

Rolul melatoninei în cancerle ORL: studiu clinic

The role of melatonin in ENT cancers: clinical study

A. ZAMFIR-CHIRU-ANTON¹, C.R. POPESCU², D.C. GHEORGHE³

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București

²Spitalul Clinic „Colțea”, București

³Spitalul Clinic de Copii „M.S. Curie”, București

REZUMAT

Obiectivul acestui studiu clinic l-a constituit cercetarea nivelurilor serice ale melatoninei la pacienții cu patologie neoplazică în sfera ORL și decelarea existenței de variații ale valorilor serice ale hormonului la pacienții cu neoplasm, comparativ cu pacienții din lotul martor. De asemenea, analizând meticolos rezultatele, am emis oportunitatea unei terapii adjuvante în tratamentul cancerelor din sfera ORL.

Cuvinte cheie: cancer ORL, melatonină, studiu clinic

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the serum levels of melatonin in patients presenting different head and neck cancers. We also studied the variations of hormone serum levels in comparison with normal individuals. By statistical analysis of the results, we hypothesized a possible adjuvant therapy for head and neck cancers.

Keywords: head and neck cancer, melatonin, clinical study

INTRODUCERE

Cancerle în regiunea capului și gâtului includ în proporție de peste 95% carcinoame cu celule scuamoase. (1,2) Cancerle de faringo-laringe au o evoluție insidioasă, multe fiind descoperite în stadii tardive și afectând vocea, căile respiratorii și deglutiția. Tratamentul chirurgical este de cele mai multe ori mutilant, afectând calitatea vieții și integrarea în societate a pacientului. Literatura prezintă diferite încercări de elucidare și studiere a diferitelor mecanisme biochimice și substanțe care intervin în fiziopa-

tologia și tratamentul neoplasmului cu celule scuamoase, precum hormonul epifizar. (1)

Expresii ale receptorilor pentru melatonină de tip MT1 au fost certificate a fi prezente în cazul cancerelor cu celule scuamoase. (3) Prezența receptorilor pentru melatonină la nivelul acestor țesuturi tumorale poate justifica o acțiune inhibitorie asupra celulelor neoplazice de tip scuamos (4), dependentă de concentrația melatoninei. (5)

Ca urmare, melatonina a fost considerată de unii autori ca **agent oncostatic**, în special în cancer de tip carcinomatos (sân, prostată, plămân,

Adresă de corespondență:

Dr. Adina Zamfir-Chiru-Anton, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bulevardul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București
E-mail: zamfiradina@yahoo.com

stomac și colon). (4) În aceste tipuri tumorale, supraexpresia receptorilor duce la un deficit relativ de melatonină. Rolul hormonului pineal este însă complex, mecanismele sale de acțiune fiind foarte variate (antioxidant, imunostimulator, proapoptotic, de protecție asupra sistemului hematopoetic). (6,7)

MATERIAL ȘI METODĂ

Selecția pacienților s-a realizat în clinica ORL a Spitalului Colțea București, aceștia fiind internați aici în perioada 2014-2015 în vederea investigațiilor și tratamentului de specialitate. Lotul de studiu a cuprins 40 de pacienți cu cancer în sfera ORL, iar lotul martor 20 de pacienți cu alte afecțiuni din sfera ORL, fără neoplazie.

Protocolul studiului a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Colțea și toți pacienții înrolați au semnat un formular de consimțământ informat.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- tumoră malignă primară în sfera ORL (dovedită prin examen clinic, imagistic);
- diagnosticul neoplaziei să fie confirmat histopatologic;
- pacienții să fie într-un stadiu în care să poată suferi o intervenție chirurgicală, astfel încât să putem recolta probe de sânge în vederea dozării melatoninei și după intervenția chirurgicală, permițându-ne astfel urmărirea nivelurilor de melatonină în dinamică.

Criteriile de excludere:

- pacienții supuși unor tratamente blocante ale sistemului adrenergic de control, întrucât inervația simpatică (prin noradrenalină) are un rol major în reglarea secreției de melatonină;

- dereglări de somn, stres, schizofrenie, amenoree, patologie hipotalamică, sarcină, anorexie de etiologie nervoasă, deficiente imune sau pacienți aflați la pubertate (aflați în curs de maturizare sexuală).

PROTOCOL DE RECOLTARE

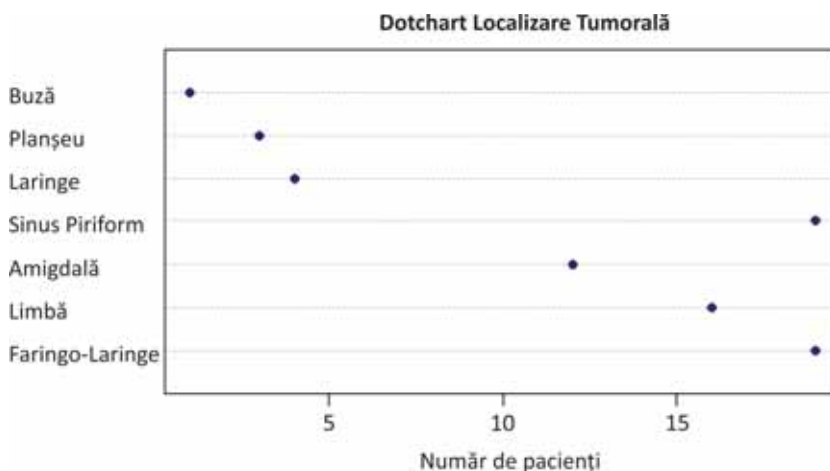
Fiecărui pacient i s-au recoltat probe pentru determinări serice ale concentrațiilor de melatonină: la momentul secreției maxime – ora 0 (pe întuneric, utilizând un flux luminos de 800 lx) și la momentul secreției minime (ora 7). Aceste dozări au fost efectuate la internare (preoperator) și la 48 de ore de la intervenția chirurgicală (postoperator). Astfel, am putut observa variațiile elementelor studiate în dinamică, prin metoda ELISA, tehnică utilizată în scop de cercetare. A fost necesară extracția prealabilă a melatoninei din probele pacienților, standarde și probele de control intern prin cromatografie de fază inversă.

În funcție de piesa excizată intraoperator și de buletinul histopatologic, pacienții înrolați au fost încadrați în clasificarea TNM, s-a determinat stadializarea cancerului (conform AJCC) și, de asemenea, s-a precizat gradul tumoral conform WHO Classification of Head and Neck Tumors.

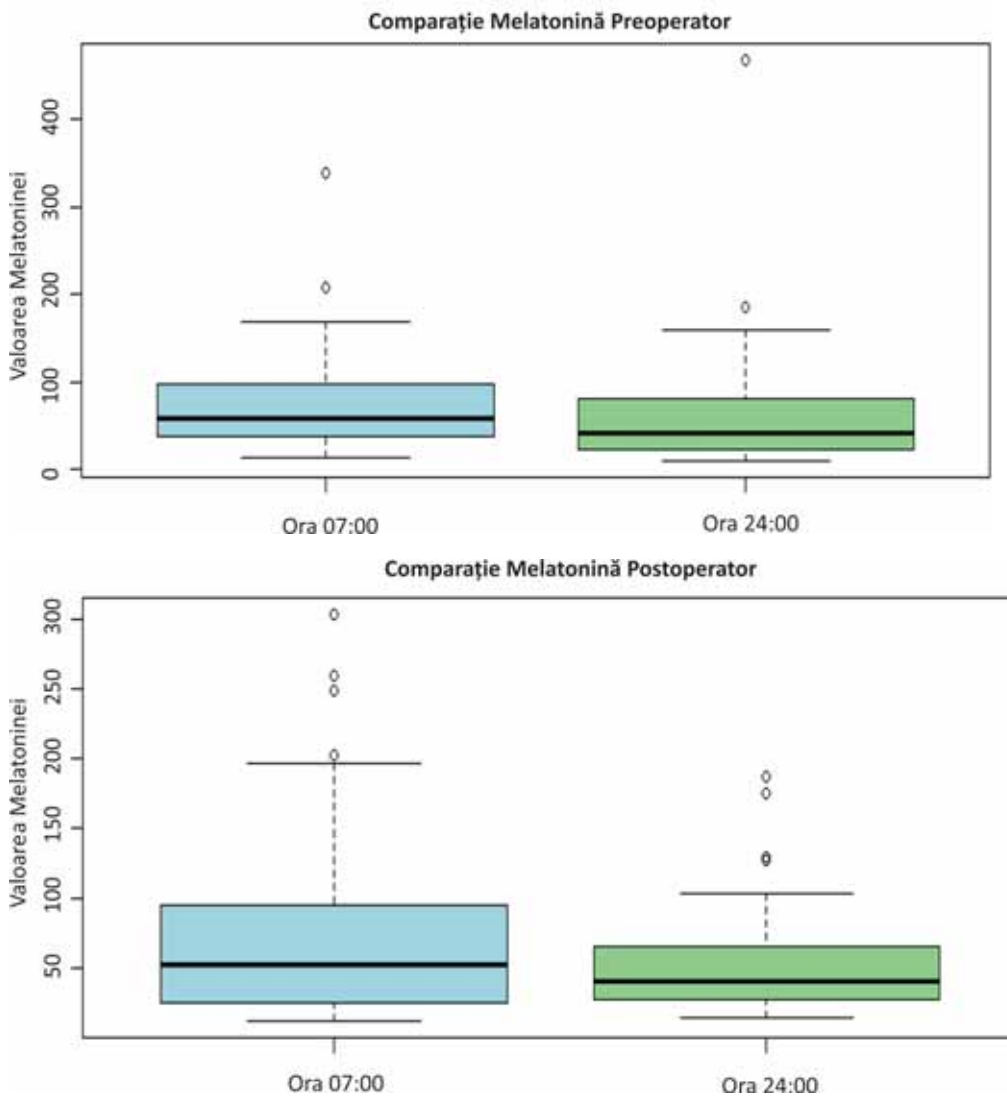
REZULTATE

Caracterizarea lotului de studiu

Evaluarea ritmului de secreție al melatoninei. S-a comparat concentrația de melatonină la ora 24:00 față de ora 07:00 atât preoperator, cât și postoperator.



TABELUL 1. Localizare tumorală



TABELUL 2. Comparație între valorile de melatonină matinală și vespérale

Concentrația melatoninei a fost evaluată și în raport cu gestul chirurgical, atât preoperator, cât și la 48 de ore postoperator, ținând cont și de ritmul circadian de secreție al hormonului epifizar. Rezultatul este evidențiat în graficul de mai jos (Tabelul 3).

Am efectuat ulterior analiza valorilor serice de melatonină în funcție de tipul histopatologic al neoplasmului (scuamos sau spinocelular) (Tabelul 4).

Analiza distribuției valorilor de melatonină determinate în ser, în funcție de tipul histopatologic, pre- și postoperator, a arătat că cele mai mari concentrații există în lotul de pacienți cu carcinom scuamos.

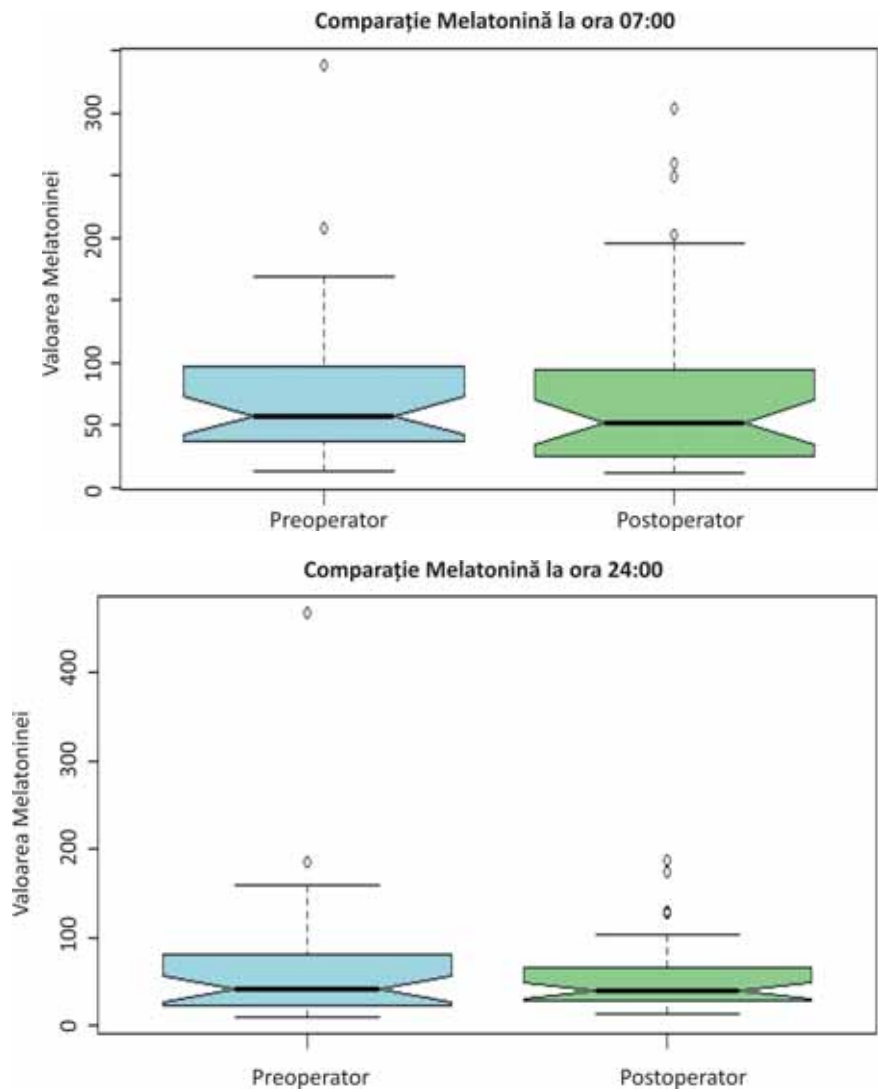
Am urmărit nivelul secreției de melatonină și în funcție de localizarea tumorii (Tabelul 5).

Nivelurile secreției de melatonină au fost analizate și în funcție de gradingul tumoral (Tabelul 6).

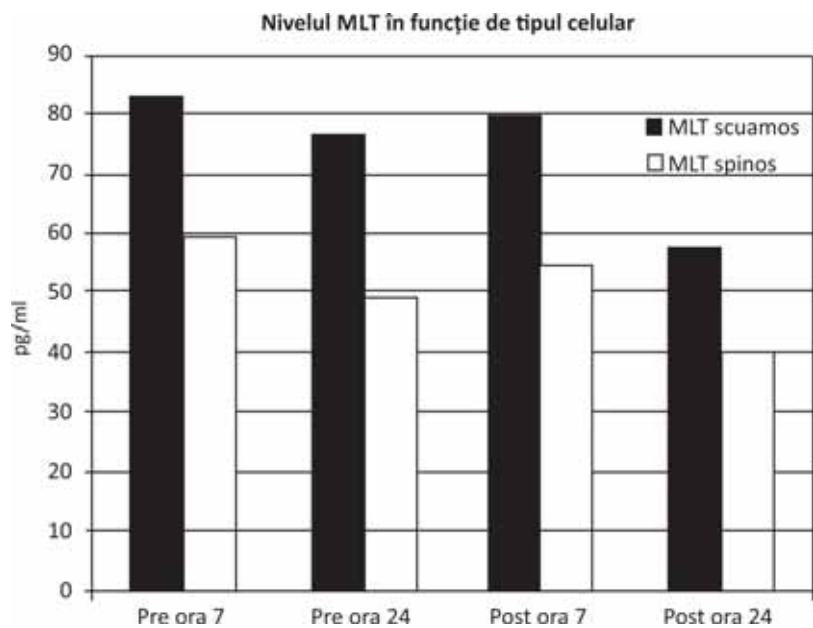
Cele mai scăzute valori de melatonină s-au înregistrat la pacienții cu gradul G2 (mediu diferențiat), în timp ce pacienții cu gradul G3 (slab diferențiat) au avut cele mai mari valori, la ambele momente, atât preoperator, cât și postoperator.

DISCUȚII

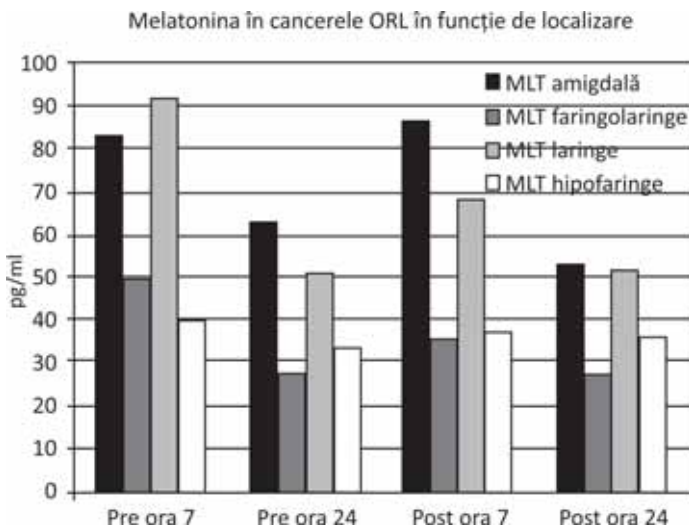
Studiul de față a avut ca ipoteză de lucru observarea variațiilor secreției de melatonină la pacienții cu cancer în sfera ORL prin determinarea melatoninei la un număr de 40 de pacienți operați (160 de probe sanguine) comparativ cu 20 de pacienți control (care au avut alte afecțiuni în sfera ORL, exceptând neoplazia). Ritmul circadian al melatoninei a fost păstrat la pacienții cu neoplasme de cap și gât, existând diferențe semnificativ statistice între valorile de mela-



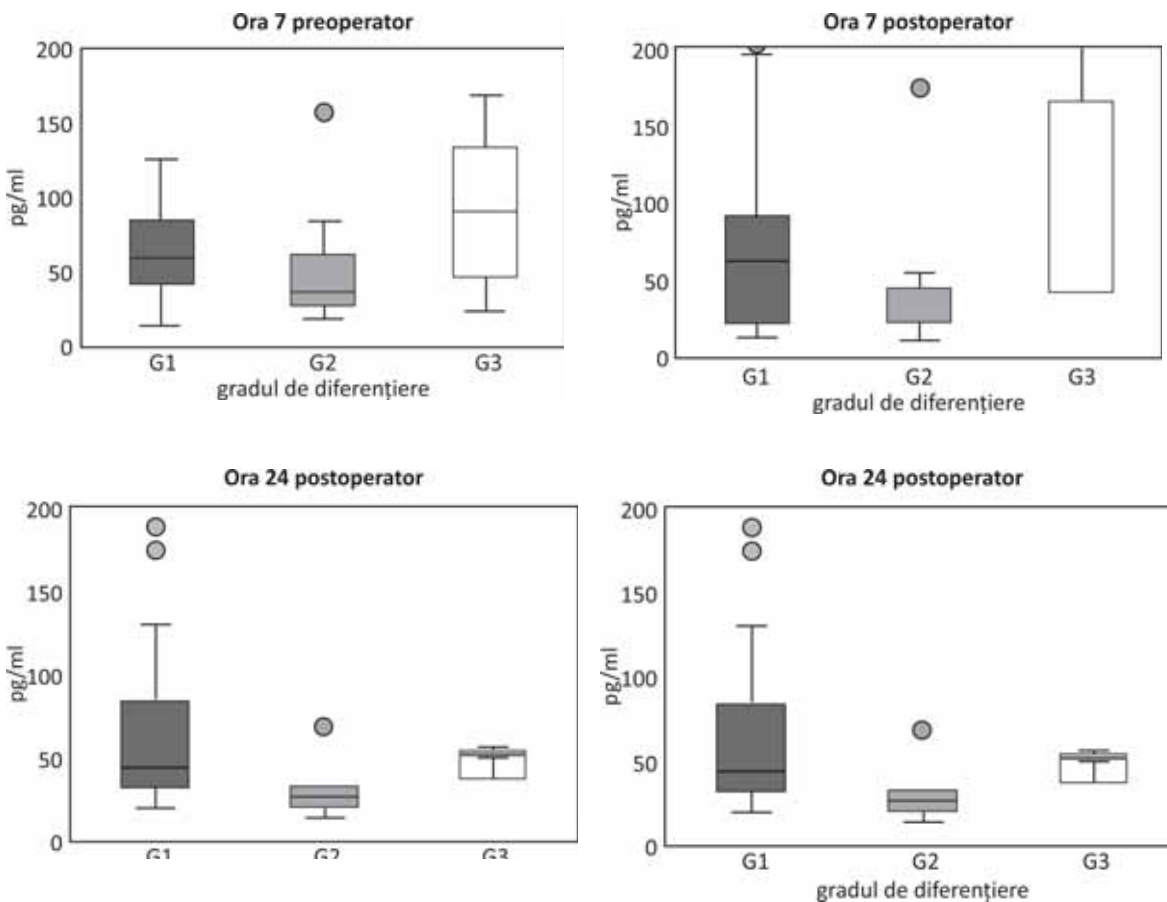
TABELUL 3. Nivelurile de melatonină comparativ pre- și postoperator



TABELUL 4. Variațiile de melatonină în funcție de tipul celular al tumorii



TABELUL 5. Nivelurile de melatonină în funcție de localizarea tumorii



TABELUL 6. Nivelurile de melatonină în funcție de gradul de diferențiere tumorală

tonină dintre cele două momente investigate (ora 0 și ora 7) ($p=0,01$).

Analizând secreția de melatonină în funcție de tipul histopatologic, nivelurile prezente în carcinomul spinocelular au fost cu 25-30% mai scăzute decât în cazul carcinoamelor scuamoase.

Sub aspectul localizării tumorale am constatat că, la pacienții cu formațiuni tumorale localizate la nivelul hipofaringelui și faringo-larin-

gelui, nivelurile de melatonină au fost cu 32-60% mai scăzute decât în cazul localizărilor la nivel laringian sau amigdalian.

Și alte studii clinice au demonstrat că agresivitatea cancerelor de hipofaringe este cu mult mai mare decât cancerelor de laringe. Corelând aceste rezultate cu determinările de melatonină serică, putem să luăm în considerare o eventuală

asociere patogenică a nivelurilor scăzute de melatonină serică cu formațiunile tumorale.

În funcție de gradul tumoral, rezultatele au evidențiat că nivelul de melatonină a fost minim la pacienții cu carcinomul mediu diferențiat G2.

Pe ansamblul lotului de studiu, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între valorile serice de melatonină preoperatorii și postoperatorii, nici la ora 7, nici la ora 24. Nici comparativ cu lotul martor nu am înregistrat diferențe semnificative ale melatoninei în sânge.

Concentrațiile serice de melatonină au prezentat totuși variații între momentul preoperator și cel postoperator (chiar dacă nu semnificative), fiind ușor crescute înaintea intervenției chirurgicale. Este dificil de precizat dacă aceste valori crescute au un rol în determinismul apariției tumorale, dacă reprezintă un marker biologic general al reacției organismului sau constituie particularități individuale ce predispon la boala cancerosă. Aceste valori pot fi interpretate și ca un posibil răspuns al organismului la agresiunea tumorală, îndeosebi în formele slab diferențiate, după cum reiese și din studiul nostru. Putem propune în acest caz o suplimentare de MLT postoperator pentru eventuale beneficii terapeutice!

Nivelurile serice ale hormonului epifizar au variat și în funcție de tipul histopatologic al neoplasmului, astfel: în cancerele de tip scuamos, nivelul a fost mai ridicat decât în cancerele de tip spinocelular. Reamintind ideea deja enunțată, se poate discuta despre o potențială valoare a introducerii tratamentului cu melatonină adjuvant mai ales în cancerele de tip spinocelular (și de faringe).

Variația circadiană a melatoninei și variabilitatea interindividuală sunt factori care necesită a fi luați în calcul atunci când urmărim implicarea acestui hormon cu secreție ritmică în diverse patologii.

Secreția zilnică de melatonină este, de asemenea, influențată de durata zilei și a nopții. În cazul studiului de față, valorile înregistrate au fost mari și s-au corelat cu durata mare a nopții, întrucât probele au fost recoltate în lunile decembrie și ianuarie (cu durata cea mai lungă a nopții).

Studiul nostru are și limite. Principala o considerăm a fi numărul redus de pacienți, de aceea o continuare a cercetării prin înrolarea de noi cazuri și monitorizarea celor operate poate aduce date cu o semnificație statistică mai mare.

CONCLUZII

Ritmul circadian al melatoninei se păstrează la pacienții cu neoplasm în sfera ORL.

Se observă o curbă crescătoare a valorilor serice de melatonină în funcție de sediul tumoral: amigdală, laringe, faringo-laringe, hipofaringe, corelată cu agresivitatea tumorii. Dacă considerăm aceste niveluri drept reacție antitumorală a organismului, suplimentarea de MLT postoperator poate aduce beneficii evolutive diferențiat, în special în cancerele de tip spinocelular (hipofaringe).

Melatonina ar putea fi utilă ca adjuvant în terapia oncologică a cancerelor agresive. Cercetări care să aducă alte dovezi asupra mecanismului biochimic de implicare a melatoninei în interacțiunea cancer-organism sunt necesare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Srinivasan V., et al.** Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integr Cancer Ther*, 2008. 7(3): p. 189-203.
2. **Hoffman H.T., et al.** The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 124(9): p. 951-62.
3. **Slominski A., et al.** Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells. *FEBS Lett*, 2002. 511(1-3): p. 102-6.
4. **Bartsch C., Bartsch H.** Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 467: p. 247-64.
5. **Dies H., et al.** The organization of melatonin in lipid membranes. *Biochim Biophys Acta*, 2015. 1848(4): p. 1032-40.
6. **Paradies G., et al.** Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res*, 2010. 48(4): p. 297-310.
7. **Carrillo-Vico A., et al.** A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 2005. 27(2): p. 189-200.