel scăzut de HDL-colesterol, prezentând risc crescut pentru CGM. Nivelul scăzut al lipoproteinei cu densitate crescută (HDL-C) poate servi ca marker pentru riscul de CGM la femeia în post-menopauză.

Cercetările au demonstrat că prevalența sindromului dismetabolic (caracterizat prin obezitate, intoleranța la glucoză, concentrație scăzută de HDL-C, concentrație scăzută de trigliceride, hipertensiune) este mare și în continua creștere, în paralel cu creșterea incidenței cancerului mamar [54].

Așadar, cele mai frecvente patologii concomitente în CGM în menopauză sunt afecțiunile cronice ale organelor genitale, patologia glandei tiroide, sistemului hepatobiliar, hipertensiunea

arterială, obezitatea. Frecvența și gravitatea acestor maladii determină evoluția clinică și pronosticul CGM [106, 112, 227, 238]. Pacientele cu hepatopatii trebuie incluse în grupul de risc major în CGM la femeile în menopauză [60, 209, 239, 256].

Proгноza la pacientele în menopauză se determină din două componente: progноza la durata vieții în dependență de patologiile concomitente și varianta evoluției clinice în CGM. De aceea, progноza la pacientele în vârsta menopausală diferă de progноza în vârsta reproductivă.

Castiglione M,(2010) a demonstrat, că patologiile concomitente „se implică” în posibilitățile de-a interpreta progноza supraviețuirii la bolnavele de CGM [22].

1.3 Tipul dereglărilor metabolice, hormonale, imunologice în cancerul mamar în menopauză.

Tipul dereglărilor metabolismului la bolnavele de CGM în menopauză, constă din mai multe aspecte: dereglările endocrino-metabolice în organism; factorii genetici și etnici de risc; stresul; radiația; acțiunea cancerogenă a diferitor substanțe asupra organismului.

Aspectul problemei constă în faptul că dereglările endocrino-metabolice provoacă la început schimbări hiperplastice în glanda mamară, iar apoi, sub acțiunea unor factori co-cancerigeni, are loc dezvoltarea CGM [3, 4, 10, 23, 36, 41, 58, 70, 84, 137, 245].

Creșterea, dezvoltarea și funcția glandei mamare este un proces fiziologic complicat, strâns legat de activitatea glandelor endocrine. GM se referă la sistemul reproductiv și este organul „țintă” atât pentru hormonii steroizi ai ovarelor, ai stratului cortical al glandei suprarenale, hipofizei, glandei tiroide, cât și pentru diferite substanțe biologic active [12, 61, 81, 98, 123, 247]; însă importanța T₃, T₄, cortizolului - în acest proces nu este evaluată definitiv.

Hormonii ovarieni, concomitent cu hormonul somatotrop și prolactina, contribuie la proliferarea celulelor parenchimotoase ale GM. Estrogenii sunt responsabili de creșterea și dezvoltarea ducturilor și a țesutului conjunctiv, ei stimulează procesele de proliferare a celulelor epiteliale în GM [21,111,128, 249, 265].

Conform altor studii, concentrația FSH la bolnavele cu tumori ale GM nu este modificată sau se constată excreție redusă a acestui hormon [60, 64, 76, 101, 182,].

Acțiunea directă a estrogenilor se manifestă prin activarea receptorilor de progesteron, iar acțiunea indirectă – prin stimularea secreției prolactinei, care intensifică procesul de formare a receptorilor proprii și a receptorilor de progesteron. Studiile unor autori relevă că hiperprolactinemia se atestă la circa 46% femei cu CGM [112, 238, 245].

Funcția gonadotropă a hipofizei în menopauza fiziologică este contradictorie: nivelele HFS și HL cresc în primul an până la anumite cote și persistă pe parcursul a 10 ani, iar nivelul prolactinei scade [136,209].

Aceste modificări reprezintă o reacție universală la reducerea bruscă a funcției ovariene. Conform unor opinii, secreția maximă de gonadotropine se atinge în al 3-lea an de menopauză și apoi scade lent [19, 27, 38, 56, 63, 73,83].

Rolul hormonilor tiroidieni este foarte important în morfogeneza și diferențierea funcțională a celulelor epiteliale ale glandelor mamare. Patologia glandei tiroide este diagnosticată la circa 9% bolnave cu CGM în menopauză [249].

Astfel, etiologia și patogenia CGM în menopauza, nu sunt determinate integral. Conform datelor științifice contemporane în CGM sunt patologii hormonal condiționate [6, 7, 61, 70, 112, 137, 244] de hiperestrogenemie absolută sau relativă, deficit de progesteron, dezechilibru de estrogeni și progesteron, disfuncție tiroidiană – dereglări la nivelul TSH, T3, T4 [81, 84, 144, 245, 291].

Deci, procesele biologice majore în CGM în menopauza sunt dirijate de hormonii care acționează direct sau în rezultatul interacțiunii complexe a lor, prin diferite mecanisme [195,298].

Rolul dereglărilor homeostazei hormonale în dezvoltarea CGM în menopauza, se confirmă și prin existența dependenței între CGM și caracterul modificărilor hormonale în vârsta menopauzală [169, 174, 183, 219,2 45].

Relația dintre nivelul de estrogeni din sânge și riscul CGM în menopauza a fost demonstrată în cadrul unui studiu epidemiologic prospectiv de amploare: creșterea nivelului de estradiol total, estradiol liber, estron și reducerea nivelului de estradiol conjugat majorează riscul CGM [21, 70, 84, 172, 190].

În ultimii ani, a fost dovedit (Druckman R., 2001, Grossman C.J. et. al. 1994), că anume hormonii steroizi au influență asupra celulelor mature răspunzătoare, la realizarea răspunsului imun (Figura 1.1).

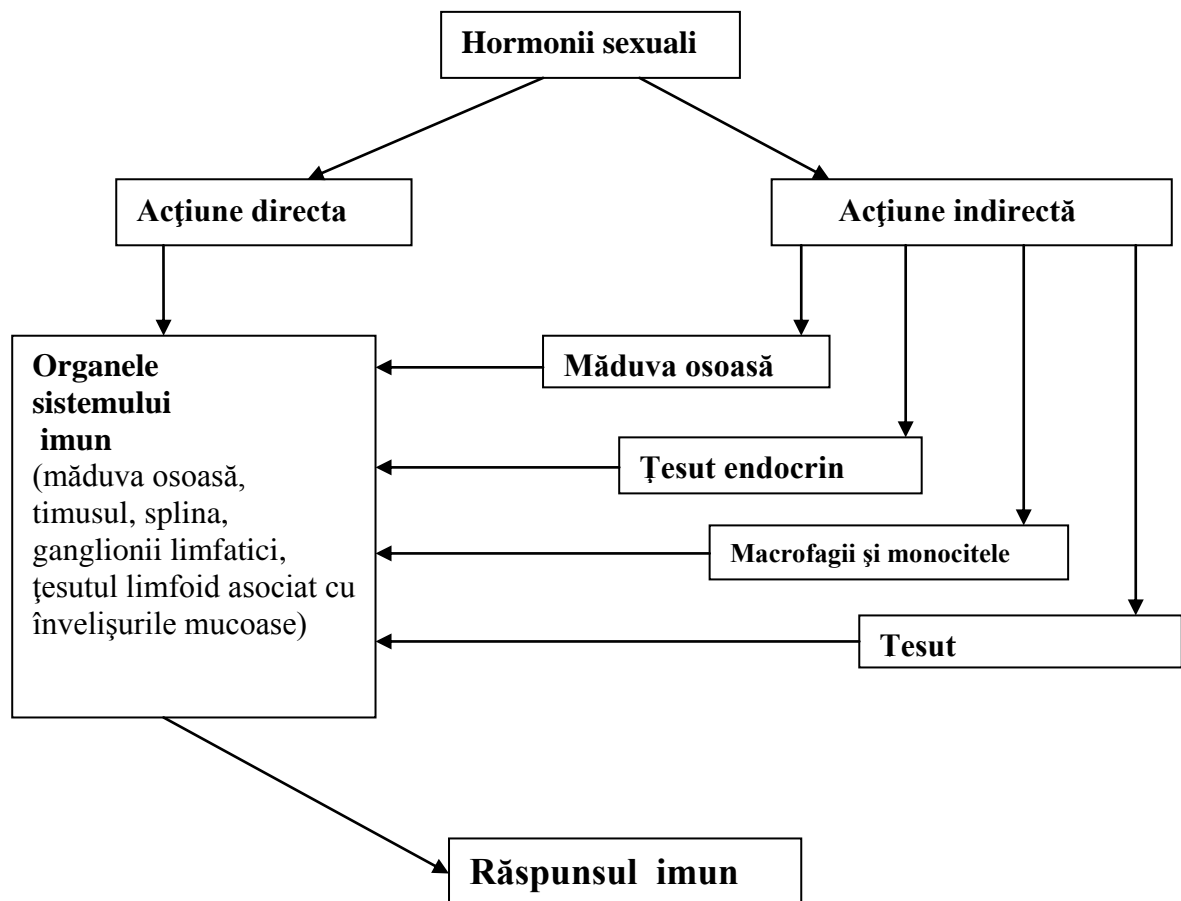


Fig. 1.1 Hormonii steroizi și răspunsul imun (Druckman R., 2001, Grossman C.J. 1994).

Conform opiniei laureatului Premiului Nobel Rous Handerson (1978), factori de risc ai CGM sunt considerați acei factori care produc hiperestrogenemie și hiperprolactinemie. Deși nu este o substanță cancerigenă, prolactina, contribuind la majorarea cantității receptorilor estrogenici în țesutul glandular al GM, determină o hiperestrogenemie locală și, prin aceasta, contribuie la realizarea efectului cancerigen local al estrogenilor [3, 6, 61, 70, 137, 237, 244]. Ulterior s-a stabilit că există și alte tipuri de dereglări hormonale [7, 42, 84, 170, 192, 219, 249].

Nu toți autorii acceptă factorul hormonal ca inductor direct al procesului malign. Se presupune că hormonii îndeplinesc rolul unui cofactor față de un alt agent oncogen – BRCA-1 și BRCA-2 sau apariția transmutațiilor în genele PQ-17 etc. [162, 176, 221].

Totodată, hipofuncția ovarelor determină evoluția dereglărilor funcționale ale altor glande endocrine (adenohipofiză, glanda tiroidă etc.) [24, 25, 26, 231, 235, 238, 262].

În ultimii ani au fost publicate numeroase cercetări prospective despre dereglările homeostazei hormonale în riscul CGM în menopauză [23, 46, 49, 56]. În 7 din 8 studii s-a stabilit riscul înalt al CGM la femei în vârsta postmenopauzală, cu nivelul înalt al estradiolului.

Dar sunt cercetări prospective care dovedesc, că hormonii peptici - factorului de creștere insulenic IGF-1 (la vârstă premenopauzală) și prolactina (la vârstă postmenopauzală), participă la dezvoltarea CGM, indiferent de nivelul estradiolului [112, 177, 180, 194].

Sunt presupuneri teoretice în privința administrării estrogenilor în menopauză și postmenopauză, că ar ridica și mai mult riscul de CGM. Glanda mamară este un organ „țintă” pentru estrogeni, care la rândul său stimulează creșterea diferitelor celule în țesutul mamar. Înafara de acțiunea directă, sunt și alți factori de risc ai CGM estrogendependenți [40, 56, 69]. Dar este dovedit, că estrogenul activează procese, care ”apără” glanda mamară de neoformațiuni, formând un echilibru între stimularea estrogenică și apărarea biologică [58,65,73,182].

Legătura între THS în menopauză și riscul CGM în ultimii 30 ani, a fost o problemă pentru mai multe cercetări epidemiologice. Un răspuns afirmativ nu este până în prezent, ceea ce se lămurește datorită etiologiei multifactoriale a CGM și a varietății THS [7, 98, 111, 170, 173, 201].

Funcția gonadotropă a hipofizei în menopauza fiziologică este contradictorie: nivelele HFS și HL cresc în primul an până la anumite cote și persistă pe parcursul a 10 ani, iar nivelul prolactinei scade [112, 245]. Aceste modificări reprezintă o reacție universală la reducerea bruscă a funcției ovariene.

Conform unor opinii, secreția maximă de gonadotropine se atinge în al 3-lea an de menopauză și apoi scade lent. Analiza raportului HL/HFS a evidențiat unele particularități: la femeile cu CGM: indicele HL/HFS este înalt - 1,1-1,2 (norma 0,7-0,8) [121].

Posibilitatea țesutului mamar să sintetizeze estrogeni, are o mare însemnătate mai ales la femeile în vârstă postmenopauzală, la care nivelul endogen al estrogenilor în țesutul mamar este mai mare ca nivelul estrogenilor în patul vascular (în deosebi estradiolul). Cea ce ar însemna că estrogenii se acumulează, sau se sintetizează în țesutul mamar [56, 79,102,111,134].

Producția steroizilor ovarieni scade cu vârsta și biosinteza estrogenică în menopauză se efectuează în organele extragonade și țesuturile periferice – țesutul lipidic, pielea, mușchii, suprarenalele și însuși tumora, unde androstendionul corticosteroid se transformă în estron apoi în estradiol. Această conversie periferică se datorează aromatazei (complex fermentativ, care constă din citohromul P₄₅₀ și flavoproteine), care catalizează transformarea androgenilor în estrogeni. Adăos la activitatea aromatazei în țesuturile periferice aproximativ în 2/3 tumori primare de asemenea se manifestă activitatea aromatazei, care asigură producția locală a estrogenilor în limitele tumorii [74, 84, 92, 103, 111, 129].

De aceea, inhibarea aromatazei asigură o blocare mai eficientă a producției estrogenilor, decât înlăturarea glandelor endocrine. Generația nouă a inhibitorilor de aromatază devin linia a II terapiei hormonale la pacientele în postmenopauză cu CGM, avansat pe fonul terapiei cu Tamoxifen [57, 65, 89, 128, 278, 302, 306].

Estrogenii joacă un rol vădit în dezvoltarea și progresarea CGM. Rolul patogenetic al estrogenilor se observă îndeosebi în formele hormonodependente ale CGM, când celulele canceroase conțin receptori hormonilor steroizi – estrogeni (ReEg+) sau/și progesteron (RePg+). Prezența receptorilor de estrogen este un factor favorabil pentru terapia hormonală. Rolul receptorilor de progesteron este mai puțin informativ, dar și el poate fi folosit ca un factor de prognostic în sensibilitatea endocrină la nivelul scăzut al ReEg.

Cu toate că CGM este atribuit ca patologie hormonodependentă, numai 30% de tumori reacționează la terapia hormonală.

Rolul hormonilor produși de ovare (estrogeni și posibil progestinele) în geneza CGM și a celor estrogeni, produși în menopauză în țesutul adipos prin conversia ketosteroidilor, se observă în studiile epidemiologice, cât și în cercetările experimentale. Dar totuși există o contradicție între faptul rolului vădit al estrogenilor în geneza CGM și sensibilitatea minimă acestor tumori la diferite metode antiestrogenice (ovarectomia, antiestrogeni, inhibitori aromatazei), care nu depășește 30-40%.

Caracterul dereglărilor hormonale poate fi determinat de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice concomitente ale organelor sistemului hepatobiliar, endocrin – ale organelor participante la sinteza, metabolismul și epurarea hormonilor [124, 152, 239,].

În funcție de tipul dereglărilor hormonale, CGM poate fi atribuit la diverse forme etiopatogene: în perioada reproductivă s-au stabilit două forme etiopatogene – tiroideană și ovariană; pentru CGM în menopauză sunt definite formele - suprarenală și involutivă.

Datele din literatura de specialitate din ultimii ani apreciază în divers mod tipul homeostazei hormonale la bolnavele de hiperplazii dishormonale și CGM în menopauză [8, 9, 14, 24, 31].

Varietatea opiniilor despre tipul dereglărilor hormonale la bolnavele de CGM în menopauză este determinată, probabil, de faptul că în diverse populații sub influența diversilor factori tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femei în menopauză nu este identic.

Și totuși se consideră că această diversitate de dereglări hormonale conduce la hiperestrogenemie și că hiperestrogenemia de origine metabolică este caracteristică, în primul rând, pentru forma etiopatogenică suprarenală. Aspectul clinic al acestor dereglări a determinat selectarea antiestrogenelor ca tratament hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM în

menopauză și nu numai, pentru forma suprarenală, ci și pentru forma involutivă, pentru care nu este caracteristică hiperestrogenemia.

Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale ar contribui la individualizarea tratamentului hormonal la bolnavele de CGM în menopauză.

Astfel, aspectele medicale ale CGM în menopauză au devenit o problemă importantă de sănătate publică atât din punct de vedere științific, cât și din punct de vedere practic [26, 44, 75, 133, 166, 281, 309].

Cauza dereglărilor homeostazei hormonale în diverse populații pot fi și factorii ecologici. Totodată, homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză după catastrofa Cernobîl, în populația R. Moldova nu a fost studiată.

După cum se știe, în centrul reglării funcțiilor gonadice se află hipotalamusul, care transformă impulsurile în semnale neurohormonale (*releasing hormones*). Acestea din urmă, acționând asupra hipofizei, provoacă sinteza și secreția hormonilor gonadotropi care stimulează gonadele endocrine periferice.

Unele studii demonstrează că la bolnavele cu hiperprolactinemie, în glanda mamară predomină procese involutive, gradul de exprimare al cărora depinde de forma afecțiunii de bază. În hiperprolactinemia organică cu adenom hipofizar, cu nivel sporit de prolactină, amenoree stabilă, atât gradul de pronunțare, cât și frecvența proceselor involutive sunt mai mari (75%), comparativ cu hiperprolactinemia funcțională (29,5%). În geneza acestor modificări, un rol important i se atribuie nu atât creșterii nivelului de secreție al prolactinei, cât capacității acesteia de a provoca hipoestrogenemie și hipoprogenemie [6, 21, 62, 84, 98, 112].

Unii autori consideră CGM în menopauză ca o patologie de sistem, unde la fazele incipiente este legat cu dereglări sistemului imun și asociate cu patologii concomitente. Răspunzătoare de imunitatea organismului este imunitatea celulară - T-limfocitele și imunitatea umorală – imunoglobulinele A,G,M 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. 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.

Cercetările asupra capacității reactive a organismului la pacientele cu CGM în menopauză, a inclus studierea imunității celulare și a celei umorale.

1.4 Caracteristica receptorilor de estrogen, progesteron și a markerilor tumorali

Menopauza determina transformări profunde ale tuturor organelor și țesuturilor cu recepție hormonală și GM nu face excepție. După menopauza, GM suferă un proces de regresie, care se manifesta prin creșterea numărului de lobuli mamari de tip 1, și scăderea concomitentă a numărului de lobuli 2 și 3, astfel ca la sfârșitul decadelor a IV-a și a V-a de viață GM nu mai conține decât lobuli de tip 1, atât la nulipare, cât și la multipare. În decadelor a IV-a și a V-a de viață ale femeii, scade marcat și numărul lobulilor de tip 2, ce reprezintă locul de apariție atât a hiperplaziei, cât și a carcinomului „in situ”, motiv pentru care aceste entități dispar practic în această perioadă.

Este demonstrat faptul că receptorii estrogenici (ReEs) și progesteronici (RePg) se găsesc în cantități crescute în celulele din lobulii de tip 1. Pe de altă parte, este cunoscut faptul că scăderea procentajului celulelor cu număr mare de ReEs și RePg este caracteristica structurilor mamare mai bine diferențiate, astfel că gradul de diferențiere al epiteliului glandei mamare are un determinant major în expresia atât a ReEs, cât și a RePg. S-a constatat că o expresie foarte redusă a genelor, care contribuie la diferențiere, stopează proliferarea celulară în celulele lobulului de tip 1. Astfel, se poate considera că glanda mamară în menopauză suferă transformări atât la nivel fenotipic, cât și la nivel genomic, devenind susceptibil la factorii carcinogenetici [9, 15, 67, 71, 137, 170, 201].

Glandele mamare reprezintă un țesut preferat pentru hormonii sexuali, deoarece celulele lor au capacitatea de a reține mai multe molecule de estradiol decât alte țesuturi.

În celulele glandei mamare, ca organ „țintă”, au fost depistați receptori ai hormonilor sexuali de natură proteică. Țesuturile țintă „captează” hormonii, reținându-i fie la nivelul membranei celulare (în cazul hormonilor cu structură polipeptidică), fie în interiorul celulei (cum se întâmplă cu hormonii steroizi). Molecula liberă a hormonilor steroizi se leagă cu citozolul, formând complexul „hormon-receptor” care se transportă în nucleul celulei, unde se induce sintetizarea ARN-ului. Receptorii hormonilor sexuali au fost identificați în toate structurile sistemului reproductiv. Existența complexului „estradiol-receptor” în adenohipofiză demonstrează capacitatea adenohipofizei de a răspunde prin stimulare ori inhibarea hormonului FSH și LH la devierea nivelului de estradiol în sânge.

În ultimii ani metoda de bază a determinării nivelului receptorilor în CGM este imunohistochimic, care dă posibilitate de a determina concentrația reală a receptorilor în tumoră. Rolul prognostic al receptorilor de estrogen în tumoră este corelația cu alți factori, care determină prognosticul favorabil: vârsta tardivă, gradul mic de malignitate morfofpatologică, indicele mic de proliferație.

După datele altor savanți, în lipsa terapiei hormonale adjuvante indicii supraviețuirii de 5 ani la bolnavele cu ReEs pozitive e cu 20% mai înalt decât la bolnavele cu ReEs

negative [96, 137, 150]. Rezultatele altui studiu, demonstrează că rolul receptorilor în prognostic este minimală [145].

Sunt studii în care se demonstrează că sunt tumori cu receptori pozitivi, dar cu agresivitate malignă întârziată [287, 311, 312].

Probabil ca predispoziția genetică joacă un important rol, prin existența unei predominanțe a estrogen-4-hidroxilazei [167]. Stimularea excesivă, de lungă durată a țesuturilor cu receptivitate hormonală estrogenică determină o creștere a diviziunii celulare și conduce la acumularea accidentală a defectelor genetice. Rezultatul poate fi o populație celulară cu o acumulare de fenotipuri neoplazice, care atunci când atinge masa critică poate determina apariția unei tumori mamare [61, 62]. Tumorile maligne ale glandei mamare au mecanisme proprii, care determină niveluri intratumorale crescute de estrogeni, ceea ce sugerează captare crescută și retenție intratumorală a estrogenilor plasmatici; biosinteza estrogenică intratumorală sau în țesuturile adiacente [81, 84, 89].

Tumorile glandei mamare ale femeilor în menopauză au întreg echipamentul necesar sintezei estrogenice din precursorii plasmatici: aromataza - transformă precursorii androgenici în estrogeni; sulfataza - transformă estrona-sulfat în estrona; 17 β -hidroxi-steroid dehidrogenaza transformă estrona în E2.

Mecanismul principal este cel al sulfatazelor, estrona-sulfat fiind un precursor de 100-500 de ori mai important cantitativ pentru producerea E2 decât androgenii pe calea aromatazei [168, 187, 190, 218].

Deci nivelurile intratumorale de estrogeni sunt în principal rezultatul sintezei intratumorale și mai puțin al aportului de origine plasmatică. Aproximativ 50-80% din tumorile glandei mamare au receptori estrogenici.

Evoluția de la celula glandulară normală la celula malignă este remarcată, pe de o parte, de rolul estrogenilor și receptorilor lor în geneza tumorii și, pe de altă parte, de evoluția receptorilor estrogenici, care în timp dispar sau suferă mutații, ce-i fac să nu mai reacționeze la estrogeni, tumorile devenind hormono-independente. Progestagenele nu par să exercite un efect protector asupra transformării țesutului glandular sub influența estrogenilor în cancerul glandei mamare.

Ca și pentru estrogeni, esențial este rolul receptorilor progesteronici, receptorul de tip A (PgR A) având efect modulator asupra receptorului de tip B (PgR B), ce are efecte proliferative asupra țesutului mamar. Sunt categorii de progestative care stimulează apoptoza celulelor mamare, apoptoza crescută părând să joace un rol în răspunsul tumorilor mamare la terapia hormonală. Scăderea apoptozei poate juca un rol important în agresivitatea cancerului de sân.

În evoluția naturală a incidenței în cancerul glandei mamare, se constată o reducere a pantei frecvenței după 50 de ani - vârsta menopauzei [30, 41, 52, 78, 99, 115, 142]. În țesutul tumoral al glandei mamare se produc local estrogeni, cea mai mare cantitate de estrogeni existenți intracelular fiind produși, la majoritatea femeilor, prin biosinteza "in situ". Menținerea nivelurilor intratumorale de estradiol este independentă de nivelurile sanguine hormonale la femeia în menopauză. Producția locală de estrogeni este implicată în proliferarea leziunilor mamare premaligne. Ceea ce este, ca toate studiile efectuate au arătat un risc relativ de cancer glandei mamare mai mare la utilizatoarele terapiei hormonale decât la neutilizatoarele. Deși nu există dovezi ale unor diferențe marcate între riscul relativ de cancer mamar, între tratamentul estrogenic și cel combinat estrogen/progesteron [132, 135, 148, 154, 169], totuși studiile mai recente au arătat un risc mai mare pentru terapia combinată estro-progestativă. Astfel, studiul Women Health Initiative (WHI) a concluzionat că o terapie de peste 5 ani crește riscul și că există diferențe marcate în funcție de schema utilizată [14, 26]. Mai recent, datele One Million Women Study le-au confirmat pe cele ale studiului precedent, arătând că există în mod clar un risc mai mare pentru terapia combinată, față de terapia estrogenică [157].

Determinarea structurii receptorilor steroizi a demonstrat existența unei „superfamilii” de receptori hormonalți proveniți prin diviziuni succesive dintr-o genă ancestrală comună. Interesul pentru dozarea receptorilor estrogenici și receptorilor progesteronici a devenit un element important de prognostic în orientarea tratamentului adjuvant, la care se asociază și alți markeri (HER2/neu, Erb-B2, int-2, c-myc), receptori pentru factorul de creștere epidermal (EGF), catepsina D.

Literatura de specialitate recunoaște și descrie două mecanisme ale activării receptorilor estrogenici:

- mecanismul clasic al activării ReEs nucleari: cuplarea hormonului cu receptorul declanșează direct sau indirect (prin intermediul altor proteine) începutul transcripției;
- mecanismul activării ReEs membranari, important în cancerul mamar, deoarece poate declanșă direct și indirect căi importante de stimulare a factorilor de creștere.

Aceste două tipuri de efecte ale activării ReEs: nongenomic și genomic pot activa căile factorilor de creștere, fiind implicate în rezistența la diferite terapii endocrine [15, 42, 137, 282].

Femeile în premenopauză la care s-a practicat ovariectomia bilaterală înainte de 50 de ani pot beneficia, conform statisticilor, de reducerea riscului de cancer glandei mamare până la 50%.

De aceea determinarea ReEs și RePg are un rol semnificativ pentru CGM în menopauză și mai ales în postmenopauză.

I.5 Concluzii la capitolul 1

1. Studiile confirmă rolul diferitor factori: sociali, genetici și rolul particularităților funcției reproductive în riscul CGM. În ultimii ani se efectuează cercetări dedicate noilor factori exogeni și endogeni în riscul CGM în perioada menopauzală.

2. Varietatea opiniilor despre tipul dereglărilor hormonale la bolnavele de CGM în menopauză este determinată, probabil, de faptul că în diverse populații sub influența diverșilor factori tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femei în menopauză nu este identic.

3. În literatura de specialitate nu există o părere unică privind rolul diferitelor patologii suportate și concomitente în dezvoltarea CGM la femei în menopauză. Totuși, la momentul actual, rămâne a fi oportună necesitatea cercetării mai aprofundate a relației dintre CGM și maladiile concomitente. Importanța patologiei altor organe (hormonproducătoare, care participă la metabolismul și epurarea hormonilor) în dezvoltarea CGM este diversă.

4. Diferite studii menționează, în mod divers, rolul ReEs și RePg, în care se menționează că acestea nu au un rol semnificativ, sau au importanță numai la tratamentul efectuat.

5. Creșterea incidenței CGM în menopauză, diverse opinii în privința aspectelor imuno-hormonale, sociale, familiale, ponderii diverșilor factori în realizarea riscului în patologia dată, face necesitatea studiului acestei probleme.

II. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica materialului clinic

Lucrarea a fost efectuată în Instituția Medico Sanitară Publică Institutul Oncologic în baza unui material prospectiv de investigație clinică complexă la 556 de paciente tratate în IMSPIO 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”. Din acest masiv de studiu, lotul de bază a constituit 355 de femei, bolnave de CGM (lotul I) și 201 bolnave, la care au fost depistate alte 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 la lotul de control – $62,1 \pm 0,75$ ani (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Vârsta medie a pacientelor în menopauză

Loturile de paciente	n.a.	Vârsta medie (M±m)
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, iar din grupul II, a constituit $68,3 \pm 0,41$ ani (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Vârsta medie a pacientelor repartizate după formele 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 №1,2, chimioterapie №1,2,3, radioterapie №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 (anexa 1), care include: date de pașaport, anamneza genetică, particularitățile funcției reproductive.

Fișă 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 răspîndirii procesului tumoral (USG - organelor abdominale, bazinul mic, glandei tiroide; R-fia cutiei toracice, scintigrafia scheletului osos în regim „corp integru”);
5. studiul funcțional a sistemelor – cardiovascular, hepatobiliar și a maladiilor dismetabolice;
6. studiul indicilor biochimici - (glucoza, ureea, bilirubina, proteina totală, α -amilaza, AlAT, AsAT, fosfataza bazică, ionograma, coagulograma);
7. analiza generală a sîngelui – 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 statutului 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 și Progesteron.

2.2 Metodele 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 (la necesitate).

Metodele instrumentale pentru determinarea caracterului procesului tumoral în glandele mamare:

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, organelor bazinului mic și abdominal s-a efectuat în Departamentul de USG a IMSP IO la aparatul „Aloka 1200”.

Radiografia cutiei toracice – prin metoda standardă, pentru vizualizarea posibilelor modificări secundare în plămâni și ganglionii limfatici mediastinali la pacientele cu CGM.

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

Metoda citologică – studierea frotiului din punctatul tumorei sau/și din ganglionii limfatici axilari, care s-a efectuat prin *biopsia aspiratoare* sau prin *amprente* din secrețiile mamelelor și raclaje marginale din tumorile ulcerate. Au fost efectuate în laboratorul citologic al IMSP IO. Fixarea

preparatelor s-a efectuat după metoda lui Leişman, iar colorarea lor – după metoda lui 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 cu CGM în menopauză

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 antigenelor tumorale CEA; CA-153 s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică (imunofermentativă) ELISA. Chiturile de reactive 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 evaluării statusului imun se colecta sânge venos - recoltat aseptice pentru analiza generală a sângelui, inclusiv numărul de leucocite și leucograma, luate în considerație în continuare la calcularea cifrelor absolute ale indicilor imunității.

Pentru determinarea statutului 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 (2.1):

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + N + S + M}, \text{ unde} \quad (2.1)$$

L – limfocite, CP – celule plasmatiche, 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 după metoda semnificativă cu folosirea următoarelor criterii:

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

2.4 Metode de procesare statistică

Prelucrarea matematică a fost efectuată în secția matematică a Centrului Cardiologic la mașina de calcul tip „Pentium-3”. 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-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul “ CHI^2 ” (X^2).

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

Depistarea factorilor de risc și informativitatea parametrilor studiați pentru diagnosticul diferențial s-a efectuat folosind analiza discriminantă ”pas cu pas”. Analiza discriminantă (formula 2.2) constă în elaborarea unui set de funcții liniare F_j ale vectorului X :

$$F_j = \sum_{i=1}^n A_{ij} * X_i + b_j \quad (2.2)$$

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.

2.5 Concluzii la capitolul 1

1. Lucrarea științifică prezentată a fost concepută ca un studiu prospectiv descriptiv (evaluarea particularităților clinico-biologice a CGM la pacientele în menopauză) și comparativ (contrapunerea lotului de control). Vârsta medie a pacientelor cu CGM a fost de $60,1 \pm 0,41$ ani, iar la lotul de control – $62,1 \pm 0,75$ ani.
2. Pentru determinarea particularităților clinico-biologice ale CGM la pacientele în menopauză, a fost elaborată o fișă de examinare, care include: date generale, anamneza genetică, metodele de confirmare a diagnosticului CGM și extinderea acestuia, indicii metabolici, particularitățile funcției reproductive, homeostaza hormonală, statusul imun, patologiiile concomitente, markerii tumorali, expresia receptorilor de Es și Pg.
3. Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-a determinat prin metoda T-Student.
4. Valorile lui ”p” mai mici de 0,005 vor fi evedențiate în tabele.
5. Aprecierea factorilor prioritari de risc în CGM în menopauză s-a efectuat prin aplicarea analizei discriminante ”pas cu pas”.

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

3.1. Particularitățile factorilor de risc

Pentru apariția CGM în orice perioadă biologică, inclusiv în menopauză, nu există un singur factor responsabil, ci sunt mai mulți factori de risc.

Deaceia primele cercetări epidemiologice au arătat, că riscul CGM variază în funcție de câteva „întâmplări” hormonale: riscul se mărește printre grupurile de femei care au avut în familie cazuri de cancer a glandei mamare (bunică, mamă, soră), chiar dacă acesta a fost diagnosticat după menopauză, femeile care au avut primul ciclu menstrual la o vârstă fragedă, înainte de 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 sau deja cancer mamar; riscul scade la femeile care au născut până la 18 ani [1,5, 28, 37, 57, 59, 78, 96, 208].

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. Numeroșii parametri care au fost 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 de cercetări diverse.

Incidența în CGM la femei în menopauză în diferite țări ale lumii variază. Acest fenomen, în mare măsură, e determinat de divergența ponderii factorilor de risc în CGM în diverse populații. [28,35,52,66,107,208,260,290].

De aceea am studiat acesti parametric la populația feminină din țara noastră.

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

În lotul pacientelor cu CGM predominau locuitoarele din localitățile urbane - în 58 % și în 42% din localitățile rurale. În lotul de control au fost 36,7 % - din localitățile urbane și 63,3% - din localitățile rurale, cu diferență statistic veridică între loturi ($p < 0,01$). (Figura 3.1)

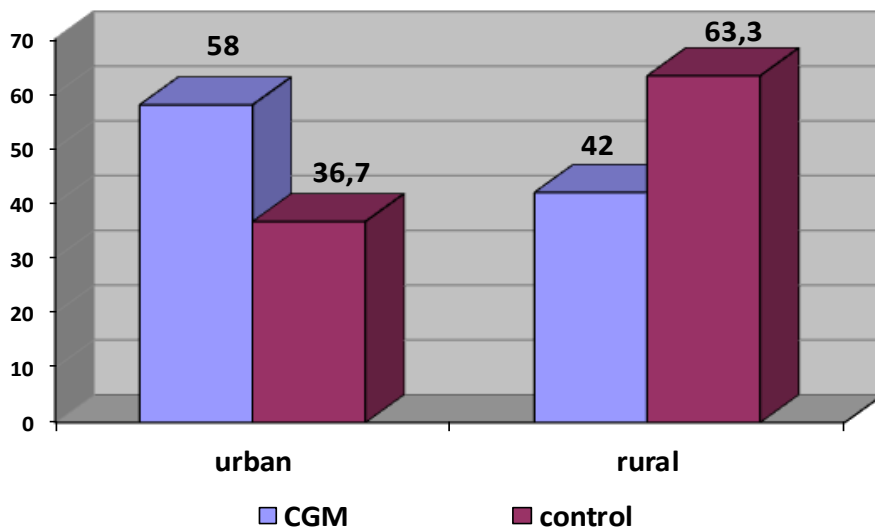


Fig. 3.1 Repartizarea conform locului de trai a pacienților din studiu

După statutul 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 3.1)

Tabelul 3.1 Apartenența socială a pacienților din loturile de studiu

Apartenența socială	Loturile de pacienți		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	

Un risc major în CGM în perioada menopauzală, conform datelor literaturii, îl au femeile divorțate sau care nu au fost căsătorite, ceea ce se explică prin trauma psihică, dereglărilor hormonale, asocierea patologiilor concomitente [40,68,93,103,245].

Starea familială a bolnavelor din loturile de studiu era diversă. Din lotul pacienților bolnave de CGM, căsătorite erau 97,3%, necăsătorite – 1,5%, divorțate – 0,9% și văduve – 0,3%. Din lotul pacienților „control” căsătorite au fost în 62,2%, necăsătorite 13,3%, divorțate – 11,2% și văduve – 13,3%. (Tabelul 3.2)

Tabelul 3.2 Starea familială a pacienților din loturile de studiu

Starea familială	Loturile de pacienți		P
	CGM (%)	Control (%)	
Necăsătorite	1,5	13,2	< 0,001
Căsătorite	97,2	62,2	
Divorțate	0,9	11,2	< 0,001
Văduve	0,3	13,3	< 0,001

După cum se vede starea familială nu joacă un rol semnificativ în riscul apariției CGM la femeile în menopauză.

Rolul funcției ovariene este însemnat în geneza CGM în general și mai ales la paciențele în menopauză. Multe studii sunt consacrate corelației dintre vârsta primului ciclu menstrual și a menopauzei în incidența CGM.

Unii autori susțin că prima menstruație stabilită la vârsta precoce – până la 12 ani, ridică riscul în CGM [235,279,289]. Ținând cont că părerile savanților în privința rolului vârstei primului ciclu menstrual și al caracterului acestui în riscul CGM, sunt diverse, am studiat acești factori și la paciențele din loturile cu CGM și de control.

În lotul bolnavelor de CGM primul ciclu menstrual s-a stabilit până la 14 ani la 27,5 %, între 14-15 ani – la 57,1% și la 15,4% primul ciclu s-a stabilit la 16 și mai mulți ani. În lotul de control, primul ciclu menstrual s-a stabilit până la 14 ani - la 56,2%, 24% - între 14-15 ani și la 19,8% la 16 și mai mulți ani. Diferența frecvenței acestui factor între loturi e veridică – (p <0,001). (Tabelul 3.3)

Tabelul 3.3 Vârsta menarhei la bolnavele în loturile de studiu

Vârsta menarhei	Loturile de paciente (%)		P
	CGM (324)	Control (192)	
Până la 14 ani	27,5	56,2	< 0,001
14-15 ani	57,1	23,9	< 0,001
>16 ani	15,4	19,8	

Deci, datele obținute nu confirmă ridicarea riscului în CGM, în funcție de vârsta menarhei la populația feminină în Republica Moldova.

În lotul bolnavelor de CGM au fost în faza reproductivă - 2,5%, climax – 7,4%, menopauză până la 5 ani – 24,6%, menopauză mai mult de 5 ani – 65,5%. Din lotul de control în perioada reproductivă erau 2,6%, climax – 20,5%, menopauză până la 5 ani – 30,8%, menopauză mai mult de 5 ani – 46,1%. Diferența frecvenței între loturi fiind veridică $p < 0,001$ (Tabelul 3.4)

Tabelul 3.4 Perioada biologică la paciente din loturile de studiu

Perioada biologică	Loturile de paciente (%)		P
	CGM (325)	Control (195)	
Reproductivă	2,5	2,6	
Climax	7,4	20,5	< 0,001
Menopauză până la 5 ani	24,6	30,8	
Menopauză mai mult de 5 ani	65,5	46,1	

Ciclu menstrual neregulat, îndelungat sau abundent mărește considerabil riscul dezvoltării neoformațiilor, inclusiv CGM, deoarece reflectă dereglări pronunțate complexe în homeostaza hormonală sau și dereglări metabolice, ca rezultat al patologiei hepatice [235,297,299,303].

Se observă că riscul major în CGM este la femeile care au avut un ciclu menstrual de 4-5 zile, decât la cele care au avut ciclu menstrual de 3 zile. (Tabelul 3.5)

Tabelul 3.5 Caracteristica ciclului menstrual în loturile de studiu

Zile menstruale	Loturile de paciente (%)		P
	CGM (324)	Control (192)	
3	9,2	43,7	< 0,001
4-5	75,0	32,8	< 0,001
>6	15,8	23,4	

Un factor de risc în declanșarea CGM este legat de dereglarea funcției sexuale. Unii autori susțin că debutul vieții sexuale tardive, după 20 ani, majorează riscul în CGM.

Studiind caracteristica acestui parametru la pacientele din loturile examinate, am stabilit că: debutul vieții sexuale până la 20 ani s-a dovedit la pacientele cu CGM în 13,8%, în lotul de control - 23,4%, la vârsta 21-25 ani s-a stabilit la 81,7% paciente cu CGM și 39,6% din lotul de control, la vârsta de 26–30 ani au fost caracteristice pentru 4,1% paciente cu CGM și 20,3% din lotul de control, la vârsta de 30 și mai mult primele relații sexuale au avut 0,3% bolnave de CGM și 16,7% respectiv. (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Debutul vieții sexuale la pacientele din loturile de studiu

Loturile de paciente	n.a	Debutul vieții sexuale (ani)			
		până la 20	20-25	26-30	>30
I. CGM (%)	318	13,8	81,8	4,1	0,3
II. Control (%)	192	23,4	39,6	20,3	16,7

Pentru pacientele din loturile de studiu, timpul debutului vieții sexuale nu are un rol important în inițierea procesului malign.

Am studiat corelația între riscul apariției CGM și paritate, fiindcă sunt păreri diferite la această problemă care reprezintă interes din punct de vedere epidemiologic (Tabelul 3.7).

În lotul CGM nulipare (3,8%) au fost mai puține, decât în lotul de control (12,5%); totodată frecvența nașterilor a 2 și mai mulți copii, în CGM (81,0%) a fost mai mare decât în lotul de control (60,4%).

Tabelul 3.7. Numărul de nașteri la pacientele din loturile de studiu

Loturile de bolnave	Numărul nașterilor (%)				
	n-a născut	1 copil	2 copii	3-5 copii	> 6 copii
CGM (316)	3,8	15,2	56,0	24,0	1,0
Control (192)	12,5	27,1	31,8	28,1	0,5

Prin urmare, numărul nașterilor nu joacă un rol important în riscul apariției CGM în populația feminină a Republicii Moldova.

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

Numărul avorturilor în loturile de studiu s-au repartizat în felul următor: 1-2 avorturi – 47,9% bolnave cu CGM, 3-5 – 30,2%, 6-10 – 7,7%, >10 – 1,6% și nu au avut 12,5%. În grupul de control 1-2 avorturi au avut – 37,8%, 3-5 avorturi – 16,6%, 6-10 avorturi – 6,7%, > 10 avorturi – 1,5 și nu au avut – 37,3%. Diferența frecvenței între loturi fiind veridică $p < 0,001$ (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Numărul de avorturi la pacientele din loturile de studiu

Loturile de paciente	Numărul de avorturi (%)				
	1-2	3-5	6-10	>10	0
CGM (311)	47,9	30,2	7,7	1,6	12,5
Control (193)	37,8	16,6	6,7	1,5	37,3
P		<0,001			<0,001

Dereglările hormonale provocate de întreruperea sarcinilor, au importanță în declanșarea CGM în general, cât și la pacientele în menopauză.

Un factor de risc recunoscut de toți este cel genetic. Reflectarea parțială a prezenței acestui factor de risc este posibilă și în baza studierii anamneșticului ereditar – predispunerea ereditară la formațiuni maligne, inclusiv CGM. Prezența oricărui factor de risc, de asemenea și a celui ereditar, se atribuie la categoria „posibil și realitate”, deoarece nu toate femeile cu anamneștic ereditar agravat se îmbolnăvesc de CGM. Pacientele bolnave de CGM au avut rude bolnave de CGM în 13,2% și 4% din 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 3.9).

Tabelul 3.9. Frecvența factorului eriditar la pacientele din loturile de studiu

Loturile de studiu	Antecedente ereditare			
	Cancer glandei mamare		Cancer 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 anamnesic, la rudele de linia I-II, e de 3,3 ori mai mare decât la pacientele din lotul de comparație și de 3,9 ori mai mare la pacientele cu antecedente ereditare de cancer altor organe decât la pacientele din lotul de comparație ($p < 0,001$). Între formele etiopatogenetice s-a stabilit următoarele raporturi: în forma suprarenală bolnavele de CGM au avut rude bolnave de cancer mamar în 9,5% și cu cancer altor organe în 27%, comparativ cu cele din lotul de comparație, respectiv 6,2% și 1,9%. Din grupa formei involutive bolnavele de CGM au avut rude bolnave de cancer mamar în 17,5% și 32% cu cancer altor organe, în lotul comparativ, respectiv 1,9% și 7,6%. Diferența veridică s-a stabilit $p < 0,001$ (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Frecvența factorului eriditar la pacientele cu CGM în diferite forme etiopatogenetice

Forme etiopatogenetice	Grupurile de studiu	Antecedente ereditare			
		Cancer glandei mamare		Cancer 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		$P_{3-4} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,347$		$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	

De și factorul eriditar se consideră caracteristic pentru bolnavele de CGM în vârsta tânără, datele obținute confirmă frecvența veridic înaltă pentru bolnavele cu ambele forme etiopatogenetice în menopauză.

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, ce se lămurește în primul rând de prezența 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 3.1).

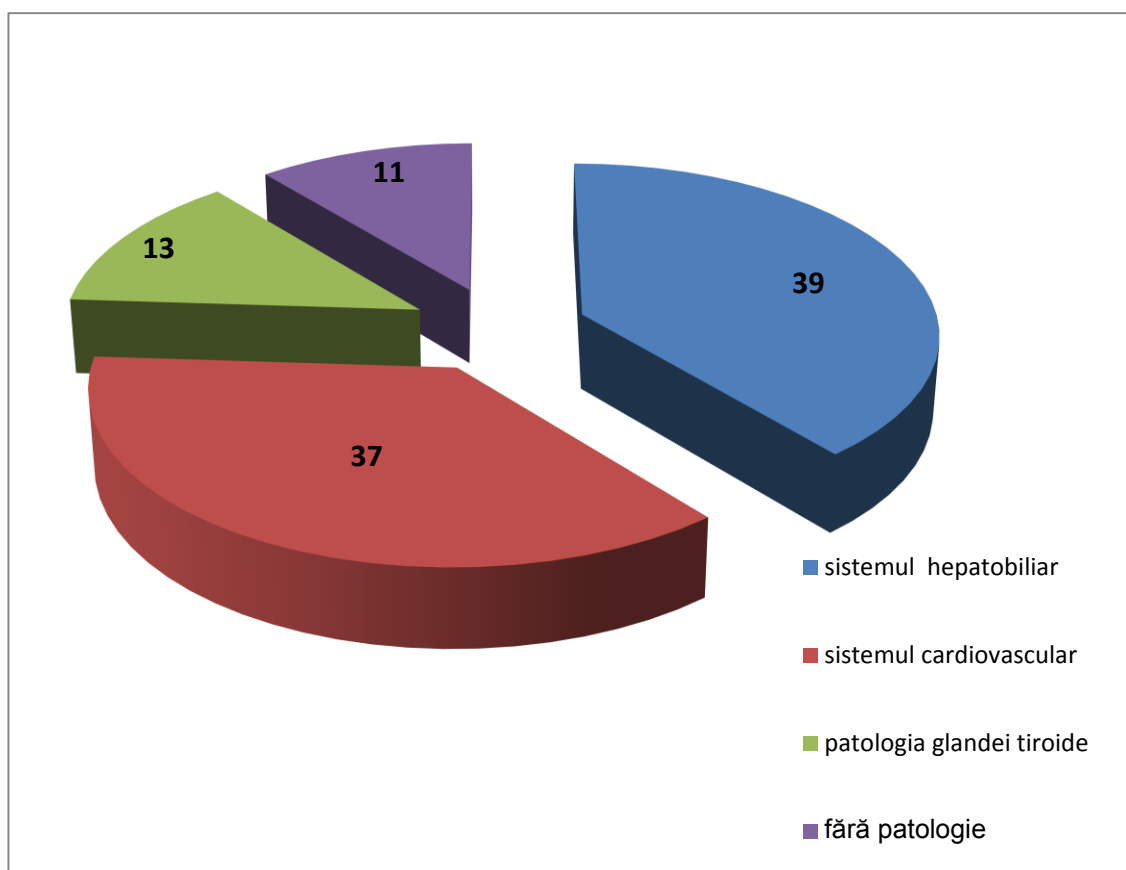


Fig.3.1. Patologia concomitentă la pacientele din loturile de studiu

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 – 34,8%, sistemul cardiovascular – 51,7%, patologia glandei tiroide – 1,0% și fără patologie 40,3%. Diferența între grupuri este veridică $p < 0,001$ (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. 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			

Între grupele de vârstă patologia sistemului hepatobiliar s-a depistat în 68,1% - de la 50 până la 59 ani (forma etiopatogenetică suprarenală- grupul 1) și 73,8% - după 60 și mai mulți ani (forma etiopatogenetică involutivă- grupul 2); sistemului cardiovascular în 61% - grupul I și 76,4% - grupul II; patologia glandei tiroide – respectiv 21,8% și 25,1%; nu sa depistat patologie concomitentă la – respectiv 23,8% și 15,9%. Diferența între grupuri este veridică $p < 0,01$ (Figura 3.2).

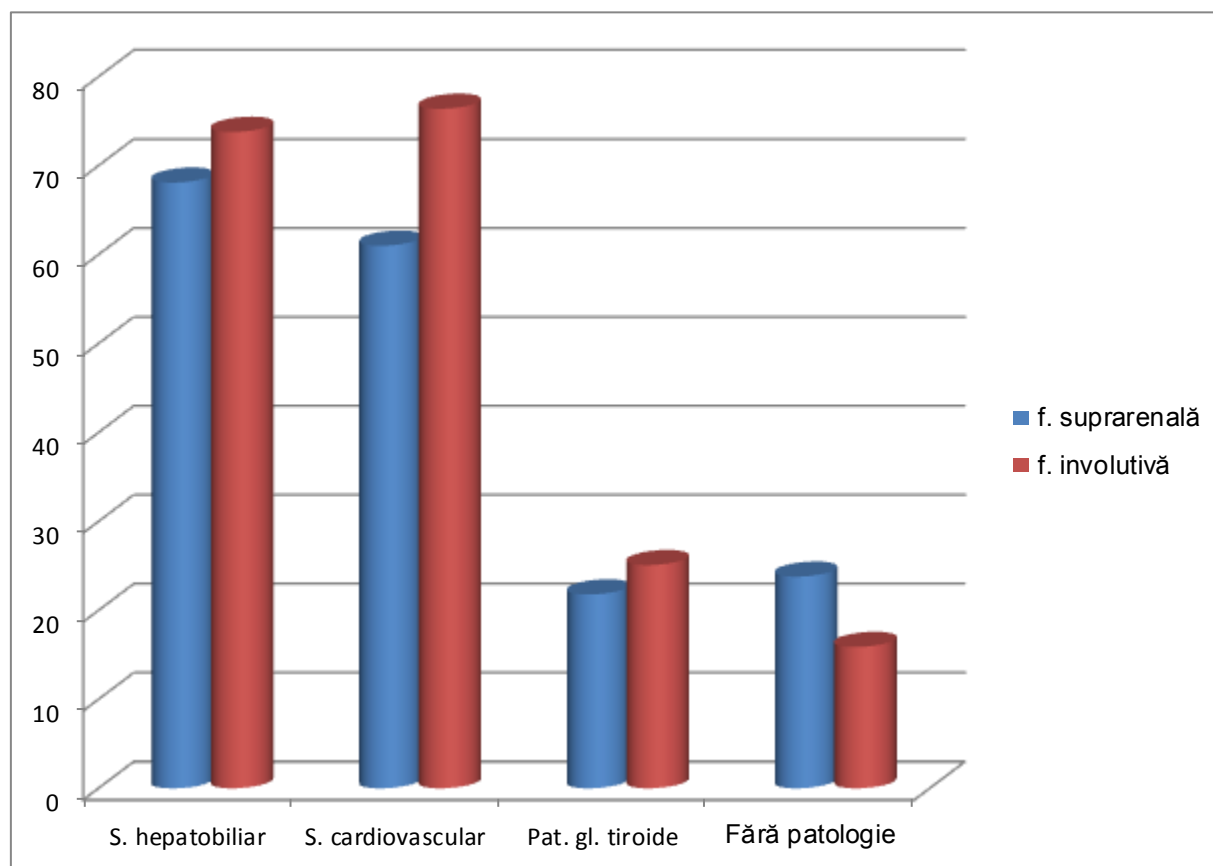


Fig.3.2. Patologia concomitentă în diferite forme etiopatogenetice ale CGM.

Patologia sistemului hepatobiliar ocupă un rol deosebit în riscul apariției CGM, în legătură cu rolul care-l îndeplinește – metabolismul și epurarea hormonilor, inclusiv Pl, Es și altor hormoni.

Patologia sistemului hepatobiliar predomină la pacientele cu CGM din grupul cu forma etiopatogenetică suprarenală 89,4% și din grupul cu forma etiopatogenetică involutivă - 93,4%; în lotul de control respectiv – 26% și 42,9% la femeile din aceleași grupuri de vârstă (Figura 3.3).

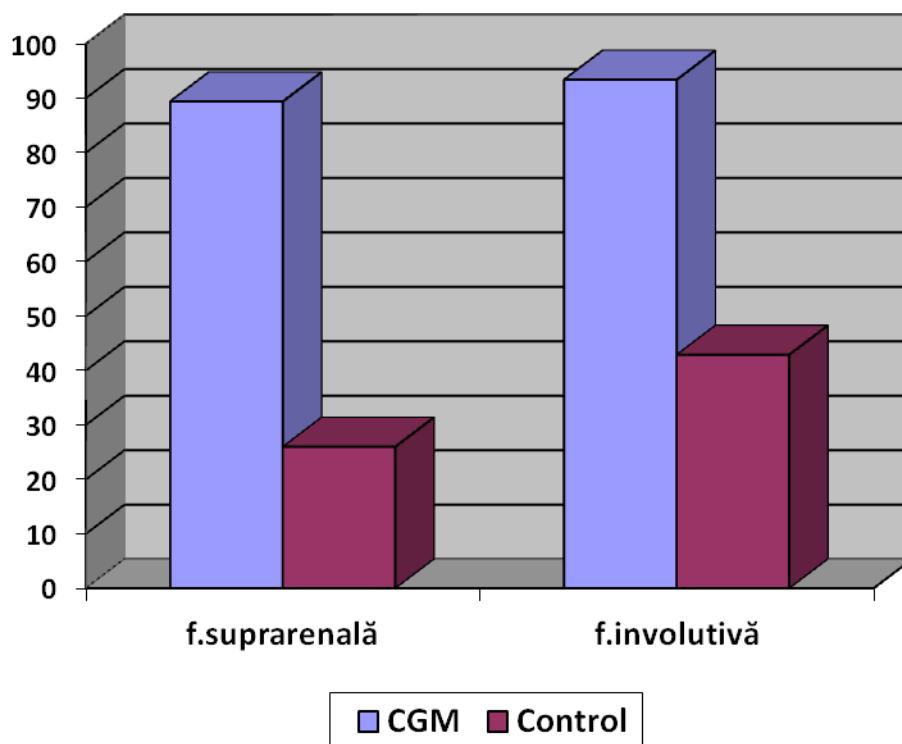


Fig.3.3. Patologia sistemului hepatobiliar în diferite forme etiopatogenetice ale CGM

Studiul indicilor metabolici, la pacientele cu CGM în menopauză, cu patologia concomitentă a sistemului hepatobiliar a depistat caracteristice devieri – scăderea proteinei totale, albuminei și mărirea nivelului bilirubinei, α – amilazei, fosfatazei bazice, AlAT, etc. Sa stabilit că la pacientele cu CGM bilirubina totală și directă nu au deviat și sunt practic egale, însă are loc creșterea bilirubinei indirecte comparativ cu bolnavele din lotul de control, respectiv $10,7 \pm 0,4$ 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, respectiv – $42 \pm 0,9$ 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 3.12).

Tabelul 3.12. Indicii metabolici al sistemului hepatobiliar la pacientele din lotul de studiu

Indicii metabolici (M±m)	Loturile de bolnave		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 (U/l)	167,1±6,8	126,1±46	
α-amilaza (U/l)	64,3±2,1	39,9±3,9	<0,001

Indicele AlAT a variat în toate loturile: mai înalt l-au avut pacientele cu CGM - 39±2,2U/l, ceea ce e de 1,6 ori mai mult, decât la pacientele din lotul de comparație - 23,8±3,2 U/l. În forma etiopatogenetică suprarenală la bolnavele de CGM AlAT-ul a fost – 40,3±2,8 U/l și în forma etiopatogenetică involutivă – 37,7 U/l, comparativ cu pacientele din loturile de control, respectiv 26,1±4,6 U/l și 19,2±2,3 U/l. S-au depistat semnificații veridice în toate loturile examinate - p <0,05.

Indicele α-amilazei de asemenea a fost mai ridicat la pacientele cu CGM – 64,3±2,1 U/l comparativ cu lotul de control – 39,9±3,9. Între formele etiopatogenetice la pacientele cu CGM s-a stabilit 63±3,2 U/l în lotul cu forma suprarenală și 65,7±2,8 U/l – la cele cu forma involutivă, comparativ cu grupul de control - respectiv 40,4±3,7 U/l și 36,3±25,7 U/l (Tabelul 3.13).

La bolnavele de CGM, în grupa 2, s-a stabilit mărirea indicilor: α-amilazei -66,1±2,8(u/l), fosfatazei bazice -173,1±10,6(u/l), albuminei 42,9±1,6(g/l) comparativ cu grupa 1, respectiv 63 ±3,2(u/l), 159,8±8,6 (u/l), 40,9±1,0 (g/l). Diferență statistic veridică nu s-a stabilit.

Așadar, pentru toate pacientele cu CGM, este caracteristică mărirea cu 1,3-1,6 ori a indicilor metabolici corespunzători. Diferențe veridice al acestor indici la bolnavele cu forma etiopatogenetică suprarenală comparative cu aceasta în forma involutivă nu s-a stabilit.

Tabelul 3.13. Indicii metabolici la pacientele cu CGM în diferite forme etiopatogenetice

Grupele de paciente		Valoarea indicelor (M±m)							
		Bilirubina (mmol/l)			Prot. totală (g/l)	Albumina (g/l)	AIAT (u/l)	Fosf. bazică (u/l)	α-amilaza (u/l)
		totală	directă	indirectă					
1. Suprarenală (189)	a. CGM	14,7±0,5	5,1±0,2	10,8±0,4	74,6±0,8	41±1,0	40,3±2,8	159,9±8,6	63±3,2
	b.Control	12±0,7	5,3±0,5	7,8±0,4	71,5±1,3	44±12,9	26,1±4,6	126,1±45,9	40,4±3,7
2. Involutivă (166)	c. CGM	15,1±1	5,6±0,3	10,7±0,6	73,3±0,8	42,9±1,6	37,7±3,5	174,7±10,8	65,7±2,8
	d.Control	18,5±7,1	4,7±1,3	6,9±0,6	69,3±3,6		19,2±2,3		36,3±25,7
P		p _{a-b} <0,01		p _{a-b} <0,001 p _{c-d} <0,001	p _{a-b} <0,05		p _{a-b} <0,01 p _{c-d} <0,001		p _{a-b} <0,001

Patologia sistemului cardiovascular a fost depistată la 71,4% de bolnave de CGM în forma suprarenală și s-a manifestat prin următoarele patologii: boala hipertonică - 22,2%, boala ischemică - 41,3%, stenocardie - 5,8%, cardiocleroză—8%, miocardiodistrofie dishormonală - 54,5%. În forma involutivă patologia sistemului cardiac s-a manifestat la 85,5% (Figura 3.4).

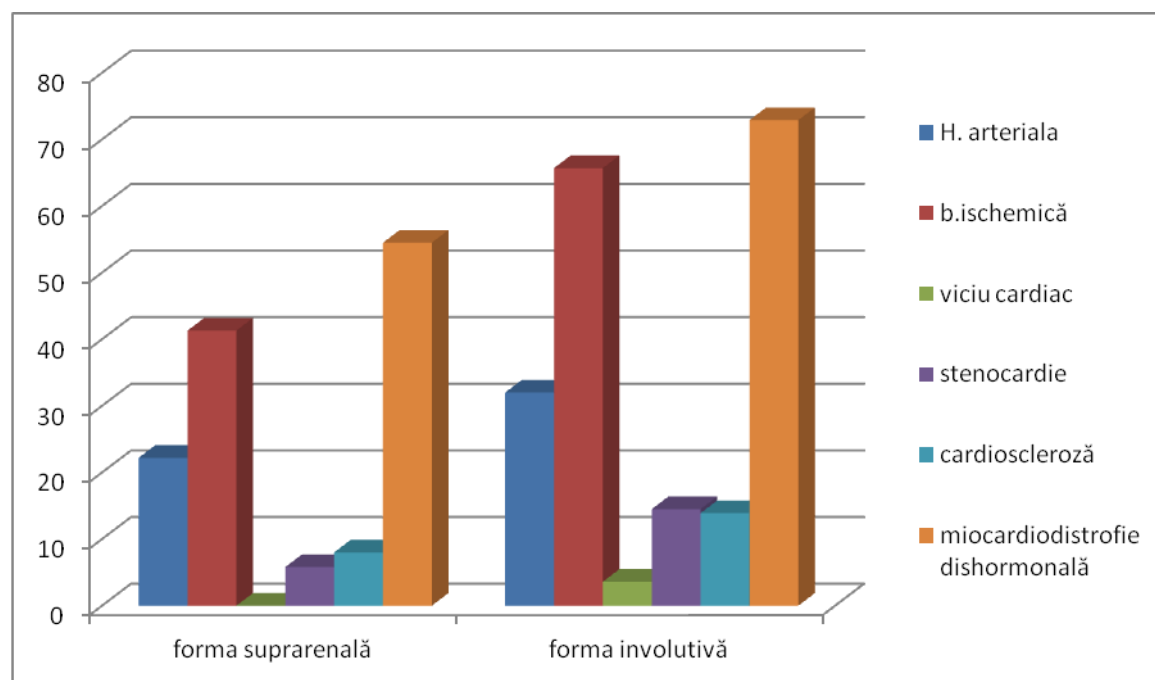


Fig. 3.4. Frecvența patologiei sistemului cardiovascular în lotul de studiu în diferite forme etiopatogenetice

Indicii ionogramei la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului cardiovascular au arătat că nivelele Na și K sunt ridicate cu semnificație veridică ($p < 0,05$) – $143,3 \pm 0,9$ mmol/l și $4,6 \pm 0,1$ mmol/l comparativ cu lotul de control – $139,9 \pm 0,9$ mmol/l și $4,2 \pm 0,2$ mmol/l (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Indicii ionogramei la bolnavele de CGM în menopauză

Loturile de bolnave	Indicii ionogramei			
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Cl (mmol/l)
CGM+patologia sistemului cardiovascular (277)	$143,3 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,02$	$103,7 \pm 0,9$
Control (78)	$139,9 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$106,1 \pm 3,1$
p	$< 0,05$	$< 0,05$		

Studiul a demonstrat că la bolnavele de CGM în menopauză patologia sistemului cardiovascular se manifestă majoritar prin hipertensiune arterială, boala ischemică și miocardiodistrofie dishormonală. Patologia glandei tiroide s-a manifestat în 31,7% de bolnave - forma etiopatogenică suprarenală și în 40,9% - forma involutivă. Pentru ambele forme etiopatogenetice e caracteristică frecvența înaltă a patologiei tiroidiene, însă hipotireoza e mai frecventă în forma involutivă - 22,8%, decât în suprarenală - 7,4% (Figura 3.5).

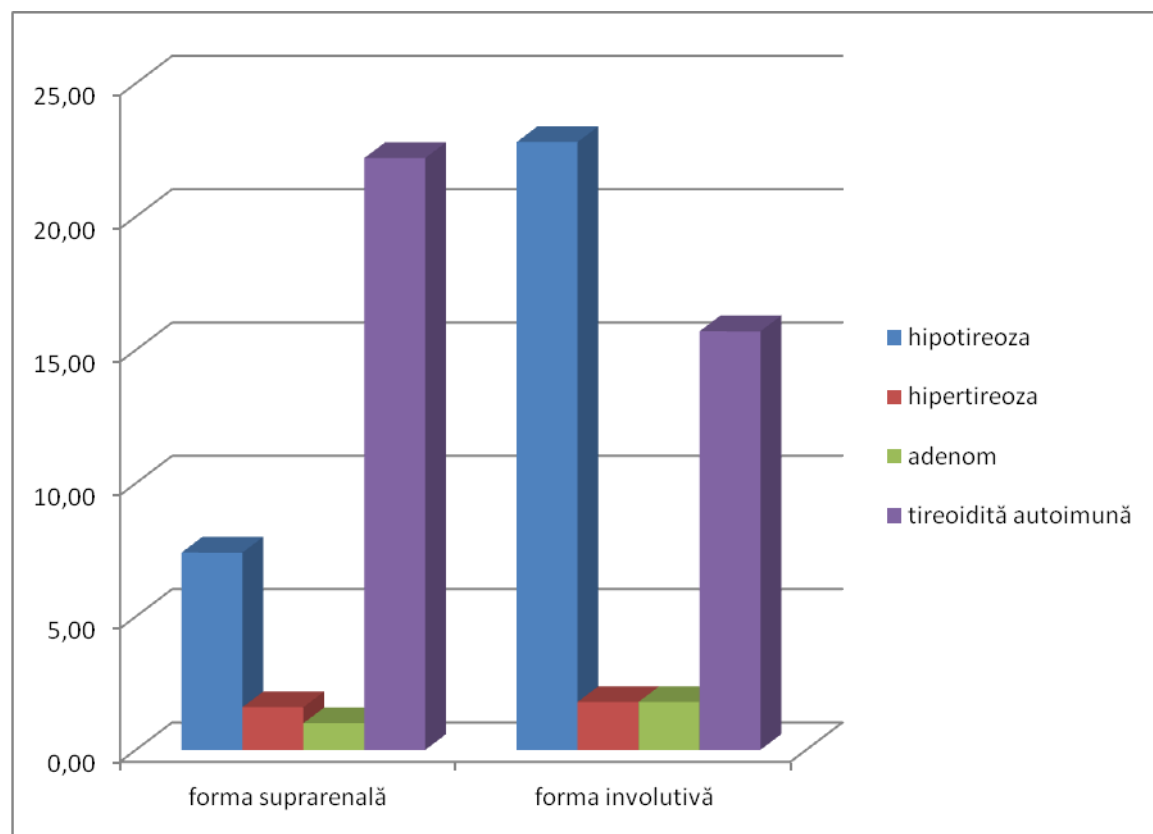


Fig. 3.5. Patologia glandei tiroide în diferite forme etiopatogenetice ale CGM.

Indicii homeostazei hormonale tiroidiene la bolnavele de CGM asociat cu patologia glandei tiroide au fost ridicați: T₃ -129±14,8 ng/dl, T₄ -11,6±3,4 μg/dl comparativ cu bolnavele fără patologia glandei tiroide, respectiv 106,1±2,6 ng/dl și 6,9±0,4 μg/dl (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Indicii homeostazei tiroidiene la bolnavele din lotul de studiu

Loturile de bolnave	TSH (mIU/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)
a. CGM (355)	4,5±0,5	106,1±2,6	6,9±0,4
b. CGM+patologia gl. tiroide (128)	4,2±1,2	129±14,8	11,6±3,4
c. Control (201)	5,1±0,6	103,0±1,75	5,8±1,72
P			a-c <0,01

La bolnavele din lotul de studiu s-a evidențiat că indicii hormonilor T₃ și T₄ sunt ridicați la bolnavele de CGM asociat cu patologia glandei tiroide, respectiv 129±14,8 ng/dl și 11,6±3,4μg/dl comparativ cu lotul de control, respectiv - 102,4±1,75 ng/dl și 5,8±1,72 μg/dl.

3.4 Dereglările hemodinamice la pacientele cu CGM în menopauză.

Inițierea și dezvoltarea CGM decurge cu schimbări a indicilor hematologici: anemie, VSH ridicat, micșorarea leucocitelor, limfocitelor și subpopulațiilor lor [40,45,88,119,126,268,282]. În acelaș timp cercetările studiului schimbărilor indicilor hematologici la bolnavele de CGM în dependență de vârstă, răspândirea procesului malign nu se poate de socotit satisfăcător.

La pacientele bolnave 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, respectiv 123,4g/l și 4,3. Sunt scăzuți indicele de culoare, leucocitele 0,87‰ și 5,1, comparativ cu lotul de comparație 1,0 ‰ și 6,8. Între loturi s-a stabilit diferență veridică p<0,001 (Tabelul 3.16).

De asemenea este o creștere a eozinofilelor, monocitelor și VSH la bolnavele cu CGM, respectiv 2,9, 6,2 și 14mm/oră.

Tabelul 3.16. Indicii hemogramei la bolnavele cu CGM în menopauză

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

La bolnavele de CGM în menopauză se observă o schimbare a indicilor ai coagulogramei și anume mărirea indexului protrombinic 94,3±0,4% , iar mărirea timpului activat de recalificare 52±0,5sec., fibrinogenul 3,8±0,05 și mărirea fibrinolică 41,2±0,7. Diferențele sunt cu semnificație veridică (Tabelul 3.17)

Tabelul 3.17. Indicii coagulogramei la bolnavele cu CGM în menopauză

Indicii hemogramei	Loturile de bolnave		p
	CGM (355)	Control (201)	
	M±m	M±m	
Timpul activat de recalificare (sec.)	52±0,5	48,7±1,5	<0,05
Indexul protrombinic (%)	94,3±0,4	92±2,5	
Fibrinogenul (g/l)	3,8±0,05	3,2±0,1	<0,001
Activitatea fibrinolică (sec.)	41,2±0,7	37,3±1,5	<0,05

În diferite forme etiopatogenetice indicii coagulogramei - timpul activat de recalificare, fibrinogenul, activitatea fibrinolică - la fel sunt măriți, mai ales la bolnavele în forma involutivă (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Indicii coagulogramei la bolnavele cu CGM în diferite forme etiopatogenetice

Indicii hemogramei	Formele etiopatogenetice		p
	Suprarenală (189)	Involutivă (166)	
	M±m	M±m	
Timpul activat de recalificare (sec.)	50,7±0,7	53,3±0,7	<0,05
Indexul protrombinic (%)	94,5±0,6	94±0,6	
Fibrinogenul (g/l)	3,6±0,06	3,9±0,08	<0,01
Activitatea fibrinolică (sec.)	40,2±1,05	42,3±1,1	
Timpul de trombină (sec.)	30,2±0,5	28,7±0,5	<0,05

Studiul efectuat arată că la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenetice în menopauză, se confirmă devierile indicilor – hemogramei, coagulogramei, ionogramei și anume ridicarea indexului protrombinic 94,3±0,4%, ridicarea timpului activat de recalificare 52±0,5sec., fibrinogenul 3,8±0,05 și activitatea fibrinolică 41,2±0,7.

De aceea tactica în cadrul tratamentului complex al CGM și tratamentul patologiei concomitente, trebuie efectuate și în baza valorilor hemodinamici.

3.5 Concluzii la capitolul 3

1. La pacientele cu CGM frecvența antecedentelor ereditare de cancer mamar în anamneștic, la rudele de linia I-II, e de 3,3 ori mai mare decât la pacientele din lotul de comparație și de 3,9 ori mai mare la pacientele cu antecedente ereditare de cancer altor organe decât la pacientele din lotul de comparație ($p < 0,001$).
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 %, $p < 0,001$); Citoliză 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 $39 \pm 2,2$ u/l și $23,8 \pm 3,2$ u/l) fiind diferența veridică între aceste grupuri ($p < 0,001$).

3. La bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenetice în menopauză, se confirmă devierile indicilor – hemogramei, coagulogramei, ionogramei și anume ridicarea indexului protrombinic $94,3 \pm 0,4\%$, ridicarea timpului activat de recalificare $52 \pm 0,5 \text{sec.}$, fibrinogenul $3,8 \pm 0,05$ și activitatea fibrinolică $41,2 \pm 0,7$.
4. Majoritatea factorilor de risc pentru CGM în menopauză sunt manifestați deja cu asocierea patologiilor concomitente și disbalansul hormonal – se concludă că în CGM, cancerogeneza în menopauză își are unele particularități.

IV. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE, HOMEOSTAZEI HORMONALE, STATUSULUI IMUN ȘI FACTORII PRIORITARI DE RISC ÎN CGM 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 adenohipofizului. 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 4.1).

Tabelul 4.1. Indicii homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză în funcție de patologia concomitentă

Grupe de bolnave	PI (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

Majorarea nivelului estrogenic la o parte de bolnave în concordanță cu scăderea FSH confirmă faptul că hiperestrogenemia la bolnavele de CGM în menopauză este rezultatul aromatizării testosteronului.

În toate grupele nivelul Es este majorat comparativ cu norma corespunzătoare pentru această vârstă, iar în grupul pacientelor cu CGM asociat cu patologia concomitentă (sistemul hepatobiliar și patologia glandei tiroide) este și mai înalt decât în grupul CGM și fără cancer glandei mamare (Tabelul 4.2).

De aceea putem concluda că realizarea riscului CGM în menopauză e determinată în primul rând, de hiperestrogenemia tisulară (în țesutul glandular mamar), inductată de hiperprolactenemie, care contribuie la majorarea gradului de expresie a receptorilor Es și Pg în țesutul glandular mamar și de patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide.

Tabelul 4.2 Nivelul Es și Pg la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
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

Și totuși faptul că variația ponderii specifice a Es în lotul CGM este de la 0,8 până la 191,7 vorbește despre aceea că fondul estrogenic în CGM în menopauză e divers și, ținând cont de aceea că complicațiile de la tratamentul cu antiestrogene sunt severe, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazurile de hiperestrogenemie.

Conform datelor unor autori [42, 62, 89, 137, 177, 179], la bolnavele de CGM dereglările endocrine se manifestă și prin hipofuncția glandei tiroide. Însă rolul hormonilor tiroidieni, în special al hipotireozei, este demonstrat pentru femeile tinere – până la 35 ani – și mai puțin e caracteristic pentru bolnavele în menopauză, pentru care acest tip de dereglări hormonale în riscul cancerului glandei mamare continue să fie discutabil [21,61,70,81,128].

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat mărirea nivelelor hormonului T_3 și T_4 la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia glandei tiroide, unde la T_4 am primit diferență statistic veridică – 106,1 ng/dl, 6,8 μ g/dl și 129 ng/dl, 11,6 μ g/dl, față de cele fără cancer mamar – 103 ng/dl și 5,8 μ g/dl. Nivelul TSH a fost practic egal în toate grupele (Tabelul 4.3).

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

Deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, în ambele forme patogenice caracteristice pentru menopauză - suprarenală și involutivă – tratamentul hormonal este identic, se

efectuează cu antiestrogene, noi am studiat homeostaza hormonală în aceste două forme pentru a aprecia oportunitatea tratamentului.

Tabelul 4.3 Indicii homeostazei tiroidiene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în menopauză

Grupele de bolnave	TSH (mIU/ml)		T ₃ (ng/dl)		T ₄ (μg/dl)		Cortizol (μg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
I. CGM (143)	0,3-59,9	4,5±0,5	1,9-260	106,1±2,6	1,3-8,0	6,8±0,13	3,2-57,1	17,4±0,9
II. CGM + sistemul hepatobiliar (115)	0,3-59,9	4,5±0,5	7,8-260	107,5±3,0	1,3-51	7,1±0,4	3,2-57,1	21,1±3,5
III. CGM + glanda tiroidă (13)	0,5-18,1	4,1±1,2	79,3-260	129±14,8	4,2-51	11,6±3,3	5,0-41,5	20,0±3,6
IV. Control (53)	0,3-37,7	5,1±0,8	10,3-138	103±3,1	3,4-9,0	5,8±0,2	0,4-95,2	17,7±1,9
P					P _{I-IV} <0,01 P _{II-IV} <0,01			

Analiza datelor primite a evidențiat că pentru CGM în perioada menopauzală forma etiopatogenică involutivă în populația feminină Republica Moldova este caracteristică majorarea veridică a nivelului T₃ (p<0,05), comparativ cu forma suprarenală.

Indicii medii ai Pl și LH, manifestă o tendință de majorare a nivelului acestor hormoni în forma suprarenală a CGM, însă divergența valorilor majore în acest grup comparativ cu forma involutivă - respectiv 75,2, 39,6 ng/ml și 203,5 și 147,7 ng/ml - confirmă faptul că pentru o parte din bolnavele cu forma suprarenală este majorarea pronunțată a Pl și LH (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4 Indicii homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală(82)	0,7-75,2	16,2±1,61	2,6-203,5	47,7±3,9	1,5-106,7	37,5 ±2,4
Involutivă (61)	0,8-39,6	12,6±1,4	1,1-147,7	42,3±4,0	4,2-108,4	38,6±3,2

Principală sursă de estrogeni în menopauză sunt nu atât suprarenalele, cât aromatizarea testosteronului în țesuturile periferice, îndeosebi cel adipos.

În forma etiopatogenă 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 - respectiv 191,7 și 141,7 pg/ml – confirmă faptul că în ambele forme pentru o parte din bolnave este 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 (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5 Indicii Es și Pg la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală(78)	0,3-191,7	30,7±4,0	0,1-3,8	0,81±0,07
Involutivă(60)	0,8-141,7	27,8±3,65	0,1-16,9	1,2±0,28

Indicii medii ai hormonilor tiroideni în ambele forme etiopatogene corespund normei, dar T₃ este majorat veridic în forma etiopatogenică involutivă – respectiv 112,9±4,5 ng/dl și 101,1±3,0 ng/dl; T₄, respectiv 6,9±0,6 μg/dl și 6,8±0,3 μg/dl; însă valorile minime în variația ponderii specifice ale acestor hormoni în ambele forme etiopatogene T₃, respectiv 1,9 și 25,1 ng/dl; T₄, respectiv 4,1 și 1,3 μg/dl demonstrează prezența hipotireozei la o parte din bolnavele ambelor forme etiopatogene.

În forma suprarenală și involutivă indicii nivelului cortizolului sunt practic identici, respectiv $17,2 \pm 1,2$ $\mu\text{g/dl}$ și $17,6 \pm 1,3$ $\mu\text{g/dl}$; dar valorile maxime în variația ponderii specifice ale acestui hormon și în forma suprarenală – $57,1$ $\mu\text{g/dl}$ și în forma involutivă – $41,4$ $\mu\text{g/dl}$ – indică asupra faptului că în ambele forme etiopatogene la o parte din bolnave nivelul acestui hormon depășește nivelul normal, practic, de două ori (Tabelul 4.6).

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogene a CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor către anumite forme etiopatogene după criteriul de vârstă – de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală; 60 de ani și mai mult – forma involutivă – nu corespunde caracterului homeostazei hormonale.

În ambele grupe de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, micșorarea nivelului LH, hiperestrogenemia și majorarea nivelului cortizolului.

Tabelul 4.6 Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T ₃ (ng/dl)		T ₄ ($\mu\text{g/dl}$)		Cortizol ($\mu\text{g/dl}$)	
	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	min-max	M \pm m
Suprarenală (83)	0,8- 18,1	4,4 \pm 0,3	1,9- 173,1	101,1 \pm 3, 0	4,1- 51,0	6,9 \pm 0, 6	3,2- 57,1	17,2 \pm 1,2
Involutivă (62)	0,3- 59,9	4,7 \pm 1,0	25,1- 260	112,9 \pm 4, 5	1,3- 13,8	6,8 \pm 0, 3	3,6- 41,4	17,6 \pm 1,3
p			< 0,05					

De aceea atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogene, precum și tactica determinării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM și tratamentul patologiei concomitente, trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

4.2 Caracteristica statusului imun celular și umoral

Încă în anii '70, ai secolului trecut, В. Дильман [246] considera, că unul din mecanismele de realizare a riscului în cancer este imunodepresia; totodată pentru vârsta tardivă este caracteristică scăderea imunorezistenței comparativ cu persoanele tinere. De aceea studierea statusului imun la bolnavele de CGM în menopauză ar permite cunoașterea mai profundă a corelației dintre statusul imun și CGM.

Apariția noilor factori ecologici, care direct și indirect afectează statusul imun – Catastrofa CAE Cernobîl – necesită determinarea parametrilor imunității celulare și umorale la bolnavele de CGM în diverse perioade de vârstă, prin urmare, de diverse forme etiopatogenetice.

Studiul particularităților statusului imun a manifestat, că numărul absolut al leucocitelor în plasmă la bolnavele de CGM e mai mic semnificativ decât la pacientele din grupul de control, respectiv $5,9 \pm 0,3$ și $6,7 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) (Tabelul 4.7).

Eozinofilele erau în creștere în lotul de paciente cu CGM, cu decalaje certe, în comparație cu lotul de control ($p < 0,05$).

Tabelul 4.7. Indicii formulei leucocitare la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii formulei leucocitare	Loturile de studiu		p
	CGM (n=47)	Control (n=167)	
	M±m	M±m	
Leucocitele (109/l)	$5,9 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,15$	$p < 0,05$
Neutrof. neseg. (%-109/l)	$2,3 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,2$	
Neutrof. segm. (%-109/l)	$57,3 \pm 1,2$	$57,1 \pm 1,1$	
Eozinofile (%-109/l)	$2,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$	$p < 0,05$
Limfocite (%-109/l)	$31,7 \pm 1,7$	$28,7 \pm 0,4$	
Monocite (%-109/l)	$6,4 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,2$	$p < 0,001$
ILI	$0,44 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,03$	$p < 0,001$

Distribuția numerică a limfocitelor a fost mai mare în lotul bolnavelor de CGM ($31,7 \pm 1,7$). Conținutul de monocite era ridicat la bolnavele de CGM ($6,4 \pm 0,5$), comparativ cu lotul de control ($3,8 \pm 0,2$) cu diferențe veridice. Cele constatate denotă despre o stare de imunoreactivitate scăzută a pacientelor cu CGM.

Aceste observații sunt confirmate și de statutul indexului leucocitar al imunoreactivității, care a fost diminuat în lotul bolnavelor de CGM în raport cu lotul de control. Aceste diferențe erau de cote semnificative ($p < 0,001$).

Este cunoscut 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

bolnavelor de CGM comparativ cu cele din lotul de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică ($p < 0,01$) (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8 Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză

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

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 2 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, respectiv 44,6%, 28,1%, 27,8%, 16,8% și 49,6%, 31,1%, 30,5%, 19,2 (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

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

Valorile medii a limfocitelor B, erau micșorate în grupa bolnavelor de la 60 ani în sus, comparativ cu cele din grupul de la 50-59 ani, 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 neesențial, 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 4.10).

Tabelul 4.10. Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză

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 ambele forme etiopatogene – suprarenală și involutivă – indicii medii ai imunoglobulinelor A,G,M sunt practic identice și în limitele normei (respectiv 1,8±0,02, 8,4±0,3, 1,1±0,02 g/l și 1,7±0,03, 8,8±0,3, 1,0±0,02 g/l), însă valorile minime în variația ponderii specifice a Ig G în ambele forme - respectiv 0,3 g/l și 0,7 g/l - vorbesc despre aceea, că în ambele forme pentru o parte din bolnavele e caracteristică imunosupresia (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

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

În temeiul datelor înregistrate putem deduce, că în CGM la bolnavele în menopauză, are loc diminuarea indicilor imunității celulare, care s-a exprimat prin declinul de limfocite T, reducerea limfocitelor T-TFR și T-TFS și a indicilor imunității umorale - schimbări care permit

clasarea cancerului glandei mamare la imunodeficiențele secundare de tip T. Cea mai exprimată imunosupresie s-a remarcat la pacientele în forma etiopatogenică involutivă.

Cercetarea particularităților sistemului imun la bolnavele de CGM în menopauză, și corelația acestuia este necesar de-a fi continuată în scopul elaborării măsurilor profilactice pentru ameliorarea indicilor imunității.

4.3 Formele morfologice și extinderea procesului tumoral

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 –stadiu IIIa, 50 – stadiu IIIb). (Figura 4.1)

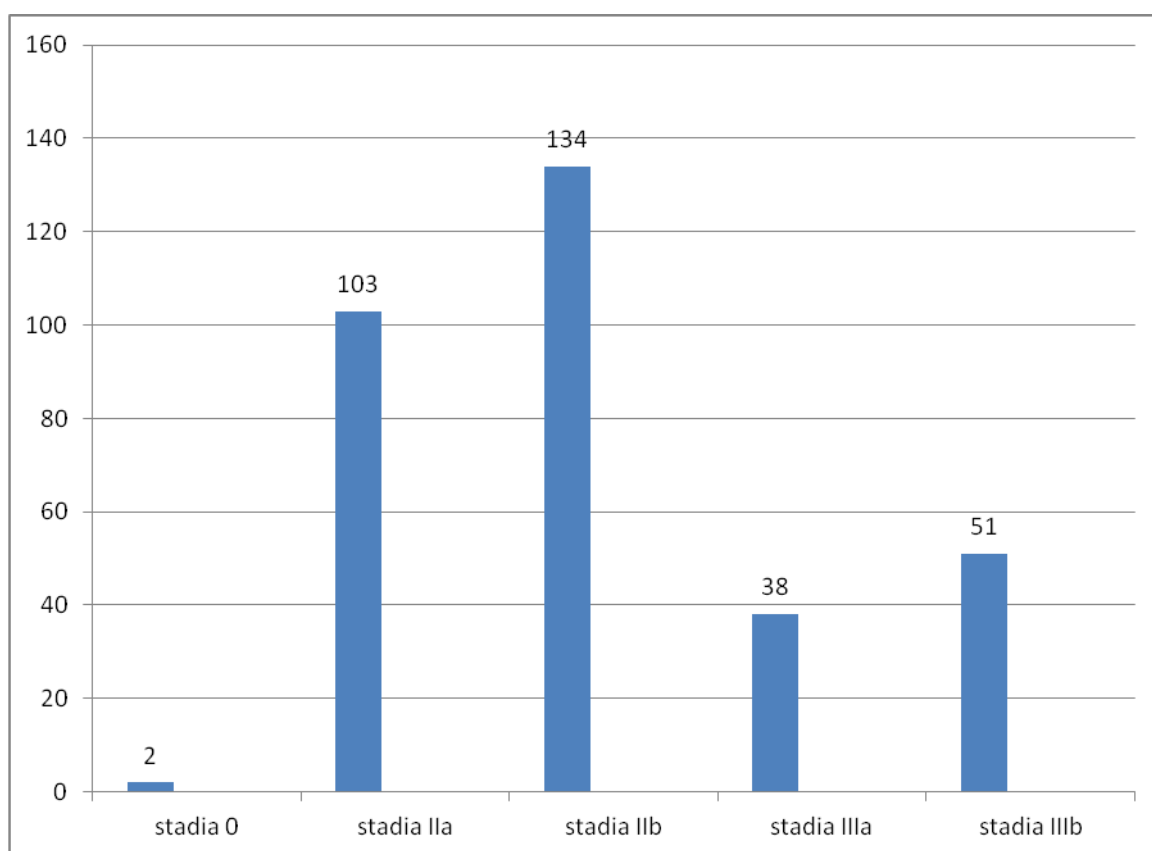


Fig. 4.1 Extinderea procesului tumoral la bolnavele cu CGM.

Dupa clasificarea morfologica sau evedentiat urmatoarele forme ale cancerului mamar: 57,2% ductal , 14,4% lobular si alte forme 28,4% (dintre care 7% solid, 7,3% schiros, 0,3% papilar, 0,6% medular, 0,6% comedo-ca, 1,1% nedeferenciat, 0,6% B.Padjet, 5,4% cel.distrofice, 3% mucinos, 2,5% cel. Ca. lips-patomorf. IV.) (Figura.4.2).

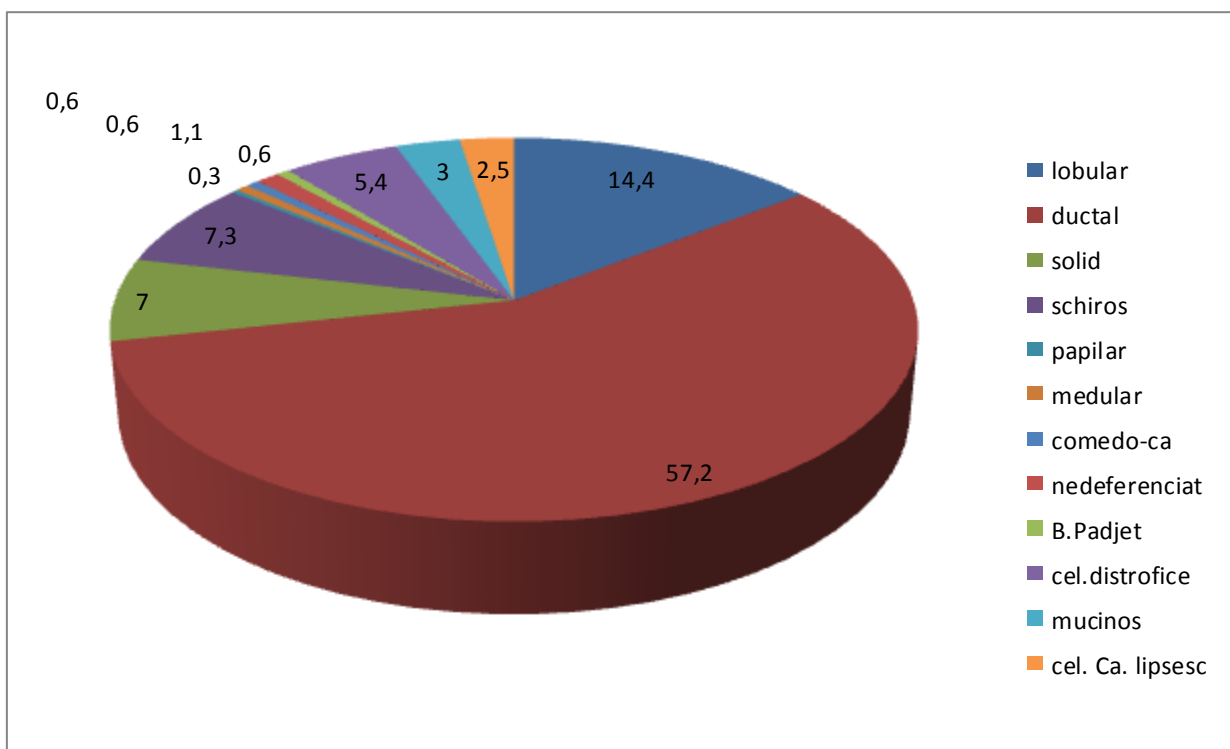


Fig. 4.2 Formele morfologice ale CGM.

Datele noastre și cele mondiale confirmă predominarea formei morfologice ductale în cancerul invaziv a glandei mamare.

4.4 Studiul markerilor tumorali CEA și CA-15.3

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

Markerii tumorali sunt niște compuși biologic activi, formarea cărora sunt legate de dezvoltarea în organism a procesului tumoral [12, 16, 20, 86, 141, 176, 290]. La markerii tumorali se atârnă diferite substanțe de diferită origine – antigeni, hormoni, fermenți: glicoproteine, lipide, proteine, metaboliți, concentrația cărora corelează cu masa tumorii, cu activitatea de proliferație, în unele cazuri cu gradul de malignizare [50, 80, 254, 282, 284, 294, 302].

Încă din anii 70, secolului trecut, se studiază markerul tumoral CEA (Carcinoembrionic Antigen), care după părerea diferitor autori îndeplinește diferite roluri în prognozarea și evoluția clinică a CGM. Celulele canceroase produc mari cantități de CEA, dar acest marker se găsește și în mod normal (în mici cantități) în sangele persoanelor sănătoase. Valori mari de CEA se găsesc la persoane cu cancer, inclusiv cu CGM [46, 123, 124, 310, 312].

Un alt marker tumoral al CGM, de generație nouă este antigenul CA-15.3, care după părerea multor autori este un indice major în posibilitățile de prognostic și monitorizare a evoluției maladiei maligne [16, 46, 50, 162, 176, 291].

Valorile normale pentru markerul CEA și CA 15.3 sunt cuprinse între 0-3,0 ng/ml și 0-30 U.I./ml. Valorile mai mari de 30 U.I./ml sunt considerate patologice iar cele peste 100 U.I. sunt considerate patognomonice pentru malignitate.

În lotul studiat, 31,8% dintre paciente cu CGM au prezentat valori crescute ale markerilor tumoral CEA și CA 15.3. Ambii markeri serici sunt considerați factori de prognostic în aprecierea intervalului liber de boală și supraviețuirii.

Studiul indicilor markerilor tumoral a evidențiat mărirea practic în toate loturile de bolnave. Markerul tumoral CEA este mărit veridic în loturile bolnavelor de CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar, glanda tiroidă, sistemul cardiac, față de lotul de comparație, respectiv $2,8 \pm 0,3$, $3,1 \pm 0,4$, $2,8 \pm 0,3$ ng/ml și $1,9 \pm 0,3$ ng/ml (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12 Markerii tumoral CEA și CA-15.3 la bolnavele de CGM în menopauză asociat cu patologii concomitente

Grupurile de studiu	Valoarea indicilor			
	CEA (ng/ml)		CA-15.3 (UI/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
a. CGM (113)	0-9,9	$2,6 \pm 0,2$	0,6-91,2	$23,5 \pm 0,2$
b. CGM + sistemul hepatobiliar (87)	0,1-9,9	$2,8 \pm 0,3$	4,3-91,2	$25,3 \pm 1,5$
c. CGM+glanda tiroidă (7)	1,3-4,3	$3,1 \pm 0,4$	7-31,7	$14,7 \pm 3,1$
d. CGM+patologia cardiacă (79)	0,1-9,9	$2,8 \pm 0,3$	4,3-91,2	$25,5 \pm 1,6$
e. Control (51)	0-10	$1,9 \pm 0,3$	2,1-92,7	$17,2 \pm 1,8$
P	$b-e < 0,05$ $c-e < 0,05$ $d-e < 0,05$		$a-e < 0,01$ $b-e < 0,01$ $d-e < 0,01$	

Nivelul antigenului CA 15.3 s-a dovedit a fi ridicat la fel în toate loturile de bolnave, dar veridic a fost ridicat 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.

Analiza datelor primite a evidențiat că pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova, forma etiopatogenică involutivă, e caracteristică mărirea veridică ($p < 0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3 față de forma suprarenală, respectiv $27,5 \pm 2,3$ și $20,4 \pm 1,3$ UI/ml (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13 Markerii tumorali CEA și CA-15.3 la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

Forma etiopatogenetică	Valoarea indicilor			
	CEA (ng/ml)		CA-15.3 (UI/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
a.Suprarenală (64)	0,1-9,9	2,4±0,3	0,6-41,8	20,4±1,3
b.Involutivă (49)	0,1-9,5	2,8±0,3	5,6-91,2	27,5±2,3
P _{a-b}			< 0,01	

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

Menopauza determina transformări profunde în toate sistemele și țesuturile cu recepție hormonală, și glanda mamară nu face excepție. După menopauza, glanda mamară suferă un proces de regresie, care se manifestă prin creșterea numărului de lobuli mamari de tip 1 și scăderea concomitentă a numărului de lobuli 2 și 3, astfel ca la sfârșitul decadelor a V-a de viață sânul nu mai conține decât lobuli de tip 1, atât la nulipare, cât și la multipare. Este demonstrat faptul că receptorii estrogenici (ReEs) și progesteronici (RePg) se găsesc în cantități mai mari în celulele din lobulii de tip 1. Scăderea ponderii celulelor cu număr mare de ReEs și RePg este caracteristică structurilor mamare mai bine diferențiate, astfel că gradul de diferențiere a epitelului sânului are un determinant major în expresia atât a ReEs, cât și a RePg. S-a constatat că o expresie foarte redusă a genelor care contribuie la diferențiere, stopează proliferarea celulară în celulele lobulului de tip 1. Astfel, se poate considera că sânul la menopauza suferă transformări atât la nivel fenotipic, cât și la nivel genomic, devenind susceptibil la factorii carcinogenetici [9, 15, 42, 43, 54, 137, 168, 218].

Receptorii estrogenici se socot cei mai principali markeri de prognostic și predilect a CGM. ReEs joacă un rol principal în cancerogeneza tumorilor estrogen-pozitive și sunt o "țintă" bună pentru terapiile endocrine, din ultimii ani [Osborne, 1983, Klijn, 2002, Nicolson, 1992]. Prognoza CGM la pacientele în menopauză diferă în legătură cu particularitățile biologice a tumorii. E dovedit că prognoza CGM cu receptori de Es +/Pg + este mai favorabilă în vârsta menopauzală decât în vârsta tânără.

Aceste tumori se întâlnesc la 75% femei în postmenopauză și au tendința la creștere lentă și o evoluție clinică favorabilă în comparație cu tumorile receptor-negative. Dar și în menopauză se întâlnesc forme agresive a CGM; la 15 % bolnave de CGM în vârstă mai

mult de 70 ani, tumorile sunt receptori – negative și se atâră la gradul 3 de malignitate [121, 182, 196, 291, 305].

Trebuie de menționat că CGM în menopauză este o boală eterogenă. Deja în stadiu ”in situ” există acelaș raport ca și la cancer invaziv, a tumorilor cu estrogen receptori negativi cât și pozitivi. Cu alte cuvinte, toată cascada schimbărilor genetico-moleculare a cancerului mamar invaziv se întâlnește încă în faza ”in situ”, cea ce determină particularitățile evoluției maladii.

Prezența receptorilor estrogenici ridică cu 10% - 16% supraviețuirea de 5 ani și perioada de stabilizare este mai îndelungată. După unele date științifice, prezența receptorilor de Pg, confirmă sensibilitatea la terapia hormonală cu progestagene în doze mari. Determinarea receptorilor de Pg este importantă nu numai pentru a confirma prezența acțiunii progestagenelor, dar și pentru , că expresia lor este indusă de estrogeni, ceia ce confirmă activitatea lor funcțională.

De aceia se confirmă sensibilitatea tumorii la terapia hormonală când sunt prezenți ambii receptori. Dacă tumora conține ambii receptori (Es/Pg) prognoza este mai favorabilă și hormonoterapia este mai eficace. În CGM diseminat eficacitatea terapiei hormonale este de 50% dacă tumora conține ReEs și 75% dacă expresia ambilor receptori este pronunțată [190,195,244,282].

În prezent sunt date clinice, epidemiologice și experimentale care demonstrează existența a două variante patogenice a CGM în menopauză: estrogendependent (Es/Pg pozitive) și hormonindependent (Es/Pg negative și parțial Es/Pg pozitive). Dar sunt date că, aproximativ 30-40% bolnave cu receptori Es/Pg pozitive din contul unor factori neclari, de asemenea nu sunt sensibile la terapia antiestrogenică contemporană [137, 168, 177, 218].

Tratamentului hormonal pentru bolnavele de CGM în menopauză trebuie să fie bazat pe gradul de expresie a ReEs și RePg, deoarece durata tratamentului este îndelungată, până la 5 ani, și în timpul tratamentului pot apărea complicații (cardiopatii, tromboze, etc.).

Studiul indicelor receptorilor a evidențiat că la 37,5% de bolnave, ReEs și RePg erau negative, ce vorbește de o rată înaltă a tumorilor care nu conțin receptori de estrogen și progesteron la bolnavele în menopauză, din populația feminină a țării noastre (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Tipurile de expresie a ReEs și RePg la bolnavele de CGM în menopauză

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

Expresia pozitivă a ReEs s-a manifestat la 51,6% bolnave de CGM în menopauză, iar a RePg - la 42,2% de bolnave. Conform datelor unor autori lipsa ReEs în tumoare este în limitele 20%, iar lipsa RePg se întâlnește în 35% [3,6,21,61,140,144].

Analiza expresiei ReEs în diferite forme etiopatogenice a stabilit, că în forma suprarenală, lipsa ReEs se întâlnește în 47,2% iar prezența în 52,8%, comparativ cu forma involutivă, respectiv 50% și 50%. Studiul RePg a evidențiat lipsa în 58,3% - forma suprarenală și 57,2% - involutivă, iar prezența, în 41,7% și 42,8% respectiv (Tabelul 4.15).

Din studiul nostru se evidențiază și coincide cu datele unor autori, că în menopauză determinarea expresiei receptorilor steroizi joacă un rol primordial în determinarea tacticii tratamentului [278, 294].

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 stabilirea indicațiilor pentru tratamentul hormonal.

Tabelul 4.15. Tipurile de expresie a ReEs și RePg la bolnavele de CGM în diferite forme etiopatogenetice

№	Tipurile de expresie	Formele etiopatogenetice			
		suprarenală		involutivă	
		Nr.	%	Nr.	%
1.	ReEs- RePg-	13	36,1	11	39,3
2.	ReEs+ RePg-	8	22,2	5	17,9
3.	ReEs- RePg+	4	11,1	3	10,7
4.	ReEs+ RePg+	11	30,6	9	32,1
	Total	36	100	28	100

Studiul efectuat a stabilit o frecvență înaltă a tumorilor ReEs și RePg negativi, reprezentând o particularitate a pacientelor cu CGM în menopauză, din Republica Moldova. Lipsa ReEs și RePg în tumoare, sunt prezente 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. Cu mult mai mare e necesitatea determinării expresiei ReEs și RePg la pacientele în postmenopauză, în scopul precizării conduitei primordiale în tratamentul complex.

4.6 Factorii prioritari de risc în CGM la bolnavele în menopauza

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 (Tabela 3.19).

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

Tabelul 3.19. Ponderea factorilor clinico-anamnestici prioritari de risc în CGM în menopauză

Nr.	Factorii	Coeficientul F
1	Pat. sistemului hepatobiliar	1417,154
2	Avorturile	4,291
3	Pat. gl. tiroide	4,183
4	Prima menarhe	2,355

De și diferența factorului ereditar la comparația lotului de studiu și celui de control a fost statistic veridic, acest factor n-a fost selectat ca factor cu pondere înaltă în riscul sumar în CGM în populația feminină a Republicii Moldova, deaceia că a fost acoperit de frecvența înaltă a acestor - 4 factori.

Prelucrarea matematică a indicilor imunologici 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% (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Ponderea indicilor imunologici prioritari

Nr.	Nr.din anchetă	Factorii	Coeficientul F	Partial R	Valorile factorilor (M±m)	
					CGM	Control
1	300	T limf.	15,03	0,1002	47,4±0,48	50,9±0,7
2	301	T limf. act.	3,807	0,0276	29,8±0,36	30,4±0,4
3	308	IgM	2,247	0,0166	1,04±0,01	1,04±0,01

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

4.7 Concluzii la capitolul 4.

1. Realizarea riscului CGM în menopauză e determinată în primul rând, de hiperestrogenemie, în forma etiopatogenă suprarenală indicii medii ai Es sunt mai majorați decât la forma involutivă, respectiv $30,7 \pm 4,0$ și $27,8 \pm 3,65$ pg/ml, însă valorile maxime în variația ponderii specifice a Es în ambele forme - respectiv 191,7 și 141,7 pg/ml – confirmă faptul că în ambele forme pentru o parte din bolnave e caracteristică hiperestrogenemia.

2. La bolnavele de CGM în menopauză s-a constatat o imunodeficiență T – exprimată. Numărul total al T-limf. totale, T-TFR și T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM comparativ cu cele din lotul de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică ($p < 0,01$).

3. Pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova în forma etiopatogenică involutivă, e caracteristică mărirea veridică ($p < 0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv $27,5 \pm 2,3$ și $20,4 \pm 1,3$ UI/ml.

4. Analiza expresiei ReEs în diferite forme etiopatogenice a stabilit, că în forma suprarenală, lipsa ReEs se întâlnește în 47,2%, iar prezența în 52,8%, comparativ cu forma involutivă, respectiv 50% și 50%.

5. Studiul RePg a evidențiat lipsa în 58,3% - forma suprarenală și 57,2% - involutivă, iar prezența, în 41,7% și 42,8% respectiv; prin urmare nu este diferență statistic veridică a gradului de expresie al acestor receptori în forma suprarenală și involutivă, însă în ambele forme etiopatogenice tumorile ReEg negative sunt mai frecvente.

6. Analiza discriminantă a permis de-a selecta din indicii clinico-anamnestici studiați, indicii cu cea mai mare valoare matematică: patologia sistemului hepato-biliar, avorturile, patologia glandei tiroide, vârsta la primul ciclu menstrual

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

În Republica Moldova CGM în menopauză rămâne la nivel înalt, constituind în a. 2012 – 76,1% din toate bolnavele de CGM.

S-a stabilit că factorii de risc pot varia în aceeași populație ca rezultat al diverselor schimbări sociale, politice, stării ecologice, familiale etc [12, 18, 29, 56, 59, 62, 74, 79, 126, 138].

În acest context, studiul CGM la bolnave în menopauza din R. Moldova, prezintă interes din punct de vedere a: stabilirii tipului de dereglări - metabolice, hormonale, imunologice; corecția lor – va fi o cale de profilaxie a cancerului glandei mamare la femeile în menopauză; individualizării volumului tratamentului chirurgical (operații economice sau mastectomie); elaborării tacticii optime de tratament în funcție de particularitățile clinico – biologice a bolnavei și de patologiile concomitente.

Datele obținute coincid cu părerile cercetătorilor în domeniu care afirmă că vârsta înaintată a pacientelor este un factor de risc important în declanșarea CGM în menopauză [77, 82, 98, 205, 235].

Riscul dezvoltării cancerului glandei mamare la femei crește odată cu vârsta – pe fondul nivelului ridicat de estrogen - până la menopauză, așa și pe fondul insuficienței estrogenice în menopauză [144]. În studiul nostru s-a evidențiat că 65,5% de bolnave au fost în menopauză de 5 ani și mai mult.

E știut că graviditatea și avortul, provoacă în organismul femeii dereglări hormonale ce influențează mai ales asupra organelor hormonodependente. Cercetările epidemiologice au demonstrat acțiunea negativă a avorturilor în etiopatogenia CGM. Autorii susțin că cu cât mai multe avorturi a avut femeia, cu atât riscul în CGM este mai mare [181, 213, 216]. În lotul CGM au avut 1-2 avorturi 47,9%, 3-5 avorturi – 30,2% comparativ cu lotul de control – respectiv 37,8% și 16,6%, ultima fiind cu diferență statistic veridică $p < 0,001$. Frecvența lipsei avorturilor în lotul CGM era de 12,5%, cea ce e de 3 ori mai mic decât în lotul de control – 37,3% cu diferență statistic veridică $p < 0,001$.

Datele primite coincid cu datele literaturii, unde se estimează că dereglările hormonale provocate de avort au o importanță majoră în declanșarea CGM.

Un factor de risc recunoscut de toți este cel genetic; reflectarea parțială a prezenței acestui factor de risc fiind posibilă și în baza studierii anamneșticului ereditar – predispunerea ereditară la formațiuni maligne, inclusiv CGM. Dar prezența factorului de risc, de asemenea și a celui ereditar, se atribuie la categoria „posibil și realizare”, deoarece nu toate femeile cu anamneștic ereditar agravat se îmbolnăvesc de CGM. Pacientele bolnave de CGM au avut rude bolnave de CGM în 13,2% și 4,0% cele din lotul de control. Rude cu cancer altor organe au avut 29,3%

bolnave din lotul CGM și 7,5% din lotul de control. Diferența statistică, între aceste grupuri, fiind veridică $p < 0,001$.

Datele literaturii confirmă frecvența înaltă a factorului ereditar la bolnavele de CGM în perioada reproductivă, îndeosebi pînă la 40 ani. Însă noi am stabilit că la bolnavele din lotul CGM frecvența antecedentelor ereditare de cancer mamar în anamneză, la rudele de linia I-II, e de 3,3 ori mai mare decît la pacientele din lotul de control și de 3,9 ori mai mare la pacientele cu antecedente ereditare de cancer altor organe decît la pacientele din grupul de control ($p < 0,001$). Între formele etiopatogenetice sau stabilit următoarele raporturi: în forma suprarenală - bolnavele de CGM au avut rude bolnave de cancer mamar în 9,5% și cu cancer altor organe în 27%, comparativ cu cele din lotul de control, respectiv 6,2% și 1,9%; în forma involutivă bolnavele de CGM au avut rude bolnave de cancer mamar în 17,5% și 32% cu cancer altor organe, în lotul comparative - respectiv 1,9% și 7,6%. Diferența statistică s-a stabilit veridică $p < 0,001$.

Datele stabilite coincid cu părerile autorilor, care susțin că o acumulare înaltă atât a cazurilor de cancer de altă localizare cît și a glandei mamare este determinată de antecedentele ereditare care reflectă transmiterea prin ereditate, în aceste familii, a factorilor genetici răspunzători de apariția neformațiunilor, care se manifestă și în menopauză – în forma involutivă veridic mai pronunțat decît în suprarenală, $p < 0,001$.

În menopauză, rolul patologiilor concomitente - hepatobiliar, sistemului cardiovascular, patologia glandei tiroide, obezitatea în riscul apariției cancerului glandei mamare este diferit, fapt ce are o mare importanță în elaborarea măsurilor de profilaxie și tratament al acestor maladii. Patologiile concomitente sunt considerate factori de risc în CGM în general și în deosebi în menopauză, deoarece modifică activitatea sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian [234, 238, 242, 279].

B. Stoll (1979) și alții socot că rolul patologiei glandei tiroide în dezvoltarea CGM în menopauză nu este dovedită [46, 58, 83, 96]. Mulți autori consideră că tratamentul acestor maladii, reduce considerabil riscul apariției cancerului în general, iar la pacientele în menopauză scade semnificativ riscul apariției cancerului mamar și contribuie la evoluția mai favorabilă a acestei maladii. În literatura de profil sunt insuficient studiate problemele patologiei concomitente în CGM la femeile în menopauză.

În studiul efectuat patologia sistemului hepatobiliar, în forma suprarenală s-a depistat la 68,1%, în forma involutivă – la 73,8%; sistemului cardiovascular – respectiv 61% și 76,4%; patologia glandei tiroide – respectiv 21,8% și 25,1%; nu sau depistat patologii concomitente la 23,8% - forma suprarenală și 15,9% - forma involutivă. Diferența frecvenței acestor patologii la formele etiopatogenetice studiate e veridică $p < 0,01$. La bolnavele de CGM patologia sistemului

hepatobiliar predomina - 91,3%, patologia sistemului cardiovascular - 78%, patologia glandei tiroide - 36,1% și fără patologie - 8,4%. Din lotul de control patologia sistemului hepatobiliar - 34,8%, sistemului cardiovascular - 51,7%, patologia glandei tiroide - 1% și fără patologie 40,3%. Diferența între loturi este veridică $p < 0,01$.

Datele literaturii confirmă rolul major al patologiei concomitente a glandei tiroide, în deosebi hipofunția, în declanșarea riscului CGM la femeile tinere - până la 35 ani, deaceia forma patogenetică la aceste bolnave a fost apreciată ca forma tiroidiană. Însă rolul acestei patologii în riscul CGM la femeile în menopauză se discută până în prezent [219, 225, 236]. Unii autori susțin că hipofunția glandei tiroide are un rol semnificativ în inițierea CGM [55, 56, 96, 147].

La bolnavele din studiu, patologia glandei tiroide s-a manifestat în 31,7% - forma etiopatogenetică suprarenală și în 41% - forma involutivă. În forma involutivă hipotireoză s-a manifestat la 22,8% bolnave față de 7,4% - forma suprarenală, dar tiroidita autoimună s-a întâlnit la 22,2% - forma suprarenală și 15,7% - involutivă. Indicii homeostazei hormonale tiroidiene la bolnavele de CGM asociat cu patologia glandei tiroide au fost ridicați: $T_3 - 129 \pm 14,8$ ng/dl, $T_4 - 11,6 \pm 3,4$ μ g/dl comparativ cu bolnavele fără patologia glandei tiroide, respectiv $106,1 \pm 2,6$ ng/dl și $6,9 \pm 0,4$ μ g/dl, prin urmare, are rol ca factor de risc nu numai hipofunția, ci orice tip de disfuncție a glandei tiroide.

Sunt studii unde se demonstrează corelația dintre patologia sistemului cardiovascular și CGM. În studiul nostru s-a evidențiat - patologia acestui sistem la 71,4% de bolnave de CGM în forma suprarenală și s-a manifestat prin următoarele patologii: boala hipertonică - 22,2%, boala ischemică - 41,3%, stenocardie - 5,8%, cardioscleroză - 8%, miocardiodistrofie dishormonală - 54,5%. În forma involutivă patologia sistemului cardiovascular s-a manifestat la 85,5% de bolnave și predomina: miocardiodistrofia dishormonală - 72,9% și boala ischemică - 65,7%, boala hipertonică - 32%, stenocardia - 14,5%. Indicii ionogramei la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului cardiac a arătat că nivelul Na și K este ridicat cu semnificație veridică ($p < 0,01$) - $143,3 \pm 0,9$ mmol/l și $4,6 \pm 0,1$ mmol/l. Studiul a demonstrat că la bolnavele de CGM în menopauză patologia sistemului cardiovascular se manifestă majoritar prin boala hipertonică, boala ischemică și miocardiodistrofie dishormonală mai ales la bolnavele cu forma etiopatogenetică involutivă.

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogene a CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor către anumite forme etiopatogenetice după criteriul de vârstă - de la 50 până la 60 de ani - forma suprarenală; 60 de ani și mai mult - forma involutivă - nu corespunde caracterului homeostazei hormonale. În

ambele grupe de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, majorarea nivelului LH, hiperestrogenemia, hipotireoza și majorarea nivelului cortizolului.

De aceea atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogene, precum și tactica elaborării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

Indicii de baza ai imunitatii celulare si umorale la loturile examinate în acest studiu s-au caracterizat prin diversitatea semnificativă a manifestarii lor cantitative si calitative. Reducerea populatiei de limfocite T a specificat majoritatea acestor cazuri, iar schimbarile imunitatii celulare observate permit clasificarea cancerului glandei mamare în perioada de menopauză și postmenopauză la maladiile cu imunodeficiență secundară de tip T. Datele acestea se conformă cu cele raportate de alti autori [42,72,163,235].

Pronuntarea acestui tip de imunodeficiență s-a remarcat la pacientele cu cancerul glandei mamare în perioada de postmenopauză.

De asemenea s-a determinat schimbari în sistemul de imunoreglare, care s-a manifestat prin majorarea exprimată a conținutului de limfocite T, reducerea limfocitelor T-TFR și T-TFS, și a indexului imunoreactivității,. Mai scăzut acest indice s-a determinat la pacientele cuprinse în vârsta de 60 ani, chiar semnificativ statistic ($p<0,001$ și $p<0,05$).

Dezechilibrele se confirma și de indexul imunoreglării, eel mai scazut acesta era la pacientele de 60 ani și mai mult - $1,09\pm 0,02$, apoi la pacientele de 50-59 ani $-1,16\pm 0,03$ — diferentele sunt semnificative in comparatie sanatoasele ($p<0,05$), si confirmă starea de imunodeficiență la pacientele cu cancer mamar cel mai înalt grad de imunodeficiență remarcat la pacientele in postmenopauză. Aceasta se poate explica prin aceea ca antigenele tumorale exercita un efect supresor [126, 135, 167]. Dereglările imune este înalta probabilitate în constituirea unui cerc vicios, ce conduce în continuare la creșterea permeabilității antigenice a epiteliului, activizarea complementului, recrutarea în masa a fagocitelor cu eliberarea de variați mediatorii ai tumorei. O asemenea evoluție conduce la agravarea procesului.

Cunoașterea modificărilor imune oferă indubitabil posibilitatea de a determina nivelul și gradul de dereglare a rezistenței specifice și nespecifice ale organismului, în plus, aceasta este o etapa diagnostică importantă și necesară în alegerea schemei optime de imunoterapie.

Pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova în forma etiopatogenică involutivă, e caracteristică mărirea veridică ($p<0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv $27,5\pm 2,3$ și $20,4\pm 1,3$ UI/ml.

Studiul indicilor receptorilor a evidențiat că la 37,5% de bolnave, ReEs și RePg erau negative, ce vorbește de o rată înaltă a tumorilor care nu conțin receptori de estrogen și progesteron la bolnavele în menopauză, din populația feminină a țării noastre .

Expresia pozitivă a ReEs s-a manifestat la 51,6% bolnave de CGM în menopauză, iar a RePg - la 42,2% de bolnave. Conform datelor unor autori lipsa ReEs în tumoare este în limitele 20%, iar lipsa RePg se întâlnește în 35% [3,6,21,61,140,144].

Analiza expresiei ReEs în diferite forme etiopatogenetice a stabilit, că în forma suprarenală, lipsa ReEs se întâlnește în 47,2% iar prezența în 52,8%, comparativ cu forma involutivă, respectiv 50% și 50%. Studiul RePg a evidențiat lipsa în 58,3% - forma suprarenală și 57,2% - involutivă, iar prezența în 41,7% și 42,8% respectiv.

Din studiul nostru se evidențiază și coincide cu datele unor autori, că în menopauză determinarea expresiei receptorilor steroizi joacă un rol primordial în determinarea tacticii tratamentului [278, 294].

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 stabilirea indicațiilor pentru tratamentul hormonal.

Studiul efectuat a stabilit o frecvență înaltă a tumorilor ReEs și RePg negativi, reprezentând o particularitate a pacientelor cu CGM în menopauză, din Republica Moldova. Lipsa ReEs și RePg în tumoare, sunt prezente practic la fiecare a doua pacientă, ce limitează posibilitatea tratamentului cu antiestrogeni și progestine.

Determinarea ReEs și RePg la pacientele cu CGM în perioada menopauzală ar contribui la scăderea costului sumar al tratamentului hormonal. Cu mult mai mare e necesitatea determinării expresiei ReEs și RePg la pacientele în menopauză, în scopul precizării conduitei primordiale în tratamentul complex.

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 AIAT 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 constat 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 chimioterapie, 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. Aapro M., Balducci I., Piccart M. Breast cancer in the elderly. Phillips Group Oncology Communication Co.Box 4024. Philadelphia, PA. – 2002,p.22
2. Ahn, J, Schatzkin, A, Lacey, JV jr. et al. Adiposity, adult weight change, and post-menopausal breast cancer risk. Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, EPS, 2007 Oct 22,167(19), p. 2091-102
3. Albain KS, Barlow WE, Shack S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010;11: p.55-65
4. Anderson, D.J. Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R. (eds.). Immunologic aspects of menopause / Menopause: Biology and Pathology. - San Diego-Tokyo, 2000. - P. 353-356
5. Angel R., Ionescu M., Sandru A. Cancerul glandei mamare. Bucuresti, 2002, p.184-188.
6. Angelescu, N. Breast cancer-estrogens relationship. *Chirurgia (Bucuresti).* July-August 2001, vol. 96, no. 4, p. 335-339
7. Baha M. Arafah, M.D. Increased Need for Thyroxine in Women with Hypothyroidism during Estrogen Therapy. *Acta Endocrinol*, nr. 23 (7), vol. 344: 1743-1749
8. Balducci L., Extermann M., Carreca I. Management of breast cancer in the older woman// *Cancer Control.* - 2001 .Vol. 8. - p. 431-441
9. Benz, CC., Clarke, CA., Moore, DH. Geographic excess of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* December 2003, vol. 12, no. 12, p. 1523-1527.
10. Bernstein, TC. What are my chances of getting breast cancer? *J Am Med Assoc.* July 25,1997, vol. 238, no. 4, p. 345-346
11. Bernstein, L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* January 2002; vol.7, no.1, p. 3-15
12. Bjarnason, NH., Christiansen, C. Biochemical markers for monitoring of bone metabolism. *Maturitas*, 2000, vol 35, Suppl.1, p. 45
13. Boyd, DB. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther.* December 2003, vol.2, no.4, p.315-329
14. Blake, JM., Collins, JA., Reid, RL. et al. The SOGC statement on the WHI report on estrogen and progestin use in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* October 2002, vol. 24, no. 10, p. 783-790
15. Blankesteyn M.A., van den Ven J., Maitimu-Smeele I., Donker G.H., de Jong P.C., Daraszewski J., Szymaczak J., Milewicz A., Thijssen J.H.H. Intratumoral levels of estrogens in breast cancer. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1999; 69: 293-297

16. Blidaru A., Moldovanu A. Valoarea prognostica a dozarii CA-15-3 la bolnavele cu cancer mamar // Congresul National de Oncologie, Institutul Oncologic, Bucuresti, 1999, p.96
17. Buzdar A.U. Endocrine therapy for metastatic breast cancer//FSCO-1999 Educational book.- Atlanta.-1999.-P.522-52
18. Calzada, L., Martinez, JM., Sandoval, T. Hormone-related factors associated with hormone receptor levels in breast cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2001, vol. 52, no. 4, p. 264-268.
19. Campos, SM., Winer, EP. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology.* 2003, vol. 64, no. 4, p. 289-299
20. Camizares F, Sola J, Perez M. Preoperator values of CA15-3 and CEA as pronostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumor Biol,* 2001 Sep-Oct; 22(5): 273-281
21. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc.* 2006 Feb;65(1):76-92
22. Castiglione M., Davidson T, Gruber G, Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 5: p.9-14
23. Carber J.E. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23(2): 276-92.
24. Cerhan, JR., Kushi, LH., Olson, JE. et al. Twinship and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* February 2000, vol. 92, no. 3, p. 261-265
25. Chlebowski, RT., Kim, JA., Col, NF. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy. *Semin Oncol.* December 2003, vol. 30, no. 6, p. 776-788
26. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM, et al. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010 Oct 20;304(15):1684-92
27. Clarke CA, Glaser SL. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence.//*Clin Oncol,* 2006, Vol.24, p.49
28. Clavel-Chapelon F., Hill C. Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer. *Press Med* 2000; 29(31): 1688-93
29. Coates AS, Keshaviah A, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG1 -98// *J Clin Oncol.,*2007, Vol. 25, p.486-492
30. Cobleigh, MA. Managing menopausal problems. *Cancer Treat Res.*2000, vol.103, no.1, p.23

31. 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
32. Cotruta A. Dereglările metabolismului hormonal tiroidean în dezvoltarea cancerului mamar (Review). Anale USMF, 2004, p.24-25
33. Cotruta A. Particularitățile statusului imun la bolnavele cu cancer glandei mamare în menopauza. Arta medica, Nr.3, 2009, p.18-19
34. Comunicat informativ-metodic ecologic. Chișinău: U.S.M., 2000, p.32
35. Crowe JP Jr, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest-Broniatowski S, Kim JA, Lee KB. Race is a fundamental prognostic indicator for 2325 northeastern Ohio women with infiltrating breast cancer. Breast J. 2005 Mar-Apr;11(2):124-8
36. Cutson, TM., Meuleman, E. Managing menopause. Am Fam Physician. March 2000, vol. 61, no. 5, pp. 1391-1400, 1405-1406
37. Cucieru, A. Cancerul mamar în Moldova în perioada aa.1980-1998. Simpozion național „Diagnosticul, tratamentul și profilaxia afecțiunilor precanceroase și a cancerului organelor reproductive la femei”. Chișinău, 1999, p. 107 – 109
38. Cuzick, J. Epidemiology of breast cancer-selected highlights. Breast. December 2003, vol. 12, no. 6, p. 405-411
39. Cyr, MG. Postmenopausal hormone therapy in the aftermath of the WHI. What patients need to know. Postgrad Med. March 2003, vol. 113, no. 3, pp. 15-18, 20
40. Davis, SR. Postmenopausal hormone-replacement therapy. N Engl J Med. January 2002, vol. 346, no.1, p. 63-65
41. De Cuyper, L., Van Hee, R., Sterckx, F. The effect of social factors on diagnosis and treatment of breast cancer. Acta Chir Belg. November-December 2003, vol. 103, no. 6, p. 585-588
42. Demicheli, R., Bonadonna, G., Hrushesky, WJ. Menopausal status dependence of early mortality reduction due to diagnosis of smaller breast cancers (T1 v T2-T3): relevance to screening. J Clin Oncol. January 2004, vol. 22, no. 1, p. 102-107
43. De Lignieres, B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. Climacteric. September 2002, vol. 5, no. 3, p. 229-235
44. Diab S.G., Elledge R.M., Clark G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer.// J Natl Cancer Inst.- 2000.- Vol.92.- p.550-556
45. Druckmann R. Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // Gynecol. Endocrinol. 2001. V.15, Sup.6. P. 69-76

46. Ebeling FC, Schmitt UM. Tumour markers CEA and CA15-3 as prognostic factors in breast cancer - univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res*, 1999 Jul-Aug; 19(41), p.2545-2550
47. Emons, G., Westphalen, S. Hormone replacement therapy in peri- and postmenopause. Routine use is not indicated. *MMW Fortschr Med*. February 2002, vol.144, no.9, p. 30-33
48. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. April 2002, vol. 94, no. 8, p. 606-616
49. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):25-31
50. Fabian, CJ., Kimler, BF. Chemoprevention of breast cancer: implications for postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2002, vol. 19, no. 1, p. 43-78
51. Farrell, E. Medical choices available for management of menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. March 2003, vol. 17, no. 1, p. 1-16
52. Finek J., Holubec L.jr, Topolcan O., et al. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res*. 2007; 27 (4A):1893-6
53. Forbes JF, Cuzick J. Systemic adjuvant therapies for early breast cancer: 15-year results for recurrence and survival. *Med J Aust*. 2005 Nov 7;183(9):447-8
54. Furberg CD, Psaty BM. Review: hormone replacement therapy may reduce the risk for death in younger but not older postmenopausal women. *ACP J Club*. 2005 Jan-Feb;142(1):1
55. Fylstra, DL. Postmenopausal hormone therapy: have HERS2 and WHI given us any new information? *J S C Med Assoc*. December 2002, vol. 98, no. 8, p. 299-304
56. Gaspard, U., Van Den Brule, F., Pintiaux, A. et al. Clinical study of the month. Benefit/risk balance of postmenopausal estrogen-progestin treatment in peril in the Women's Health Initiative study: practical attitude of the clinician. *Rev Med Liege*. August 2002, vol. 57, no. 8, p. 556-562
57. Ghislery D., Terracoli C. Рак молочной железы у больных старше 70 лет: наш опыт лечения. // *Acta. Chir. Ital.*, 1995, 51, №4 pp. 338 — 346
58. Godoroja N., Iacovlev I., Gorincioi E. et al., Particularitatile clinico-biologice si rezultatul tratamentului bolnavilor de hiperplazii dishormonale ale glandelor mamare // *I Congres National de Oncologie, Chisinau, 2000*, p.98-101
59. Godoroja N. Cancerul glandei mamare in Republica Moldova. *I Congres National de Oncologie, Chisinau 2000*, p. 95-98

60. Godoroja N.M. 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 – 11
61. Gompel A., Chaouat M., Hugol D., Forgez P. Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas* 49 (2004): 65: 16-24
62. Goss PE, Ingle jNj, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTGMA.17.// *JNCI Cancer Spectmm.*,2005, Vol.97, p. 1 262-1271
63. Grady, D. Postmenopausal hormones-therapy for symptoms only. *N Engl J Med.* May 2003, vol. 348, no. 19, p.1835-1837
64. Grady, D. A 60-year-old woman trying to discontinue hormone replacement therapy. *JAMA.* April 2002, vol. 287, no. 16, p. 2130-2137
65. Greendale, GA., Reboussin, BA., Slone, S. et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* January 2003, vol. 95, no.1, p. 30-37
66. Greendale, GA., Petersen, L., Zibecchi, L. et al. Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause.* 2001, vol. 8, no. 2, p. 111-119
67. Gustafsson, JA., Warner, M. Estrogen receptor beta in the breast: role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J.Steroid. Biochem.Mol. Biol.*, 2000,vol.30, p.245-248
68. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et all. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87 (11) : 1234-45
69. Haslam, SZ., Osuch, JR., Raafat, AM. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effects on normal mammary gland in humans and in a mouse postmenopausal model. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* January 2002, vol. 7, no. 1, p. 93-105
70. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H.The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012 Sep;12(9):648-53
71. Harper-Wynne, CL., Sacks, NP., Shenton, K. et al. Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* February 2002, vol. 20, no. 4, p. 1026-1035

72. Harris, PF. Medical issues and hormone replacement therapy. *Curr Womens Health Rep.* October 2002, vol. 2, no. 5, p. 373-381
73. Heinemann, V., Parhofer, K. Risk and benefits of hormone replacement therapy by postmenopausal women. *WHI-Study Internist (Berl).* July 2003, vol. 44, no. 7, p. 896-898
74. Hery M. Лечение больных раком молочной железы пожилого возраста // *Gyn. Obst.*, 1996. №354. с.15,17-18
75. Hillen H. F., Hupperets P. S. Breast cancer in patients, 70 years or older // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2000, Vol. 144, N23, p. 1099-1104
76. Holli, K. Hormone replacement therapy and breast cancer--any news? *Duodecim.* 1999, vol. 15, no. 2, p. 101-102
77. Hulka, BS., Moorman, PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas.* February 2001, vol. 38, no. 1, p. 103-113
78. Hulka B.S., Stark A.T. The risks factors for the human breast cancer. *Lancet* 1995, p. 883-887
79. Ilisieh C., Trichepoulos D. Age at merche, age at menopause, height and obesity, as risk factors for breast cancer // *J.Cancer*, 1990, p. 798-804
80. 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
81. Ingle, JN. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002, vol. 4, no. 4, p. 133-136
82. Ingle, JN. Current status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* December 2001, vol. 7, no. 12, p. 4392-4396
83. Isaksson, E., Wang, H., Sahlin, L. et al. Effects of long-term HRT and tamoxifen on the expression of progesterone receptors A and B in breast tissue from surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Breast Cancer Res Treat.* May 2003, vol. 79, no. 2, p. 233-239
84. Jackisch C., Schneider H.P.G. Biological effects of estrogens and progesteron on human breast cancer carcinogenesis. *Menopause Rev.* 1997, 2:26-34
85. Jakesz R, Jonat W, Grant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. // *Lancet.* 2005, Vol. 366, p. 455-462
86. James CR, Ouinn JE, Mullan PB, et al. BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer // *Oncologist.* 2001, Vol. 2, p. 142-150

87. Johnsen HE. Clinical practice and future needs in recombinant human granulocyte colony-stimulating factor treatment: a review of randomized trials in clinical haemato-oncology. *J Int Med Res.* 2001 Mar-Apr;29(2):87-99
88. Jondal M, Pazirandeh A, Okret S. Different roles for glucocorticoids in thymocyte homeostasis? *Trends Immunol.* 2004 Nov;25(11):595-600
89. Jones, SE. Fulvestrant: an estrogen receptor antagonist that downregulates the estrogen receptor. *Semin Oncol.* October 2003, vol. 30, no. 5 suppl 16, p. 14-20
90. Kanczuga-Koda, L., Sulkowska, M., Koda M. et al. Expression of connexin 43 in breast cancer in comparison with mammary dysplasia and the normal mammary glands (Warsz)., 2003, vol. 62, p. 439 – 442
91. Kerlikowske, K., Miglioretti, DL., Ballard-Barbash, R. et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol.* December 2003, vol. 21, no. 23, p. 4314-4321
92. Kennecke H.F., Olivoto I.A., Speers C., Norris B., Chia S.K. Gelmon-Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Annals of oncology*, vol.18,no.1,January2007,p.45-51
93. Key, TJ., Appleby, PN., Reeves, GK. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* August 2003, vol. 95, no. 16, p. 1218-1226
94. Key TJ, Appleby PN, Cairns BJ, Luben R, Dahm CC, Akbaraly T, Brunner EJ, Burley V, Cade JE, Greenwood DC, Stephen AM, Mishra G, Kuh D, Keogh RH, White IR, Bhaniani A, Borgulya G, Mulligan AA, Khaw KT. Dietary fat and breast cancer: comparison of results from food diaries and food-frequency questionnaires in the UK Dietary Cohort Consortium. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct;94(4):1043-52
95. Klijn JG. LHRH-agonist versus chemotherapy in premenopausal breast cancer? *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38 Suppl 6:S45-6
96. Kirsh, V., Kreiger, N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control.* August 2002, vol. 13, no. 6, p. 583-590
97. Kincade P.W., Medina K.L., Payne K.J., K, Tudor S., Rossi M.I., Koure T. Estrogen regulates lymphopoiesis. *The Menopause at the Millennium.* - 2000. - P.171-174
98. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia.* 2010 Apr;14(2):82-7

99. Kothari, S., Thacker, HL. Risk assessment of the menopausal patient. *Med Clin North Am.* November 1999, vol. 83, no. 6, p. 1489-1502
100. La Guardia, M., Giammanco, M. Breast cancer and obesity. *Panminerva Med.* June 2001, vol. 43, no. 2, p. 123-133
101. Lamar, CA., Dorgan, JF., Longcope, C. et al. Serum sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* April 2003, vol. 12, no. 4, p. 380-383
102. Larionov, AA., Berstein, LM., Miller, WR. Local uptake and synthesis of oestrone in normal and malignant postmenopausal breast tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* May 2002, vol. 81, no. 1, p. 57-64
103. Lawlor, D.A., Ebrahim, S., Smith, G.D. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *BJOG*, 2003, vol. 110, no. 12, p.1078-1087
104. Liang TJ, Reherman B, Seeff LB Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 296-305
105. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci.* 2001 Jun;23(3):102-6
106. Lipnitskii, EM.; Komissarov, AB.; Samodurova, TE.; Topchii, SN. Prevention of breast cancer. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 2001, no. 1, p. 40 – 44
107. Lohrisch c. Highlights from the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, San Francisco, USA, 12-15 May 2001
108. Liehr J.C. Is the estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen. *Endocr. Rev.* 2000, p.40-54.
109. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* ; 2009 Jan 6; 180:32-39
110. Maas, AH., Van Der Graaf, Y. Postmenopausal hormone-replacement therapy discredited, except in healthy women shortly after menopause. *Ned Tijdschr Geneeskd.* November 2002, vol. 146, no. 45, p. 2127-2130
111. Masso M, McCarthy G. Literature review to identify factors that support implementation of evidence-based practice in residential aged care. *Int J Evid Based Healthc.* 2009 Jun;7(2):145-56
112. 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

- 113.Matter MS, Hilmenyuk T, Claus C, Marone R, Schürch C, Tinguely M, Terracciano L, Luther SA, Ochsenbein AF. Destruction of lymphoid organ architecture and hepatitis caused by CD4+ T cells. *PLoS One*. 2011;6(9):e24772
- 114.Martin-Du-pan RC. Personal losses, menopause, and estrogen treatment. *Rev Med Suisse*. 2009 Jun 3;5(206):1292
- 115.Martin A.M., Weber B.L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Just* 2000; 92 (14): 1126-35
116. Mauson J.E., Martin K.A. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 34-40
- 117.Matsui, A., Ikeda, T., Jinno, H. et al. Developments in endocrine therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. July 2002, vol. 29, no. 7, p. 1138-1145
- 118.Mauriac, L., Pippen, JE., Quaresma Albano, J. et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer*. June 2003, vol. 39, no. 9, p. 1228-1233
- 119.Mancini G, Carbonate A, Henemans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radical diffusion // *Immunochemistry*, 1965, nr.2, p. 235
- 120.Mandell, Douglas, *Principles and practice of Infectious Diseases* // Chapter 143 –Hepatitis C, 2000, p. 1736-1753
- 121.Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial // *Ann Oncol*. 2007, Vol. 14, p.320-327
- 122.McTiernan A. Physical activity, weight, diet, and breast cancer risk reduction; comment on "physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women". *Arch Intern Med*. 2010 Nov 8;170(20):1792-3
- 123.McDonnell D.P. Molecular pharmacology of estrogen and progesterone receptors / Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R (eds.). *Menopause: Biology and Pathology*. - San Diego-Tokyo, 2000. - P. 459-480
- 124.Memon MI, Memon MA. Hepatitis: an epidemiological review. *J Virol Hepatitis*, 2002, 9: 84-100
- 125.Messina, MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care*. November-December 2002, vol. 5, no. 6, p. 272-282
- 126.Mihaiescu G. *Imunologie si imunochimie*. București, 2001, p. 422
- 127.Miura, S., Tominaga, T., Koyama, H. et al. Phase I single-dose administration study of

- exemestane in postmenopausal women. *Gan To Kagaku Ryoho*. July 2002, vol. 29, no. 7, p. 1179-1187
- 128.Miyoshi, Y., Tanji, Y., Taguchi, T. et al. Association of serum estrone levels with estrogen receptor-positive breast cancer risk in postmenopausal Japanese women. *Clin Cancer Res*. June 2003, vol. 9, no. 6, p. 2229-2233
- 129.Miyoshi, Y., Taguchi, T., Tamaki, Y. et al. Current status of endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2003, vol. 10, no. 2, p. 105-111
- 130.Miyoshi Y.M., Anto A., Shiba E., Taguchi T., Tamaky Y., Noguchi S. Involvement of up-regulation of 17 beta-hydroxy steroid dehydrogenase typeI in maintenance of intratumoral highestradiol levels in postmenopausal breast cancers. *Int J Cancer* 2001; 94: 685-689
- 131.Moerman, CJ., Van Hout, BA., Bonneux, L. et al. Postmenopausal hormone therapy: less favourable risk-benefit ratios in healthy Dutch women. *J Intern Med*. August 2000, vol. 248, no. 2, p. 143-150
- 132.Mueck, AO., Seeger, H., Wallwiener, D. Impact of hormone replacement therapy on endogenous estradiol metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*. October 2002, vol. 43, no. 2, p. 87-93
- 133.Mullins, CD., Ohsfeldt, RL. Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy. *J Manag Care Pharm*. March-April 2003, vol. 9, no. 2, p. 150-158
- 134.Mueller, J. Menopausal symptoms and biochemical markers of bone metabolism in perimenopausal women. *Maturitas*, 2000,vol.35,Suppl.1,p.53
- 135.National Comprehensive Cancer Network. *NCCN: Clinical practice guidelines in oncology* 2010
- 136.Nelson, AL. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: where do we stand? *Int J Fertil Womens Med*. September-October 2003, vol. 48, no. 5, p. 206-216
- 137.Newcomb, PA., Titus-Ernstoff, L., Egan, KM. et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. July 2002, vol. 11, no. 7, p. 593-600
- 138.Niesluchowska-Frydrych, B., Dworniak, T., Iwaszkiewicz, K. et al. Analysis of hormone profile in women during the pre- and postmenopausal period using hormone replacement therapy, and analysis of the mammography image in these women. *Ginekol Pol*. April 2001, vol. 72, no. 4, p. 217-223
- 139.Nicolson GL.Lipid replacement therapy: a nutraceutical approach for reducing cancer-associated fatigue and the adverse effects of cancer therapy while restoring mitochondrial

- function. *Cancer Metastasis Rev.* 2010 Sep;29(3):543-52
140. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* March-April 2003, vol. 10, no. 2, p. 113-132
141. Ochi Y, Hamazu M, Kajita Y, Hachiya T, Hamaoki M. Inhibitory effect of thyroid blocking antibody (TBAb) on the thyroid stimulatory effect of human chorionic gonadotropin (HCG) and equine chorionic gonadotropin (ECG). *Endocr J.* 2010; 57(4): 311-5. Epub 2010 Mar 30
142. Onland-Moret, NC., Kaaks, R., Van Noord, PA. et al. Urinary endogenous sex hormone levels and the risk of postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* May 2003, vol. 88, no. 9, p. 1394-1399
143. Overton, Caroline. E.; Davies, Melanie. C. Factors that determine the age of the menopause. *J. Br. Meno. Soc.* 1999, vol. 5, p. 83-86
144. Persson I, Orgéas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ, Sundfeldt K, Chia KS, Wedren S, Dickman PW, Czene K. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):72.e1-7
145. Perez-Lopez, FR. Menopause hormone replacement therapy: controversial, accuracy and outlook Issues. *Med Clin (Barc).* February 2003, vol. 120, no. 4, p. 148-155
146. Pelinescu-Onciul, D. Menopauza. Ghid therapeutic. București, Ed. „Diasfera”, 2001, p.76
147. Piccart MJ, Goldhirsch A, Straehle C. The Breast International Group: a new spirit of collaboration in breast cancer research for the new millennium. // *Eur. J. Cancer.* 2000. Vol. 36. p.1733-1736
148. Porch, JV., Lee, IM., Cook, NR. et al. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* November 2002, vol. 13, no. 9, p. 847-854
149. Purohit, A., Reed, MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids.* November 2002, vol. 67, no. 12, p. 979-983
150. Raafat, AM., Li, S., Bennett, JM. et al. Estrogen and estrogen plus progestin act directly on the mammary gland to increase proliferation in a postmenopausal mouse model. *J Cell Physiol.* April 2001, vol. 187, no. 1, p. 81-89
151. Raafat, AM., Hofseth, LJ., Haslam, SZ. Proliferative effects of combination estrogen and progesterone replacement therapy on the normal postmenopausal mammary gland in a murine model. *Am J Obstet Gynecol.* February 2001, vol. 184, no. 3, p. 340-349

152. Radulescu A. Hepatita acută virală: Epidemiologie practică pentru medicii de familie; sub red. Bocșan I.S.; Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999, pag. 300-306
153. Rebedea I. "Boli infecțioase". București, 2000 p. 288-293
154. Robertson, JF., Harrison, MP. Equivalent single-dose pharmacokinetics of two different dosing methods of prolonged-release fulvestrant ('Faslodex') in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* October 2003, vol.52, no.4, p.346-348.
155. Rampaul R.S. // *Breast Cancer Res.* – 2001., v.3, №2, p. 113-116
156. Ross, RK., Paganini-Hill, A., Wan, PC. et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* February 2000, vol. 92, no. 4, p. 328-332
157. Rossouw, JE., Anderson, GL., Prentice, RL. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* July 2002, vol. 288, no. 3, p. 321-333
158. Robins SJ, Lyass A, Brocica RW, Massaro JM, Vasan RS. Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease. *The Framingham Heart Study. Atherosclerosis.* 2013 Feb 18. pii: S0021-9150(13)00112-3
159. Richardson, T.A., Robinson, R.D. Менопауза и депрессия: обзор психологических изменений и нейробиологии половых стероидов в менопаузе. *Prim. Care Update Ob Gyn,* 2000, no. 7, p. 215-223
160. Russo, IH., Russo, J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* January 1998, vol.3, no.1, p. 49-61
161. Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H. Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer. *J Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2000; 27: 17-38
162. Ryden L., Landberg G., et al. HER2 status in hormone receptor positive premenopausal primary breast cancer adds prognostic, but not tamoxifen treatment predictive, information. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; Jole 18 (Epub)
163. Rylander-Rudqvist, T., Wedren, S., Granath, F. et al. Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis.* September 2003, vol. 24, no. 9, p. 1533-1539
164. Ryan P., Haber D, Shannon K. et al., Case 28-2003 - A 51-Year-Old Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer // *NEJM,* 2003, p.1076-1082

165. Sandison R, MacDonald H. Experiences of older women increasing fruit and vegetable intake. *Br J Community Nurs*. 2008 Sep;13(9):418-22
166. Sănătatea publică în Moldova, Chișinău, 1999, p.224
167. Schairer, C., Lubin, J., Troisi, R. et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. January 2000, vol.283, no.4, p.485-491
168. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dasbyan GA et al. Phase 2 Randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer*.2007, Vol. 110, p.244-254
169. Sidoni, A., Cavaliere, A., Bellezza, G. et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. August 2003, vol.12, no.4, p.247-250
170. Simon M., Tang M., Bernstein L., et al., Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, p. 1572–1576
171. Scheele F., Burger, C.W., Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. *Maturitas*, 1999, vol.33, no.3, p.191-6
172. Shoemaker TJ, Kono T, Mariash CN, Evans-Molina C. Thyroid hormone analogues for the treatment of metabolic disorders: new potential for unmet clinical needs? *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):954-64
173. Schinder, A.E. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol*, 2003, vol. 17, no.1, p. 79-85
174. Schoultz, B. HRT and body compartments: liver and breast. A text-book of IV. European Congress on Menopause. Paris, Ed. ESCA, 1998. Chapter „HRT and body compartments”, p.77-81
175. Schneider H.P.G. HRT and cancer risks, *Maturitas*, 2002; 43: S35-S52
176. Schwab M., Claas A., Savelyeva L. BRCA2: a genetic risk factor for breast cancer. *Cancer Jett* 2002; 175(1): 1-8
177. Schoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B. Estrogen receptor positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol*. 1999; 14: 235-239
178. Sepstein, S. A voidable risk of breast cancer. Abstracts of World Conference of breast cancer. 1999, p. 18 – 19
179. Speirs V., Parkes A.T., Kerin M.J., Walton D.S., Carleton P.J., Fox J.N. Coexpression of estrogen receptor alpha and beta poor prognostic factors in human breast cancer. *Cancer Res.*, 1999; 59: 525-528
180. Speroff, L. Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer: a clinical response to epidemiological reports. *Climacteric*. March 2000, vol. 3, no. 1, p. 3-12.

- 181.Sotoriou C, Puztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:p.790-800
- 182.Sofroni L. Rolul diverșilor factori de risc in declanșarea polineoplaziilor organelor hormonodependente // Sănătate publică și management. *Medicină clinică. Revistă științificopractică.*, N1, 2006, pag. 14-19
- 183.Sofroni L. Aspecte etiopatogenetice ale cancerului primar – multiplu al organelor hormonodependente la femei //Teza, 2007, p.144-146
- 184.Stephenson GD., Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer.* 2003, vol. 45, no. 1, p. 1-16
185. Stoll BA. Linkage between retinoid and fatty acid receptors: implications for breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Aug;11(4):319-25
186. Stolzing A, Sellers DJ, Llewelyn O, Scutt A. Diabetes induced changes in mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs.* 2010;191(6):453-65
- 187.Toniolo, PG., Levitz, M. et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995, vol. 87, p. 190 – 197
- 188.This, P., Cormier, C. Approach of menopause in women at risk for breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* February 2002, vol. 30, no. 2, p. 101-113
- 189.Thewes B., Meiser B. et al. Fertility- and Menopause-Related Information Needs of Younger Women With a Diagnosis of Early Breast Cancer//*JClin Oncol.*2005, p.5155-5165.
- 190.Thijssen J.H. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast. *Maturitas* 49, (2004), 25-33
- 191.Tominaga, T., Adachi, I., Sasaki, Y. et al. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol.* January 2003, vol. 14, no. 1, p. 62-70
- 192.Tominaga R, Matsumoto K. The clinical features of meningeal dissemination from breast cancer. *Nihon Rinsho.* 2012 Sep;70 Suppl 7:143-6
- 193.Travis, RC., Key, TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003, vol. 5, no. 5, p. 239-247
- 194.Utian, W.H.; Gass, M.L.S.; Sullivan, J.M. et al. A Decision Tree for the Use of Estrogen Replacement Therapy or Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: Consensus Opinion of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society*, 2000, vol.7, no.2, p. 76-86

195. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, Pike MC, Ross RK
Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk
of breast cancer? *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):699-706
196. Watanabe, T., Sano, M., Toi, M. et al. Late phase II study of exemestane in postmenopausal
patients with breast cancer resistant to anti-estrogenic agents. *Gan To Kagaku Ryoho.* July
2002, vol.29, no.7, p.1211-1221
197. Wedemeyer H, Cornberg M, Manns M. Immunopathogenesis and Therapy of hepatitis C //
In Gershwin M, Vierling J, Manns M., *Liver Immunology*, 2003, p.223-247
198. 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
199. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical
Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human
Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer // *Arch
PatholLabMed.* 2007, Vol.131, p.18
200. Wu, AH., Stanczyk, FZ., Seow, A. et al. Soy intake and other lifestyle determinants of
serum estrogen levels among postmenopausal Chinese women in Singapore. *Cancer
Epidemiol Biomarkers Prev.* September 2002, vol. 11, no. 9, p. 844-851
201. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with
breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007 Oct;43(15):2253-63
202. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of
estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from WHI
randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 : 321-6-333
203. Vassilopoulou-Sellin, R. Breast cancer and hormonal replacement therapy. *Ann N Y Acad
Sci.* November 2003, no. 997, p. 341-350
204. Vachon C., Cerhan J.R., Vierkant R.A., Sellers, TA. Investigation of an interaction of
alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota. *Breast Cancer
Family Study.* *Cancer* 2001;92(2): 240-8
205. Vecchia C. Cancer and liver cancer prevention: is it a fact or just a potential? *Hepatology.*
2008 Jul;48(1):7-9
206. Verkasalo, PK., Thomas, HV., Appleby, PN. et al. Circulating levels of sex hormones and
their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and
postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* January 2001, vol. 12,

- no. 1, p. 47-59
207. Vergote, I. Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*. November 2002, no.38, suppl 6, p. 57-58
208. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer. *Current perspectives in breast cancer*. New Delhi, 1998.p.164-170
209. Velkeniers B. Hormones after menopause? *Acta Clin Belg*. March-April 2001, vol. 56, no. 2, p. 113-121
210. Vigna, G.B.; Pansini, F.; Carantoni, M. et al. Menopausal Status, Dyslipidaemia and Thyroid Function: A Cross-Sectional Study. *Eur Menopause J*, 1997, vol. 4, no. 3, p. 95-102.
211. Vincent T. De Vita, Jr. Samuel Hellman, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition. – 2001
212. Von Schoultz, B. "Menopause medicine" a growing discipline. Many questions on hormones and women's health are still unanswered. *Lakartidningen*. January 2001, vol. 98, no. 5, p. 412-416
213. Yasui, T., Uemura, H., Takikawa, M. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Med Invest*. August 2003, vol. 50, no. 3-4, p. 136-145
214. Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* -2000, vol.14, p.17-23
215. Yoo, KY., Kang, D. Current researches on breast cancer epidemiology in Korea. *Breast Cancer*. 2003, vol. 10, no. 4, p. 289-293
216. Yu, H., Shu, XO., Shi, R. et al. Plasma sex steroid hormones and breast cancer risk in Chinese women. *Int J Cancer*. May 2003, vol.105, no.1, p. 92-97
217. Zeleniuch-Jacquotte, A., Shore, RE., Koenig, KL. et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer*. January 2004, vol. 90, no. 1, p. 153-159
218. Zheng, SL., Zheng, W., Chang, BL. et al. Joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Res*. November 2003, vol. 63, no. 22, p. 7624-9
219. Zidan J, Rubenstein W. Effect of adjuvant tamoxifen therapy on thyroid function in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 1999; 56:43-45
220. Аксель ЕМ. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в 2006 г. // *Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 6*

- 221.Алиев Д.А., Али-заде В.А., Джафаров Р.Д., Калантарли С.С. Клиническое значение определения HER-2 (neu) рецептора при лечении рака молочной железы // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008,с.69
- 222.Антоненкова НН., Залуцкий ИВ., Фещенко СП. Выявление мутаций в генах-супрессорах опухолевого роста у больных, страдающих раком молочной железы и их родственников // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008,с.52
- 223.Атаханова, Л.Э., Мазилина, А.Н., Мавлянова, М.Б. Кардиальный синдром у женщин в менопаузе и методы его коррекции. Материалы 4-го Российского научного форума Охрана здоровья матери и ребёнка, М., 2002, Абстракты, Изд. «Авиаиздат», с. 30
- 224.Ашрафян ЛА., Харченко НВ., Акопова НБ., Новикова СВ., Карманова ЕП., Прокопьева ТА., Тарарашкина ТВ. Результаты периферической денситометрии при популяционном обследовании женщин в постменопаузе // Вопр. онкологии,1999,N1.с 49-52
- 225.Бабак О. Я. Хронические гепатиты // Киев: Блиц-Информ. 1999. с. 208
- 226.Баженова АП, Островцев ЛД, Хаханишвили ГН. РМЖ. М: Медицина, 1985, с.269
- 227.Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез //Наука, 2000, с. 199 -213
- 228.Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб. // Наука, 2004, с. 343-357
- 229.Берштейн Л. Гормонозависимые опухоли и другие основные неинфекционные заболевания: Единство противоположностей или различие последствий? //Материалы IX Всерос.конф. онкологов. С.-Петерб. 2002. с.32-34
- 230.Берштейн Л., Цырлина Е. Рецепторнегативный рак молочной железы; эндокринные,генетические и генотоксические факторы риска. Современные технологии в онкологии.// Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том 2., М. 2005, с. 270-275
- 231.Берштейн Л.М.Взаимоотношения рака гормонально-зависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект. Успехи геронтологии, 2009.-N 2.-С.269-281
- 232.Борзенко БГ, Бакурова ЕМ., Панченко ОА., Зуйков СА., Турсунова ЮД., Землякова ЛФ. Анализ и возможности использования биохимических показателей в качестве прогностических критериев онкориска // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с.10
- 233.Бубликов, ИД. Куликов, ЕП. Варенов, БМ. Гормональный статус у больных

- мастопатией. Вопросы онкологии, 2000, по. 2, с. 172 – 174
- 234.Верещагин Г.В. Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических больных // Вопр. онколог. № 8,1980, с.76-79
- 235.Ганцев Ш., Галлеев М., Харипова Э. Состояние менструальной функции как фактор прогноза при раке молочной железы // Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. С.-Петербург. 2002. с. 117-199
- 236.Геворгян АМ., Зияев ДА., Киреев ГВ., Асроров АС. Промоторы канцерогенов и их определение в объектах окружающей среды // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с.45
- 237.Годорожа, НМ. Аспекты профилактики рака молочной железы. Дисс. докт. мед. наук. М., 1991,с. 377
- 238.Годорожа, НМ. Профилактика рака молочной железы.Кишинев:Штиинца,1991, с.185
- 239.Годорожа,НМ., Павлюк, ВД. Патология печени у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Кишинев, 1988, с. 34 – 35
240. Губачев Ю.М. Семейная медицина в России. Библиотека семейного врача. Санкт-Петербург, 1998 г. Книга 1. с. 86
- 241.Гильдиева МС., Нигманова НА. Клинико-генеологический и цитогенетический анализы в изучении предрасположенности к раку молочной железы // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с.54
- 242.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. с. 3-77
- 243.Демин, ЕВ. Рак молочной железы как социальная проблема и вопросы общения с онкологическими больными. Вопросы онкологии, 1998, по. 2, с. 198 – 202
- 244.Денисов ЛЕ.,Хотченкова Н В.,Ярыгин ЛМ.,Казакова НА.,Кувшинова ЕН. Прогнозирование течения рака молочной железы по содержанию эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови и цитозоле у женщин в менопаузе // Новые методы лучевой диагностики в онкологии : Тез. докл. межресп. конф. Томск, 1992. с.31-32
- 245.Джубалиева С., Лосина Н., Пролактин как фактор прогноза при раке молочной железы // Онкология на рубеже XXI века. Сборник тезисов. Москва, 1999. с. 101-103.
- 246.Дильман ВМ. Эндокринологическая онкология. Л-1974, с. 16
- 247.Дильман ВМ. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). "Знание" // Москва, 1986, с.208
- 248.Довгалюк, АЗ. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение,

- вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации (пособие для врачей). Санкт-Петербург, 2001, с.120
- 249.Дрыжак ВИ. Функциональное состояние щитовидной железы у больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 4-6, том 39, 1993, с. 131-246
- 250.Дрыжак ВИ. Содержание половых гормонов в крови больных раком молочной железы и их прогностическое значение //Автореф. дис. д-ра мед.наук / 14.00.14 АН Украины.Ин-т пробл. онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого.Киев,1991.с.43
- 251.Заводчикова, Е.Н.; Стаценко, М.Е.; Попова, А.С. Заболевания сердечнососудистой системы в условиях эстрогенного дефицита.Волгоград,2000,Метод.Рекомендации,с.19
- 252.Заридзе, ДГ. Канцерогенез. Медицина, 2005
- 253.Зумофф В. Гормональные профили и эпидемиология рака молочной железы // Эндокринная система и рак молочной железы. -М., Медицина, 1984, с. 11-43
- 254.Иванов В. М, Погодина Е. М., Высоцкая И. В. и др. РМЖ у больных пожилого и старческого возраста. Маммология.2006, №1, с. 15-22
- 255.Иванов ВМ. Рак молочной железы у больных пожилого и старческого возраста./ Автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.14 / Рос. АМН. Онкол. науч. центр.М., 1993. с. 31
- 256.Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Москва, 2002. с.79-84
- 257.Ильин, АБ. Бескровный,СВ. Молочная железа-орган репродуктивной системы женщины. Журнал акушерства и женских болезней, 2000, по. 2, с. 51 – 53
- 258.Исмаилов, АХ. Влияние заболеваний печени на развитие дисгормональных процессов молочных желез. Хирургия, 1980, по. 4, с. 21 – 22
- 259.Исмаилов, АХ. Эпидемиология дисгормональных заболеваний и злокачественных опухолей молочной железы.Хирургия,1986,по.9, с.31-33
- 260.Исамухамедова М.А., Утемуратов Я.Ю. Химио-лучевая и гормонотерапия рака молочной железы (РМЖ) у больных пожилого и старческого возраста // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 239
- 261.Караулова А.В. Клиническая иммунология и аллергология./ Медицинское информационное агенство. Москва, 2002. с.75
- 262.Казарян, ЛС., Галстян, АМ. Тиреоидный статус при дисгормональных гиперплазиях и раке молочной железы.Экспериментальная и клиническая медицина,1989, по.2, с.123-125
- 263.Казарян ЛС. Тиреоидный статус больных раком молочной железы до и после комплексного лечения. Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.14, 14.00.03 / МЗ АрмССР

264. 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
265. Кузьмин И. А. Состояние тиреоидной и репродуктивной функции у больных с доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы, Автореф. 1991, с. 124
266. Кузьмин ИА., Шелестюк ПИ., Кулаев МТ. Тиреоидный статус у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы // Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. СПб., 1993. с. 59-60
267. Кучиеру А. Некоторые эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Молдове в конце XX столетия // I Congres national de oncologie. Chisinau, 2000, p. 115-118
268. Куспаев Е.Н., Кузденбаева Р.С., Поляков В.И., Коррекция гематологических нарушений у онкобольных «Маслом солодки», Западно-Казахстанская государственная медицинская академия им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан, 2006, с. 45-56
269. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Субпопуляции и физиологическая активность иммунокомпетентных клеток крови человека // Физиология человека, 1985, том 11, nr.2. с.325-414
270. Левшин, ВФ.; Пихут, ПМ. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы (обзор литературы). Маммология, 1993, no. 2, с.4-12
271. Левшин, ВФ.; Пихут, ПМ. Критерии и методы оценки риска заболеть раком молочной железы. Вопросы онкологии, 1986, no. 11, с. 18 – 28
272. Летягин В. П., Лактионов К. П., Высоцкая И. В. и др. РМЖ (этиология, классификация, лечение, прогноз). М., 1996. с. 150
273. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М. изд. «Миклош», 2005, стр. 95
274. Летягин ВП., Суспицын ЮВ., Иванов ВМ., Сквабченков ЮН. Отдаленные результаты лечения рака молочной железы у женщин в менопаузе // Клиническая онкология : Респ. межвед. сб. / МЗ УССР, Укр. респ. науч. мед. о-во онкологов; Киев, 1981-1989. с. 43-47
275. Лифанова ЕЭ. Роль питания, репродуктивных факторов, некоторых показателей гормонального статуса организма и вредных привычек в этиологии рака молочной железы // Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.14 / АМН СССР. Всесоюз. онкол. науч. центр. М., 1990. с. 30

- 276.Личиницер М. Р. Гормонотерапия РМЖ // Матер.V Рос.онкол.конф., 27-29 ноября 2001 г., г. Москва. с. 23-24
- 277.Макаренко Н. П. Эндокринная терапия РМЖ у женщин//Рус. мед. журн. 1998, №10, с. 643-647
- 278.Миркамалова Л., Гильдиева М. Иммунологические исследования в экспериментальной онкологии. Актуальные проблемы онкологии. Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистан. 2005. с. 156-157
- 279.Мокина, ВД.; Старинский, ВВ.; Грецова, ВИ. и др. Заболеваемость городского и сельского населения Брянской области злокачественными новообразованиями. Российский онкологический журнал, 2001, no.1, стр.38-43
- 280.Налескина Л. А., Полищук Л.З., Аникусько Н.Ф., Лукьянова Н.Ю., Юрченко О.В. Морфологические и иммуногистохимические особенности опухолей у больных раком молочной железы (РМЖ) из семей, отягощенных онкологической патологией // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008,с.81
- 281.Семиглазов, ВФ. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы. Журнал акушерства и женских болезней, 2000, no. 2, с.7-11
- 282.Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. Санкт-Петербург, 2006, стр. 246-264
- 283.Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика).– Алматы, 2001
- 284.Сергеева НС. Серологические опухолеассоциированные маркеры в мониторинге онкологических больных // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008,с.62
- 285.Сидорова, ИС.; Саранцев, АН.; Пиддубный, МИ. и др. Состояние молочных желез у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в постменопаузе. Акушерство и гинекология, 2000, no. 1, с. 53 – 56
- 286.Сирота ВБ., Капдарова ДР., Абдукаримова ДХ. Результаты иммуногистохимического исследования больных раком молочной железы (РМЖ) // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008,с.63
- 287.Сметник, В.П. Принципы заместительной гормональной терапии при климактерических расстройствах. Акушерство и гинекология, 1995, №3, с. 15-17
- 288.Сметник, В.П. Типы заместительной гормонотерапии (монотерапия эстрогенами). Климактерий и постменопауза, 2000, №1, с. 5-12
- 289.Софрони, МФ., Чернат, ВФ, Цыбырнэ,ГА, Габуня,МК. Злокачественные ново-

- образования в Республике Молдова. V- съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Ташкент, 2008, 14-16 мая, с.30
290. Спирина Т. П. и др. Особенности рака молочной железы у пожилых // Сборник научных работ юбилейной онкологической конференции. М., 1996. С. 170-173
291. Суспицын Ю.В., Летягин В.П., Иванов В.М., Орлова П.Н., Керимов Р.А. Лечение рака молочной железы у женщин пожилого и старческого возраста в глубокой менопаузе // Сов. медицина, 1990, N 3. С.72-76
292. Суспицын Ю.В. Рак молочной железы у женщин в глубокой менопаузе // Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.14 / Всесоюз. онкол. науч. центр. - М., 1989. с. 24
293. Танжарыков Е., Балтабеков Н., Сактаганов М. Динамика показателей клеточного-иммунитета у больных раком молочной железы в зависимости от метода лечения и стадии // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Баку. 2006, с. 137
294. Танжарыков Е.С., Джакипбаева А.К., Джарбусынова Г.Б., Сактаганов М.И., Абдукаримова Д.Х., Уркембаева И.Ж.. Участие тканевых маркеров в развитии опухоли молочной железы // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с.63
295. Нармухамедова Н., Юлдашева Г. Раннее выявление факторов риска рака молочной железы. Актуальные проблемы онкологии. Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистана. 2005. с. 33-34
296. Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е., Ткачева И.А. Клинические и эндокринологические исследования при мастопатии и раке молочной железы. Воронеж: Истоки, 1998, с. 57-68
297. Паршков Е.М., Соколов В.А., Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Некоторые закономерности популяционного канцерогенеза // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 49
298. Панкратова Е.С. Морфофункциональные отношения между молочной и щитовидной железами в зрелом и увядающем женском организме : Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.15 / Ленингр. гос. ин-т усовершенств. врачей им. С. М. Кирова. Л., 1990. с. 21
299. Пихут П., Левшин В., Кучиеру А. Методология вторичной профилактики рака молочной железы в Молдове в конце XX столетия // I Congres national de oncologie. Chişinau, 2000. p.120
300. Прилепская, В.Н.; Царева, Н.В. Менопауза: возможности заместительной гормонотерапии. Русский медицинский журнал, 1998, №8, с. 501-504
301. 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

- 302.Пынзарь ВА, Емельянов СИ., Нечушкин МИ, Геворкян ВС. Рак молочной железы у женщин в возрасте старше 70 лет. Особенности лечения // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в онкологической практике». Барнаул,2005, с.162-163
- 303.Пустырский ЛА. Рак молочной железы. Минск, Высшая школа, 2003, стр. 95
- 304.Хотченкова НЕ., Кушлинский НЕ., Дегтярь ВГ., Денисов ЛЕ., Летагин ВП. Эндогенные стероиды в тканях молочной железы у больных в постменопаузе при раке молочной железы // Вестн. онкол. науч. центра АМН СССР, 1995, N 4. с.34-40
- 305.Хотченкова НВ. Оптимизация и стандартизация условий метода определения рецепторов стероидных гормонов в опухолях человека // Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.14 / АМН СССР. Всесоюз. онкол. науч. центр. М., 1990. с.28
- 306.Хотченкова НВ. Значение определения цитоплазматических и ядерных рецепторов половых стероидных гормонов в клиническом течении и прогнозе рака молочной железы : Автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.14, 03.00.04 / Рос. АМН. Онкол. науч. центр. М., 1994. с. 37
- 307.Хурасев, БФ., Гуркин, ЮА. Факторы риска дисгормональных доброкачественных гиперплазий и рака молочных желез. Журнал акушерства и женских болезней, 2001, по.1, с. 51-53
- 308.Цырлина Е., Мерабишвили В., Берштейн Л. Представление о гормонозависимых опухолях // Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. С.-Петербург. 2002. с. 23-29
- 309.Шайн А.А. Онкология. Тюмень, 2005, с.542
- 310.Швецова Г.Н., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е., Оразбеков Б.С., Ермилова В.Д., Карабекова З.К., Ожерельев А.С., Нечушкин М.И.. Экспрессия некоторых молекулярно-биологических маркеров в опухолях молочной железы // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 65
- 311.Шерлок Ш, Дули Дж.Заболевания печени и желчных путей//Москва2002.с.330-336.
- 312.Эдишерашвили ИО., Кипиани ЛГ. Онкомаркеры в диагностике рака молочной железы. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 66
- 313.Юшкова А., Нечушкин М., Барышников А. Прогностическая значимость уровня молекулярных биомаркеров у больных раком молочной железы. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону,2005, с. 416

Anexa 1. Fișa de examinare a pacientelor

- Familia, numele, prenumele.
Adresa
Anul, luna luării la evidență
2. VÂRSTA
 3. GRUPUL SOCIAL
 1. lucrătoare
 2. țărăncă
 3. intelectuală
 4. nu lucrează
 5. pensionară
 6. invalid
 7. conced. de maternitate
 4. LOCUL DE TRAI
 1. oraș
 2. sat
 5. STAREA FAMILIALĂ
 1. necăsătorită
 2. căsătorită
 3. divorțată
 4. văduvă
 6. STAREA FIZIOLOGICĂ
 1. reproductivă
 2. climax
 3. menopauză m.p. de 5 ani
 4. menopauză m.m. de 5 ani
 7. MENARHE
 1. până la 14 ani
 2. 14 – 15
 3. 16 și m.m.
 8. ZILE MENSTRUALE
 1. 2-3
 2. 4-5
 3. 6-m.mult
 9. RITMUL MENSTUAL
 4. regulat
 5. neregulat
 10. RELAȚII SEXUALE
 1. până la 25 ani
 2. 20 – 25
 3. 26 – 30
 4. m.m. de 30
 5. deloc
 11. MALADIEI A PRECEDAT AVORT
 1. DA, 2. NU
 12. NAȘTERI
 1. n-a născut
 2. 1 copil
 3. 2
 4. 3 – 5
 5. 6 și m.m.
 13. AVORTURI
 1. 1 – 2
 2. 3 – 5
 3. 6 – 10
 4. peste 10
 5. 0
 14. CA MAMAR LA RUDE 1. 0.
 15. CA ALTOR ORGANE LA RUDE DE SÎNGE 1. 0.
 16. MASTITĂ 1. 0.
 17. TRAUMĂ 1. 0.
 18. FAM
 1. Bilateral
 2. Tratată conservativ
 3. Rezecție sectorală
 4. – “ – contrlaterală
 5. netratată
 6. chist contrlateral
 19. PAPILOM INTRADUCTAL
 20. ELIMINĂRI DIN MAMELON
 1. transparente
 2. galbene
 3. verzi
 4. maro
 5. sangvine
 21. LOCALIZAREA PROCESULUI
 1. S/I
 2. H/C.S.
 3. L/S
 4. H/C.EXT.
 5. L/I
 6. H/INF
 7. M/I
 8. H/INT
 9. CENTRU
 10. MAMELON
 11. PLICA SUBMAMARĂ
 12. LOB ACCESOR
 13. TOTAL
 14. MARGINAL
 15. 1+2
 16. 2+3
 17. 1+3
 18. 1+5
 22. FORMA CLINICĂ
 1. nodoză
 2. mastită carcinomatoasă
 3. mixtă

4. mastitoforă
5. erizipilă
6. cuirasă
7. Pedget
8. Multicentrică
9. ocultă
10. intracistică
11. destrucție hemoragie
12. mastoză loc.cu mal.
13. Mast.loc. cu inflam.
14. Mast.loc.
15. Mast.nod.
16. FA
17. CAP
18. Chist
23. D-ZA PREOPERATORIE
 1. CR.
 2. Susp.Cr.
 3. PI
 4. Mn
 5. FA
 6. CHIST
 7. LIPOM
 8. GRANULEM
 9. CAP
 10. Mastită
 11. Patologie nu-i
 12. Mast.loc.
 13. Tum.filoid
 14. Ginecom.
24. TERMOGRAFIA
 1. CR
 2. Susp.Ca
 3. 1.0
 4. 1,5
 5. contrlat.
 6. 2.0
 7. 2,5
 8. 3.0
25. MAMOGRAFIA
 1. CR
 2. FA
 3. MN
 4. MD
 5. Microcalcinate
 6. Fără patologie
 7. Chist
 8. ML
 9. FA
 10. Tum.filoid
 11. CAP
26. CITOLOGIA
 1. CR
 2. Susp.Ca
 3. Prolif.prolif.
 4. Proliferare
 5. Epiteliu chistic
 6. Neinformativ
 7. Fără prolif.
 8. Corpi colostru
 9. Cu atipie moderată
 10. Cel.epit.cu semne de distrofie
 11. Mt.n/l axilar
 12. Cel. Epit.
 13. Lipid, eritrocite
 14. Inflamație
 15. Cel. Pavimentoase
 16. Mase nestructurate
27. PUNȚII
 1. 1
 2. 2
 3. 3
 4. 4
 5. excoriații
28. TREPAN/BIOPSIE 1.0.
29. IUS
 1. CR
 2. ALTE
30. REZECȚIE SECTORALĂ
 1. Unilateral
 2. Bilateral
 3. Fără
31. STADIA
 - 1.T0N0M0 (in situ) .
 - 2.T1N0M0 .
 - 3.T0N1M0
 - 4.T2N0M0 .
 - 5.T1N1M0 .
 - 6.T2N1M0 .
 - 7.T3N0M0 .
 - 8.T1N2M0 .
 - 9.T2N2M0 .
 - 10.T3N2M0 .
 - 11.T4N0M0 .
 - 12.T4N1-3M0 .
 - 13.T3N1M0 .
 - 14T2N3M0 .
 - 15.T3N3M0 .
- METODELE DE DEPISTERE A RĂSPÎNDIRII PROCESULUI**
32. IUS 1.0.
33. RG-CUTIEI TORACICE 1.0.

34. Tomografia mediastinului 1.0.
35. Scanarea oaselor 1.0.
36. RG oaselor 1.0.
37. Laparoscopia 1.0.
38. Tomografia computerizată 1.0.
39. Scanarea ficatului 1.0.
40. Renografie 1.0.
41. Colonoscopie 1.0.
42. FGS 1.0.
43. MRF 1.0.
44. R-scopia toracelui 1.0.
45. USG- cordului 1.0
46. R-grafia craniului 1.0.

PATOLOGIA CONCOMITENTĂ

47. colecistită 1.0.
48. hepatită 1.0.
49. steatoză hepatică 1.0.
50. ciroză 1.0.
51. diabet zaharat 1.0.
52. hipertonie 1.0.
53. pancreatită 1.0.
54. hipotireoză 1.0.
55. hipertireoză 1.0.
56. adenom gl.tiroide 1.0.
57. tireoidită autoimună 1.0.
58. adhexită 1.0.
59. parametrită 1.0.
60. colpita 1.0.
61. endocervicoză 1.0.
62. chist ovarian 1.0.
63. miom 1.0.
64. altele
65. polipoză și hiperplazia endometr.1.0.
66. leucoplachia col.uterin 1.0.
67. maladia SNC 1.0.
68. osteohondroză 1.0.
69. B.ulceroasă 1.0.
70. pielonefrită 1.0.
71. Cr.tireoidian1.0.
72. Cr.col.uterin 1.0.
73. Cr. Ovarian1,0.
74. colită 1.0.
75. obezitate1.0.
76. Cr.colon 1.0.
77. endocervicoză1.0.ă
78. gastrită1.0.
79. colecistită calc.1.0.
80. calculi renali 1.0.
81. alte1.0.
82. alergie 1.0.
83. encefalită 1.0.

84. hidrocolicoză renală 1.0.
85. chist ovarian folicular 1.0.
86. Post Tbc 1.0.
87. Bronșite, pneumonii 1.0.
88. Pneumoscleroză 1.0.
89. Sterilitate 1.0.
90. Disf.ovariană 1.0.
91. polichistoză renală 1.0.
92. Glaucom 1.0.
93. Artrită 1.0.
94. Tuberculoză 1.0.
95. BIC 1.0.
96. Stenocardie 1.0.
97. Reumatizm 1.0.
98. Viciu cardiac 1.0.
99. Endometrioza 1.0.
100. ASTM 1.0.
101. Gaimorită 1.0.
102. alte 1,0
103. Miocardiodistrofie dishorm.1.0.
104. HT intracraniană 1.0.
105. Anemie 1.0.
106. Cardioscleroză 1.0.
107. Polip canal cervical 1.0.
108. alte
109. cistita cr.
110. sclerodermie
111. scanarea gl.tiroide
112. tonzilectomie
113. apendectomie

OPERAȚIILE PRECEDENTE

114. colecistectomie 1.0.
115. amput.uter.1.0.
116. ovariectomie 1.0.
117. rez ovar. 1.0.
118. hemitiroidectomie 1.0.
119. alte oper.pe gl.tiroidă 1.0.
120. chiuretaj uterin (d-ic) 1.0.
121. tubectomie 1.0.
122. laparatomie de sanație 1.0.
123. nefrectomie 1.0.
124. rez. Plăm. 1.0.
125. splenectomie 1.0.
126. laparosc. curativă (chist. ovar.)1.0.
127. nefropexie 1.0.
128. cezariană 1.0.
129. restabilirea fracturilor 1.0.
130. transplant cutan 1.0.

DEREGLĂRI METABOLICE

131. glucoza
132. ureia

133. bilirub.tot.
 134. bil.dir.
 135. bil.indir.
 136. prot tot
 137. albumina
 138. ALT
 139. fosfataza bazică
 140. α-amilaza
 141. Na
 142. Kalium
 143. Calciu
 144. Clor
 145. timp activat
 146. IP
 147. fibrinogen
 148. Activitatea fibrinolitică
 149. timp de trombină
 150. Hb
 151. Er
 152. Ic
 153. Leucocite
 154. Nes.
 155. Segm
 156. Eoz
 157. Limf
 158. Mono
 159. VSH
 160. PRIMA ETAPĂ DE TRATAMENT
 1. chirurgicală
 2. GT fr.ob.
 3. GT fr.mari
 4. CT
 5. Ovariectomie
 6. Rez.sect.
 7. Hormonoterapie
 8. RT+CT unim.
 9. Hepatotrop
 10. conservativ
 161. TRATAMENTUL
 1. chirurgical 1.0
 2. asociat: GT+Oper. 1.0.
 3. oper.+GT 1.0.
 4. complex 1.0.
 5. CT+GT+OP 1.0.
 6. OP+GT+CT 1.0.
 7. GT+OP+CT 1.0.
 8. GT fr.mari.+OP+GTfr.ob. 1.0.
 9. CT+GT fără OP 1.0.
 10. Numai CT 1.0.
 11. Numai GT 1.0.
 12. Numai Horm.1.0.
13. Ovariectomie+H+CT 1.0.
 14. OP+CT+Tamox. 1.0.
 15. Rez.sect.ob.+GT 1.0.
 16. OP.econ.+CT 1.0.
 17. Rez.sect.+RT+Tamox. 1.0.
 18. GT+CT+OP 1.0.
 19. CTconc.+OE+RTfr.ob.+PCT 1.0.
 20. CT+Gtovar.+GTmam. 1.0.
 21. GTfr.mari+OP 1.0.
 22. OP+H 1.0.,
 23. 169+PCT+H 1.0.
 24. GT+CT 1.0.
 25. OP+CT+RT+CT
 26. GT+CTunim.+OP+CT 1.0.
 27. OP(sect.a/l)+CT+RT+OE+CT 1.0.
 28. OP(R.S.)+PCT+RT+ME+PCT 1.0.
 29. CT+ME+CT+RT 1.0.
 30. CT+GT+CT+OE 1.0.
- HORMONOTERAPIA**
 162. Tamoxifenă 1.0.
 163. Testosteron 1.0.
 164. Estrogeni 1.0.
 165. Corticosteroizi 1.0.
 166. Bromcriptină 1.0.
 167. L-tiroxină 1.0.
- METODELE DE CHIMIOTERAPIE**
 168. CMF 1.0
 169. VAMP 1.0.
 170. CMV 1.0.
 171. CMFP 1.0.
 172. ROZEVINĂ + ALTE 1.0.
 173. CAM 1.0.
 174. CAF 1.0.
 175. CMFV 1.0.
 176. METATREXATĂ 1.0.
 177. DOX+5FU+MTR 1.0.
 178. ADR+5FU+MTRCAMF 1.0.
 179. CARMINOMICINĂ 1.0.
 180. CANTITATEA CURELOR DE PCT
 PREOPERATORIE
 1,2,3,4,5,6,
 181. CANTITATEA CURELOR DE PCT
 POSTOPERATORIE
 1,2,3,4,5,6.
 182. VOLUMUL OPERAȚIEI
 1. HOLSTED 1.0.
 2. PEYTI 1.0.
 3. MADDEN 1.0.
 4. OE 1.0.
 5. DUPĂ REZ.SECT. 1.0.
 6. ME SIMPLĂ 1.0.

7. REZ.SECT.SIMPLĂ 1.0.
 8. PIROGOV 1.0.
 9. ME DUPĂ R.S. (UNIM.) 1.0.
 10. ME și rez.sect
 11. Rez.sect.bilater.
183. EFICACITATEA
TRATAMENTULUI PREOPERATOR
1. 20% 1.0.
 2. 30% 1.0.
 3. 40% 1.0.
 4. 50% 1.0.
 5. 60% m.m.1.0.
- CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ**
184. invaziv 1.0.
 185. lobular 1.0.
 186. ductal 1.0.
 187. solid 1.0.
 188. schiros 1.0.
 189. papilar 1.0.
 190. coloid 1.0.
 191. medular 1.0.
 192. comedo-ca 1.0.
 193. Nedifer. 1.0.
 194. metaplasr plat. 1.0.
 195. metaplast. Hondr. 1.0.
 196. formă mixtă 1.0.
 197. b.Pedjet 1.0.
 198. adenocarcinom 1.0.
 199. celule distrofice 1.0.
 200. mucinos 1.0.
 201. celule ca lipsesc 1.0.
 202. svetlocletocinfi 1.0.
 203. glandular 1.0.
 204. scleroză cu celule tumorale 1.0.
 205. tubular 1.0.
 206. cribros 1.0.
 - 207.
 - 208.
 - 209.
 - 210.
 211. Numărul alăpt.
 212. Dur. alăpt (luni)
 213. Sfâr.menzis (ani)
 214. Contraceptive (1.0)
 215. Trauma Psihică (1.0)
 - 216.
 217. ReEs ”+” 1.0
 218. ReEs ”-” 1.0
 219. RePg ”+” 1.0
 220. RePg ”-” 1.0
 221. PATOMORFOZA
1. I 1.0.
 2. II 1.0.
 3. III 1.0.
 4. I – II 1.0.
 5. II – III 1.0.
 6. III – IV 1.0.
- FONUL**
222. ductal 1.0.
 223. lobular 1.0.
 224. cribros 1.0.
 225. chistic 1.0.
 226. cist 1.0.
 227. in situ ductal 1.0.
 228. in situ lobular 1.0.
 229. FAM fibrozat 1.0.
 230. fibroză 1.0.
 231. infiltrație limfoidă 1.0.
 232. hialinoza stromei 1.0.
 233. necroză 1.0.
 234. FAM prolifer. 1.0.
 235. Scleroză 1.0.
 236. Adenoză 1.0
 237. Adenoză sclerozantă 1.0
 - 238.
 - 239.
 240. Bolnave-1, Sănătoase-0
 - 241.
 242. MT ÎN G/L
 1. Axil. 1.0.
 2. subscap. 1.0.
 3. subclavic. 1.0.
 4. toți 1.0.
 5. fără 1.0.
 6. Axil și subscap.
 7. Axil și subclav.
- REZULTATELE
TRATAMENTULUI,
GENERALIZARE**
243. Oase 1.0.
 244. pulm. (pleurizie) 1.0.
 245. ficat 1.0.
 246. creier 1.0.
 247. cicatrice 1.0.
 248. g/l mediastin 1.0.
 249. g/l supraclavic 1.0.
 250. g/l axil. Contrlat. 1.0.
 251. ascită 1.0.
 252. gl.mam.contr. 1.0.
 253. progresare locală 1.0.
 254. ovare 1.0.
 255. g/l cervicali 1.0.

256. col.uterin 1.,0.
 257. Recidiv în cicatrice 1.0.
 258. SĂNĂTOASĂ 5 ANI 1.0.
 259. DECES PESTE LUNI
 260. EVIDENȚA ÎN LUNI.
 261. Stabilizare 1.0
- CR AL ALTOR ORGANE**
262. tiroidan 1.0.
 263. ovarian 1.0.
 264. col.uterin 1.0.
 265. endometriu 1.0.
 266. gl.mamară 1.0.
 267. colon 1.0.
 268. cr.palpebrei super a ochiului. 1.0.
 269. corp uterin 1.0.
 270. COMPLICAȚIILE
1. limfostază 1.0.
 2. sindrom algic humero-scapuler 1.0.
 3. ambele 1.0.
- TRATAMENT SUPLIMENTAR A
 PATOLOGIEI CONCOMITENTE:**
271. hemitiroidectomie 1.0.,
 272. amput.supravagin. a uter. 1.0.
 273. hepatotrop 1.0.
 274. chiuretaj uterin 1.0.
 275. tratamentul leucopeniei 1.0.
 276. B.ulceroasă 1.0.
 277. erizipel 1.0.
 278. BRONHOSCOPIE DE LAVAJ 1.0.
 279. Oper Hartman 1.0.
 280. CEA
 281. CA 153
- ANALIZELE HORMONALE:
 FAZA FOLICULARĂ**
282. PROLACTINĂ
 283. LH
 284. FSH
 285. PROGESTERONĂ
 286. CORTIZOL
 287. ESTRADIOL
 288. T3
 289. T4
 290. TSH
- FAZA LUTEALĂ**
291. PROLACTINĂ.
 292. LH
 293. FSH
 294. PROGESTERONĂ
 295. CORTIZOL
 296. ESTRADIOL
 297. T3
298. T4
 299. TSH
- IMUNOLOGIE**
300. Tlimf. tot.
 301. Tact
 302. T t.rez
 303. T t.sens
 304. T t.spont
 305. Blimf tot.
- IMUNOGLOBULINE**
306. IG A
 307. IG G
 308. IG M
 309. Radiogr.cran 1.0
 310. Endocranioza 1.0
 311. Neuroinfecție suportată 1.0
 312. tensiune intracraniană ușoară 1.0
 313. tensiune intracraniană moderată 1.0
 314. tensiune intracraniană pron. 1.0
 315. șaua turcica
 316. Dimensiuni minime
 317. Dimensiuni maxime
 318. Dorsum selar parotic 1.0.
 319. Depres. anterior 1.0.
 320. Depres. fund. 1.0.
 321. Adenom hipofizar 1.0.
 322. Scanarea ficatului 1.0.
 323. Acumularea splină 1.0.
 324. Leziuni moderate 1.0.
 325. Leziuni pronunțate 1.0.
 326. Semne indirecte H.P. 1.0.
 327. Leziuni nodulare ficat 1.0.
 328. Studiu HBsAg 1.0.
 329. Studiu HCV 1.0.
 330. HbsAg poz 1.0.
 331. HCV poz. 1.0.
 332. Splenomegalie
 333. Altele 1.0
 334. Altele 1.0
 335. Altele 1.0
 336. Fibroadenomatoza simplă 1.0.
 337. FAM ductală 1.0.
 338. FAM lobulară 1.0.
 339. FAM duct.lobular 1.0.
 340. FAM chistică 1.0.
 341. Adenoză 1.0.
 342. Adenoză sclerozantă 1.0.
 343. FA pe fon de FAM 1.0.
 344. CAP 1.0.
 345. FAM cu proliferatie 1.0.
 346. Inflamație limfoidă 1.0.

347. Cu inflamație 1.0.

348. Tum.filoid 1.0.

HORMONII MENOPAUZĂ

349. Prolactina

350. LH

351. FSH

352. Progesteron

353. Estrogen

354. Cortizol

355. T3

356. T4

357. TSH

358. 1.0





MD 1697 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1697 (13) G2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 B 17/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2000 0191 (22) Data depozit: 2000.11.30	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2001.07.31, BOPi nr. 7/2001
(71) Solicitant: INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PIHUT Petru, MD; COTRUȚĂ Alexandru, MD; BABCO Victor, MD; CUCIERU Anatol, MD; CUDINA Elena, MD	
(73) Titular: INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de mastectomie radicală subtotală în cancerul cadranelor inferioare ale glandei mamare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la oncologie.
Esența metodei constă în aceea că prima incizie se execută de la marginea superioară a areolei pe marginea ei laterală cu trecere pe marginea inferioară a ei, se înconjoară tumoarea semioval în limitele țesuturilor sănătoase și se continuă până la linia medioaxilară cu 5...6 cm mai jos de apexul fosei axilare. Apoi se execută a doua incizie semiovală de la începutul până la extremitatea primei incizii. După aceasta se formează două

2
5 lambouri cutanate, se extirpează porțiunea glandei mamare cu tumoare într-un bloc unic cu ganglionii limfatici subclaviculari, subscapulari, axilari și țesutul celular, plaga se suturează și se supune drenării active.
10 Revendicări: 1
Figuri: 2

15



COPIE





MD 3671 G2 2008.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3671 (13) G2
(51) Int. Cl.: A61B 17/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2007 0298 (22) Data depozit: 2007.11.02</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.08.31, BOP1 nr. 8/2008</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: PIHUT Petru, MD; COTRUȚĂ Alexandru, MD; CUDINA Elena, MD (73) Titular: INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p>	

(54) Metodă de mastectomie subtotală în cancerul cadranelor superioare ale glandei mamare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologia glandei mamare.

Esența metodei de mastectomie subtotală în cancerul cadranelor superioare ale glandei mamare constă în aceea că se efectuează două incizii, prima începe de la marginea medială a glandei mamare la nivelul mamelonului, formând un arc pe marginea inferioară a tumorii, până la marginea medială a areolei, apoi continuă pe marginea superioară a areolei până la marginea ei laterală, după care continuă până la linia axilară medie cu 5...6 cm mai jos de apexul fosei axilare. A doua începe din

2
5 același punct de la marginea medială a glandei mamare, formând un arc la nivelul marginii superioare a tumorii, și continuă până când se unește cu prima incizie în regiunea axilară. Se înlătură parțial țesutul mamar cu tumoarea într-un bloc unic cu colectoarele limfatice subclaviculare și axilare, 10 apoi se efectuează plastia defectului prin suturarea marginilor lambourilor de fundul plăgii și ea se drenează activ.

Revendicări: 1
Figuri: 2

15

MD 3671 G2 2008.08.31

Anexa 4. Certificat de inovator nr. 4947



Anexa 5. Certificat de inovator nr. 4948



Anexa 6. Fișe de implementare practică a elaborărilor



MINISTERUL SANATATII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC



FISA

ce confirma implementarea practica a elaborarilor:

**“Metoda de clasificare etiopatogenetica a cancerului
mamar la femeile în menopauză”**

Clinica Institutul Oncologic Republica Moldova
MD 2025, Chisinau, str. Testemitanu 30

1. Elaborarea “Metoda de clasificare etiopatogenetica a cancerului mamar la femeile în menopauză”

Autorii: Cotruta Alexandru, colaborator științific stagier, Laboratorul “Mamologie Oncologica”

2. Recomandate de Consiliul de Experti al MS RM si sectia Stiinte Medicale a AS RM.

3. Sectia “Mamologie Oncologica”, IMSP Institutul Oncologic

(de catre cine a fost primita și institutia in care a fost aplicata elaborata)

4. Institutuile curativ-profilactice, care au implementat elaborarile expuse in documentul dat:

IMSP Institutul Oncologic, sectia “Mamologie”

5. Formele de implementare (seminare, pregatirea cadrelor, avizuri etc.) si rezultatele aplicarii metodei (numarul pacientilor pe an si rata rezultatelor pozitive):

Seminare, conferinte, lectii, avizuri. La 560 de paciente, care sunt atribuite la una din formele etiopatogenetice, se efectuiaza în baza datelor clinice, valorilor homeostazei hormonale, statusului imun. Rata rezultatelor pozitive 89%.

6. Obiectii și propuneri (text):

Atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogenetice, precum și tactica determinării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM și tratamentul patologiei concomitente, trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale și identificării verigii principale etiopatogenetice.



Semnatura

Sec. Director IMSP IO, terapie, d.h.m.

Secretar științific, d.ș.m

Semnatura

CONFIRM

V. Eftodii

V. Bilba



MINISTERUL SANATATII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC



FISA

ce confirma implementarea practica a elaborarilor:
“Metoda și metodologie de tratament individualizat a
pacientelor cu cancer mamar la femeile în menopauza”

Clinica Institutul Oncologic Republica Moldova
MD 2025, Chisinau, str. Testemitanu 30

1. Elaborarea “Metoda și metodologie de tratament individualizat a pacientelor cu cancer mamar la femeile în menopauza”

Autorii: Cotruta Alexandru, colaborator științific stagier, Laboratorul “Mamologie Oncologica”

2. Recomandate de Consiliul de Experti al MS RM si sectia Stiinte Medicale a AS RM.
3. Sectia “Mamologie Oncologica”, IMSP Institutul Oncologic

(de catre cine a fost primita si institutia in care a fost aplicata elaborata)

4. Institutiile curativ-profilactice, care au implementat elaborarile expuse in documentul dat:

IMSP Institutul Oncologic, sectia “Mamologie”

5. Formele de implementare (seminare, pregatirea cadrelor, avizuri etc.) si rezultatele aplicarii metodei (numarul pacientilor pe an si rata rezultatelor pozitive):

Seminare, conferinte, lectii, avizuri. Tratament individualizat la 465 bolnave, rata rezultatelor pozitive – 94%.

6. Obiectii și propuneri (text):

Tratamentul pacientelor necesita tratament complex, combinat, individualizat avind la baza particularitatile: clinice, biologice, homeostazei hormonale, statusul imunologic, ReEs si RePg, markerii tumorali. Operatiile organomenajante asigură un rezultat cosmetic bun, fără încălcarea principiilor ablaticii. Operatiile de acest tip trebuie efectuate în clinici chirurgicale specializate.



Semnatura
Vice-Director sectia curativa, d.h.m.

Semnatura
Secretar științific, d.ș.m

Semnatura

CONFIRM

V. Eftodii
V. Bilba
V. Eftodii
V. Bilba

V. Eftodii

V. Bilba



MINISTERUL SANATATII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC



FISA

ce confirma implementarea practica a elaborarilor:
"Metoda de mastectomie subtotala în cancerul
cadranelor inferioare ale glandei mamare"

Clinica Institutul Oncologic Republica Moldova
MD 2025, Chisinau, str. Testemitanu 30

1. Elaborarea "Metoda de mastectomie subtotala în cancerul cadranelor inferioare ale glandei mamare"

Autorii: **Cotruta Alexandru**, Pihut P, Cudina E. ,Laboratorul "Mamologie Oncologica"

2. Recomandate de Consiliul de Experti al MS RM si sectia Stiinte Medicale a AS RM.

3. Sectia "Mamologie Oncologica", IMSP Institutul Oncologic

(de catre cine a fost primita si institutia in care a fost aplicata elaborata)

4. Institutiile curativ-profilactice, care au implementat elaborarile expuse in documentul dat:

IMSP Institutul Oncologic, sectia "Mamologie"

5. Formele de implementare (seminare, pregatirea cadrelor, avizuri etc.) si rezultatele aplicarii metodei (numarul pacientilor pe an si rata rezultatelor pozitive):

Seminare, conferinte, lectii, avizuri. Operatii organomenajante, în st. 0-IIa, pe an - 22, rata rezultatelor pozitive - 91%.

6. Obiectii și propuneri (text):

Operatiile de acest tip trebuie efectuate în clinici chirurgicale specializate. Operațiile organomenajante asigură un rezultat cosmetic bun, fără încălcarea principiilor ablaticii.



Semnatura
Vice Director secția curativa, d.h.m.

Secretar științific, d.ș.m

V. Eftodii

V. Bilba

Semnatura *V. Eftodii, V. Bilba*
CONFIRM *[Signature]*



MINISTERUL SANATATII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC



FISA

ce confirma implementarea practica a elaborarilor:
"Metoda de mastectomie subtotala in cancerul
cadranelor superioare ale glandei mamare"

Clinica Institutul Oncologic Republica Moldova
MD 2025, Chisinau, str. Testemitanu 30

1. Elaborarea "Metoda de mastectomie subtotala in cancerul cadranelor superioare ale glandei mamare"

Autorii: **Cotruta Alexandru**, Pihut P, Cudina E. , Laboratorul "Mamologie Oncologica"

2. Recomandate de Consiliul de Experti al MS RM si sectia Stiinte Medicale a AS RM.
3. Sectia "Mamologie Oncologica", IMSP Institutul Oncologic

(de catre cine a fost primita si institutia in care a fost aplicata elaborata)

4. Institutiile curativ-profilactice, care au implementat elaborarile expuse in documentul dat:

IMSP Institutul Oncologic, sectia "Mamologie"

5. Formele de implementare (seminare, pregatirea cadrelor, avizuri etc.) si rezultatele aplicarii metodei (numarul pacientilor pe an si rata rezultatelor pozitive):

Seminare, conferinte, lectii, avizuri. Operatii organomenajante, în st. 0-IIa, pe an - 112, rata rezultatelor pozitive 92%.

6. Obiectii și propuneri (text):

Operatiile de acest tip trebuie efectuate în clinici chirurgicale specializate. Operațiile organomenajante asigură un rezultat cosmetic bun, fără încălcarea principiilor ablaticii.



Semnatura:
Vice-Director sectia curativa, d.h.m.
Secretar stiintific, d.ș.m

V. Eftodii

Semnatura

CONFIRM

V. Bilba

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Eu, subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cotruță Alexandru

Semnătura

Data 10.06.2013

CV-ul AUTORULUI

Numele si prenumele: Cotruță Alexandru.

Data nașterii: 01.03.1971

Cetățenia: Rep. Moldova



Studii – USMF „N. Testemițanu”, facultatea medicină generală 1988-1994

- 1994-1995 - studii postuniversitare, ICȘOSM și C din R.Moldova, specialitatea obstetrica - ginecologie.

Stagii (instituție, perioada, calificarea):

- 1995-1996 – internatura pe specialitatea oncolog general în cadrul Institutului Oncologic din R. Moldova.
- 1996-1997 – specializarea pe disciplina “Oncolog-mamolog” la facultatea de reciclare USMF “N. Testemițanu”.

Domeniile de interes științific: screeningul, profilaxia și tratamentul CGM.

Activitatea profesională: din 1996 – până în prezent: colaborator științific în Departamentul Mamologic a Institutului Oncologic din R. Moldova

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate - 76 articole, 24 materiale ale comunicărilor științifice, 3 brevete de invenții, 2 certificate de inovator.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale: Membru al Societății “Combaterea cancerului” și Societății Oncologilor RM

Limbi cunoscute: engleză, rusă, română.

Date de contact (adresa, telefon, email) Chișinău, str. Testemițanu 30, tel 022852400, saidmd@mail.md