

131

1329.

27

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

Unele corelații suprarenalo-tireo-ovariene în cancerul mamar uman

Prof. dr. doc. I. Chiricuță, dr. Z. Frenkel, dr. C. Ban, dr. Z. Uray,
dr. C. Vitoc, dr. M. Maniu

Institutul Oncologic Cluj-Napoca (director: dr. S. Bologa)

REZUMAT

S-au studiat pe 120 bolnave de cancer mamar între 30—65 ani (media 48 de ani), modificările hormonale constatate prin testarea funcției tiroidiene (radioiodocaptare) (RIC) și corelarea acestora cu modificările hormonilor suprarenali și ovarieni eliminați prin urină.

Bolnavele au fost împărțite în 2 loturi: lotul I (60 bolnave), cu funcția tiroidiană apreciabil scăzută (RIC la 5 ore sub 20%) și lotul II (60 bolnave), cu activitate tiroidiană apropiată de normală sau normală (RIC la 5 ore peste 20%). Din bolnavele studiate prin RIC nici un caz nu a avut hipertiroidism.

La lotul I se constată că nivelele medii ale principalelor fracțiuni de 17-cetosteroidi urinari și în special etiocolanolonă și 17-cetosteroidi 11-oxigenați sînt semnificativ mai crescute față de lotul II.

Se remarcă neconcordanța privind activitatea tiroidiană între datele furnizate de radioiodocaptare și raportul androsteronă/etiocolanolonă, un alt indicator sensibil al acestei activități. În timp ce în majoritatea cazurilor explorarea izotopică indică un hipotiroidism, raportul androsteronă/etiocolanolonă prezintă valori ce corespund unei activități tiroidiene normale sau moderat crescute.

Neoplasm mamar
Endocrinologie

Influența factorilor endocrini asupra etiologiei și evoluției cancerului mamar, deși mult studiată, este încă departe de a fi pe deplin elucidată. Ceea ce se cunoaște în mod cert este efectul favorabil al hormonoterapiei sau al ablației unor glande endocrine asupra evoluției bolii la aproximativ 30—35% din totalitatea cancerelor mamare. Totodată, cercetările din ultimele două decenii au arătat că în mod practic numai acele tumori au șanse de a beneficia de endocrinoterapie, care conțin receptori hormonali estrogenici și/sau progesteronici. Modificările endocrine din organismul canceros pot să se reflecte, între altele, și în nivelele urinare ale unor hormoni steroizi sau în cele privind testele de activitate tiroidiană.

101
In lucrările noastre anterioare (7, 8, 9) s-a arătat, în concordanță și cu unele date din literatură (1, 12, 14, 15, 16), că bolnavele de cancer mamar au nivele medii semnificativ mai scăzute de etiocolanolonă în urină (fracțiune de 17-cetosteroidi) decât lotul de control al femeilor sănătoase de vârste comparabile. Majoritatea acestor bolnave cu cancer mamar, urmărite în Laboratorul de Izotopi al Institutului nostru, manifestă și semne de hipotiroidism mai mult sau mai puțin accentuate, în acord cu cele semnalate și de alți cercetători (10, 13).

Conform unor date din literatură, activitatea tiroidiană poate influența nivelele unor metaboliți hormonalți urinari. S-a constatat că hipertiroidismul provoacă o creștere a eliminării de androsteronă în defavoarea etiocolanolonei. În hipotiroidism are loc procesul invers. Ca urmare raportul androsteronă/etiocolanolonă respectiv 5-alfa/5-beta constituie un indicator deosebit de sensibil al activității tiroidiene. Acest raport 5-alfa/5-beta este crescut în hipertiroidism (aproximativ > 2) și scăzut în hipotiroidism ($< 0,25$) (7, 11).

În cancerul mamar caracterizat în general printr-o activitate tiroidiană mai redusă este de așteptat ca indexul 5-alfa/5-beta să fie scăzut. Or, Thomas, Bulbrook și colab. găsesc la femeile britanice că media raportului 5-alfa/5-beta este mai ridicată la bolnavele cu cancer mamar decât la martorele sănătoase (11). Ei mai observă că femeile normale japoneze au indexul 5-alfa/5-beta semnificativ mai ridicat decât cele britanice, ceea ce ar sugera că incidența mai scăzută a cancerului mamar în Japonia s-ar datora și activității tiroidiene mai crescute la japoneze.

Și datele noastre confirmă că nivelul mediu al raportului 5-alfa/5-beta în cancerul mamar nu scade sub cel normal (8, 9). Mai mult, la unele forme cu evoluție rapidă sau foarte rapidă a bolii, cum ar fi mastita carcinomatoasă, respectiv „inflammatory breast carcinoma“, am constatat că acest raport are o tendință de creștere față de normal (9).

Probabil atât în lucrările noastre (8, 9), cât și în cele ale lui Thomas și Bulbrook (11), nivelele scăzute de etiocolanolonă detectate la cazuisticile analizate provoacă cele semnalate anterior.

Hormonii tiroidieni influențează și secreția și excreția estrogenică. În hipertiroidism crește nivelul plasmatic al estronei, iar în urină cresc 2-hidroxi- și 2-metoxiderivații estrogenici și scade estriolul. Hipotiroidismul este caracterizat de nivele scăzute de 2-hidroxi- și 2-metoxiderivați estrogenici și mai crescut de estriol (5).

După cum rezultă din cele de mai sus, cercetările privind corelațiile între activitatea tiroidiană și hormonii steroizi se rezumă mai ales la afecțiunile hipo- sau hipertiroidiene nemaligne sau la cancerul mamar în comparație cu loturi de femei sănătoase.

Având în vedere că majoritatea neoplaziilor mamare se însoțesc de hipotiroidie de diferite grade, în acest studiu s-a urmărit în ce măsură aceste diferențe în activitatea tiroidiană se corelează cu nivelele urinare ale unor hormoni suprarenalieni și ovarieni la bolnavele cu cancer mamar.

MATERIAL ȘI METODA

S-au determinat nivelele urinare ale principalelor fracțiuni de 17-cetosteroidi (androsteronă, etiocolanolonă, dehidroepiandrosteronă, 17-cetosteroidi-11-oxigenați) și de estrogeni totali urinari la 120 bolnave cu cancer mamar între 30—65 ani, marea majoritate (83%) fiind în sta-

Tabelul I

Nivelele medii ale principalilor fracțiuni de 17-Ks (în ng, 24 h) la 60 bolnave de cancer n amar cu activitate tiroïdiană redusă (RIC la 5 ore sub 20%) și 60 bolnave cu activitate tiroïdiană mai apropiată de normal sau normală (RIC la 5 ore peste 20%)

Metabolit hormonal	Între 30-50 ani		Între 51-65 ani		Total între 30-65 ani	
	RIC 5 ore sub 20% nr. caz = 32	RIC 5 ore peste 20% nr. caz = 36	RIC 5 ore sub 20% nr. caz = 38	RIC 5 ore peste 20% nr. caz = 24	RIC 5 ore sub 20% nr. caz = 60	RIC 5 ore peste 20% nr. caz = 60
Androsteronă	0,83 ± 0,12	0,71 ± 0,07	0,74 ± 0,08	0,58 ± 0,04	0,79 ± 0,07	0,66 ± 0,05
Etioclanolonă	* 0,97 ± 0,12	* 0,69 ± 0,06	* 0,87 ± 0,10	* 0,60 ± 0,06	** 0,92 ± 0,08	** 0,66 ± 0,04
DHEA	0,77 ± 0,08	0,67 ± 0,07	0,68 ± 0,07	0,57 ± 0,08	0,73 ± 0,05	0,63 ± 0,05
17-Ks-11-oxigenați	** 1,14 ± 0,08	** 0,82 ± 0,05	1,10 ± 0,13	0,85 ± 0,060	** 1,12 ± 0,08	** 0,84 ± 0,04
Total fracțiuni	* 3,71 ± 0,33	* 2,89 ± 0,24	3,43 ± 0,31	2,60 ± 0,21	** 3,57 ± 0,33	** 2,79 ± 0,14
A/E	* 0,85 ± 0,06	* 1,05 ± 0,06	0,85 ± 0,07	0,98 ± 0,07	* 0,85 ± 0,04	* 1,01 ± 0,04

diul III și IV. Concomitent s-a determinat și activitatea tiroidiană a acestora prin radioiodocaptare la 2, 5 și 24 de ore. Pentru determinarea radioiodocaptării (RIC) tiroidiene, bolnavele au primit per oral $10 \mu\text{Ci}$ (370 KBq) radioiod (Na^{131}I).

Bolnavele au fost împărțite în 2 loturi, în primul (lotul I) fiind incluse 60 de bolnave cu activitate tiroidiană scăzută, la care iodocaptarea la 5 ore a fost sub 20% (media 14,9%), iar media iodocaptării la 2 ore a fost de 10,3% respectiv 28,5%. În lotul II au fost urmărite 60 de bolnave cu activitate tiroidiană mai apropiată de normal (20 cazuri), la care RIC la 5 ore a fost peste 20% (media 24,4%), iar la 2 și 24 ore media RIC a fost de 16,4% respectiv 41,5%.

Determinările hormonale s-au efectuat în primele zile după internare, înaintea instituirii tratamentelor medicamentoase sau ablative. Dozările s-au făcut din urina de 24 ore, la bolnavele cu ciclul prezent ea fiind recoltată în ziua a 14-a sau a 21-a a acestuia. 17-cetosteroidii fracționați s-au dozat prin cromatografie pe strat subțire de Silicagel, printr-o metodă publicată anterior de laboratorul nostru (2, 3), iar estrogenii spectrofotometric, după metoda Jayle (6).

Tabelul II

Nivelul mediu al estrogenilor urinari totali (în $\mu\text{g}/24 \text{ h}$) la 60 bolnave cu cancer mamar, cu activitate tiroidiană redusă (RIC la 5 ore sub 20%) și 60 bolnave cu activitate tiroidiană mai apropiată de normal sau normală (RIC la 5 ore peste 20%)

	Nr. cazuri	RIC 5 ore sub 20%	Nr. cazuri	RIC 5 ore peste 20%	P
Cu ciclul menstrual	27	$21,9 \pm 1,87$	30	$14,3 \pm 2,12$	0,01
Menopauză naturală sau indusă	33	$14,1 \pm 2,71$	30	$14,5 \pm 2,18$	Nesemnific.
Total cazuri	60	$17,8 \pm 1,57$	60	$14,4 \pm 1,40$	Nesemnific.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din datele comparative ale tabelului I rezultă că nivelele medii ale principalelor fracțiuni de 17-cetosteroidi sînt mai ridicate la lotul I de bolnave, cu activitate tiroidiană mai redusă, față de lotul II. Între ele, diferențele cele mai semnificative se observă la etiocolanolonă și 17-cetosteroidi-11-oxigenați.

Conform unor constatări din literatură (1, 15) și proprii (7, 8, 9), etiocolanolona ar fi un indicator al gravității și evoluției cancerului mamar, valorii medii mai reduse corespunzînd unei evoluții mai nefavorabile a bolii. Or, în măsura în care și la bolnavele analizate nivelele de etiocolanolonă s-ar corela cu prognoza bolii, se pare că gradul de hipotiroidie nu ar merge paralel cu gravitatea bolii. În acest sens pledează și constatările noastre anterioare că hipotiroidismul este mai puțin evident în mastita carcinomatoasă în comparație cu cancerul mamar cu evoluție mai lentă (9).

Androsterona, fracțiune de obicei sensibilă la modificări tiroidiene majore (11), manifestă doar o fluctuație nesemnificativă între cele două loturi. Un alt index sensibil al funcției tiroidiene, raportul androsteronă/

etiocolanolonă respectiv 5-alfa/5-beta, are valori medii semnificativ mai ridicate la lotul II, cu activitate tiroidiană mai apropiată de normal sau normală, ceea ce corespunde și cu datele din literatură (4, 11).

Este interesant de remarcat că valorile medii ale raportului 5-alfa/5-beta la lotul I corespund cu valorile medii ale martorelor sănătoase (0,85), iar cele de la lotul II depășesc valorile normale. Această tendință este și mai accentuată dacă se ia în considerare grupa celor 20 de bolnave cu activitate tiroidiană normală din lotul II (RIC la 5 ore între 25—35%), unde media raportului 5-alfa/5-beta atinge valoarea de 1,20. Aceste constatări concordă cu cele ale lui Thomas, Bulbrook și colab. (11) privind nivelele ridicate ale indexului 5-alfa/5-beta în cancerul mamar.

Atit din datele noastre, cât și din cele ale lui Thomas, Bulbrook și colab. (11), rezultă deci că în cancerul mamar de tip european raportul androsteronă/etiocolanolonă în valoare absolută nu reflectă hipotiroidia majorității bolnavelor analizate. Raportul amintit păstrează însă și în cancerul mamar capacitatea relativă de a reflecta diferitele grade de activitate tiroidiană, bolnavelor cu activitatea tiroidiană normală corespunzându-le valori medii mai mari ale acestui raport decât bolnavelor cu hipotiroidie accentuată.

Valorile medii ale estrogenilor urinari totali din tabelul II diferă semnificativ doar la loturile de bolnave mai tinere, cu ciclul prezent. Lipsa unor diferențe semnificative în nivelele medii de estrogeni urinari se datorează probabil, și compensării unor diverse fracțiuni care cresc sau scad, în funcție de gradul de activitate tiroidiană al bolnavelor analizate (5).

Din datele comparative ale lucrării rezultă că deosebirile hormonale între grupele studiate sînt mult mai estompate la bolnavele mai vîrstnice, cu funcțiile endocrine în declin. Ele concordă cu constatările recente ale echipei lui Bulbrook (12), că utilizarea metaboliților hormonal urinari ca factori de prognoză este mult mai eficace la bolnavele în premenopauză, decât la bolnavele de cancer mamar în postmenopauză.

În concluzie, la bolnavele cu cancer mamar avansat, cu activitate tiroidiană mai mult sau mai puțin redusă, se constată unele corelații între gradul de hipotiroidie și nivelele unor metaboliți hormonal urinari de origine suprarenaliană sau gonadică. Aceste corelații sînt mai accentuate la bolnavele mai tinere, în premenopauză.

BIBLIOGRAFIE

1. BULBROOK R. D., HAYWARD J. L., SPICER C. C. — Lancet, 1971, II, 395.
2. FRENKEL Z. — St. Cercet. Endocr., 1972, 23, 53.
3. FRENKEL Z., SIMU G., URAY Z. — Agressologie, 1974, 16, 35.
4. GALLAGHER I. F., HELLMAN L., BRADLOW H. L. și colab. — Ann. New York, Acad. Sci., 1960, 86, 605.
5. GORDON G. G., SOUTHREN A. L. — Bull. N. Y. Acad. Sci., 1977, 53, 241.
6. JAYLE M. J. — Analyse des stéroïdes hormonaux, vol. II, p. 380, Masson et Cie, Paris, 1962.
7. KIRICUȚĂ I., FRENKEL Z., MUNTEANU S. — Arch. Geschwulstforsch., 1978, 48, 565.
8. KIRICUȚĂ I., FRENKEL Z., MUNTEANU S. — Rev. Roum. Méd. Endocrinol., 1978, 16, 135.
9. KIRICUȚĂ I., FRENKEL Z. — Arch. Geschwulstforsch., 1982, 52, 67.
10. MITTRA I., HAYWARD J. L. — Lancet, 1974, I, 885.
11. THOMAS B. S., BULBROOK R. D., HAYWARD J. L. și colab. — Eur. J. Cancer, 1977, 13, 1 287.

12. THOMAS B. S., BULBROOK R. D., HAYWARD J. L. și colab. — *Eura J. Cancer Clin. Oncol.*, 1982, 18, 447.
13. THOMAS B. S., BULBROOK R. D., RUSSELL M. J. și colab. — *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1983, 19, 1213.
14. THOMAS B. S., BULBROOK R. D., RUSSELL M. J. și colab. — *Breast Canc. Res. Treat.*, 1984, 4, 27.
15. WANG D. Y., BULBROOK R. D., HAYWARD J. L. — *Eur. J. Cancer*, 1975, 11, 873.
16. WANG D. Y., MOORE J. W., THOMAS B. S. și colab. — *Eur. J. Cancer*, 1979, 15, 1269.

Articol intrat în redacție la 5.IV.1989

Indicele de clasificare : 618.19—906.6—008.84:577.17

SUMMARY

I. Chiricuță, Z. Frenkel, C. Ban, Z. Uray, C. Vitoc, M. Maniu — SEVERAL SUPRARENAL-THYROIDAL-OVARIAN CORRELATIONS IN HUMAN BREAST CANCER

The authors studied in 20 female patients, between 30—65 years old, suffering from breast cancer, the hormonal alterations determined by testing the thyroid function (radioiodine uptake) and their correlation with the alterations of the suprarenal and ovarian hormones eliminated by urine.

The patients were divided into two groups: group I (60 patients) with sensibly low thyroid function (RIU at 5 hours under 20%) and group II (60 patients) with the thyroid activity close to normal or even normal (RIU at 5 hours above 20%). None of the patients investigated by RIU had hyperthyroidism.

In group I the average levels of the main fractions of urinary 17-ketosteroids and mainly ethyocholanolone and 11-oxygenated 17-ketosteroids are significantly higher than in group II.

There exists a disagreement concerning the thyroid activity between the data offered by radioiodine uptake and the androsterone/ethyocholanolone ratio, another sensitive indicator of this activity. Whereas the most cases of isotopic investigation show a hypothyroidism, the androsterone/ethyocholanolone ratio stands for values corresponding to a normal or slightly increased thyroid activity.

РЕЗЮМЕ

II. Chiricuță, Z. Frenkel, C. Ban, Z. Uray, C. Vitoc, M. Maniu — НЕКОТОРЫЕ НАДПОЧЕЧНО-ТИРЕО-ЯЧЕЙСТЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ ГРУДНОМ РАКЕ У ЧЕЛОВЕКА

Рассмотрены 120 больных грудным раком возраста 30—65 лет (средняя возраст 48 лет) гормональные изменения установленные тестированием тиреоидной функции (радиоинокапирование) и их коррелирование с гормональными надпочечными и личными изменениями мочевого удаления.

Больные женщины подразделены по двум группам: 1 группа (60 больных) значительное пониженной щитовидной функции (РИК за 5 ч менее 20%) и 2 группа (60 больных), которых щитовидная деятельность близкая к нормальному значению (РИК за 5 ч более 20%). Среди рассмотренных больных при помощи РИК ни одна не имела гипертириозом.

В первой группы устанавливается что средние уровни основных функций 17-мочевых кетостероидов и особенно этиохоланолон и 17-кетостероидов и особенно этиохоланолон и 17-кетостероид II-окисленные значительно выше сравнительно-2 группам.

Отмечается несоответствие относительно деятельности щитовидки между данными поставленные радиоинокапированием и соотношение андростерон / этиохоланолон, другой чувствительный показатель этой деятельности. Во время как большинство изотопное исследование указывает на гипертириозом, соотношение андростерон / этиохоланолон представляет значения, соответствующие нормальной деятельности или умеренно повышенные щитовидки.