

Titolo: Significato clinico-patologico dell'espressione del recettore della prolattina nel carcinoma del colon-retto e nelle corrispondenti metastasi - Clinicopathological significance of prolactin receptor expression in colorectal carcinoma and corresponding metastases

Codice: PRL010

Autore: Harbaum et al.

Data: 2010

Rivista: Modern Pathology 23; 961-971

Argomento: prolattina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.83>

URL: <https://www.nature.com/articles/modpathol201083>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/11/02/prl010-harbaum-et-al-2010/>

Parole chiave: cancro colon-retto, recettore della prolattina, immunoistochimica, linee cellulari, sopravvivenza

Tumore: cancro al colon-retto

Traduzione: tradotte le sezioni “Riassunto”, “Introduzione” e “Discussione” con minime semplificazioni.

Punti di interesse

Il recettore della prolattina è ampiamente espresso nel cancro del colon-retto, con un'elevata concordanza tra i tumori primari e le corrispondenti metastasi. In questo studio sono stati analizzati 381 campioni provenienti da 400 pazienti, L'espressione del recettore della prolattina è stata osservata nel 97% tumori primari, con il 76% con un'espressione estesa. L'immunoreattività era significativamente associata alla differenziazione del tumore e al sottotipo istologico. I pazienti con un'ampia espressione del recettore della prolattina avevano maggiori probabilità di sperimentare la progressione della malattia e la morte correlata al cancro. Questo effetto è pronunciato nei tumori di alto grado e negli adenocarcinomi mucinosi.

Questo studio ha analizzato una coorte non selezionata di pazienti, includendo un campione casuale di pazienti di sesso femminile e maschile di tutte le età. È noto che la secrezione di prolattina è fortemente influenzata dal ciclo mestruale. Da notare che non è stata trovata un'associazione tra l'espressione del recettore della prolattina e il sesso. Inoltre, non vi era alcuna differenza nell'immunoreattività tra le donne in pre e postmenopausa.

Gli autori dell'articolo (pubblicato nel 2010) affermano che la prolattina e il suo recettore sono promettenti bersagli antitumorali, in cui l'antagonismo del recettore della prolattina sembra essere l'approccio interventistico più promettente. Gli autori tuttavia sottolineano anche che questi farmaci sono nelle prime fasi di sviluppo e applicazione, e presentano difficoltà per quanto riguarda la stabilità e l'affinità di legame dell'antagonista del recettore della prolattina. Successivamente,

citando il lavoro di Frontini et al del 2004, riportano l'utilizzo della cabergolina come antiprolattinico associato a docetaxel in donne con carcinoma mammario. Frontini et al 2004 mostrano che il tasso di regressione del tumore era significativamente più alto nei pazienti trattati con cabergolina rispetto a quelli che avevano ricevuto solo docetaxel. L'articolo conclude che il recettore della prolattina è ampiamente espresso nel cancro del colon-retto. Elevati tassi di concordanza tra tumore primario e tessuti metastatici rendono questa proteina un bersaglio promettente nei pazienti con malattia avanzata.

Traduzione articolo

Riassunto

Il ruolo della prolattina umana e del suo recettore, il recettore della prolattina, nel cancro del colon-retto è in gran parte sconosciuto. Il nostro studio mirava a valutare la prevalenza dell'espressione del recettore della prolattina, la sua associazione con variabili clinicopatologiche, nonché il suo valore prognostico, confrontando i risultati dei tessuti primari con quelli delle metastasi corrispondenti. In tutto, 373 tumori primari del colon-retto e 171 metastasi corrispondenti sono stati valutati per l'espressione del recettore della prolattina mediante immunistochemica utilizzando una tecnica di microarray tissutale. L'immunoreattività è stata valutata in modo semiquantitativo come focale (<10% delle cellule tumorali positive), moderata (10-50%), o estesa (>50%). L'espressione del recettore della prolattina era correlata ai parametri clinicopatologici e all'esito del paziente. Per convalidare i nostri risultati, l'espressione del recettore della prolattina è stata inoltre valutata nelle linee cellulari di cancro del colon-retto HT-29 e SW-480 utilizzando il western blot. L'espressione del recettore della prolattina è stata osservata in 360 su 373 (97%) tumori primari, con 21 casi (6%) che mostravano un'espressione focale, 55 (15%) moderata e 284 (76%) estesa, rispettivamente. L'ampia espressione del recettore della prolattina era significativamente associata alla dimensione del tumore ($P=0,002$) e al grado ($P<0,001$) nonché al sottotipo istologico ($P<0,001$). I coefficienti D di Somer per la concordanza dei tumori primari con i linfonodi corrispondenti e le metastasi a distanza erano $D=0.719$ ($P<0.001$) e $D=0.535$ ($P=0.001$), rispettivamente. L'ampia espressione del recettore della prolattina era significativamente associata alla progressione della malattia ($P=0,03$) e alla sopravvivenza cancro-specifica ($P=0,04$) nei pazienti con tumori di alto grado. In conclusione, l'espressione del recettore della prolattina è comune nel cancro del colon-retto, con un'elevata concordanza tra i tumori primari e le corrispondenti metastasi. In vista dell'evoluzione dei concetti di terapia mirata nel cancro del colon-retto, l'espressione diffusa del recettore della prolattina può offrire una prospettiva terapeutica nei pazienti affetti.

Introduzione

L'incidenza del cancro del colon-retto è al quarto posto negli uomini (dopo polmone, prostata e stomaco) e al terzo nelle donne (dopo seno e cervice uterina) con circa 1 milione di nuovi casi di cancro che si verificano ogni anno in tutto il mondo con un numero simile di casi negli uomini e nelle donne per il cancro del colon e una prevalenza maschile per il cancro del retto (1). Negli Stati Uniti, il cancro del colon-retto rappresenta circa il 10% dei nuovi casi di cancro all'anno. Per il 2008 sono stati stimati circa 150.000 casi di nuova diagnosi e quasi 50.000 decessi per la malattia (2). Il rischio complessivo nel corso della vita negli Stati Uniti di sviluppare il cancro del colon-retto raggiunge il 5,3% (3).

Grazie alle tecniche chirurgiche avanzate, ai nuovi farmaci e ai regimi terapeutici multimodali, l'esito e la prognosi dei pazienti con cancro del colon-retto sono notevolmente migliorati. Pertanto,

la chemioterapia a base di 5-fluoruracile ha ridotto le recidive tumorali nei pazienti con malattia linfonodale, mentre la chemioradioterapia neoadiuvante e l'escissione totale del mesoretto hanno migliorato il controllo locale del cancro del retto (4, 5, 6). L'introduzione di nuovi farmaci, i cosiddetti biologici, che mirano selettivamente a percorsi implicati nella crescita e nello sviluppo del tumore, come il recettore del fattore di crescita epidermico o gli antagonisti del fattore di crescita endoteliale vascolare, ha ulteriormente migliorato l'esito dei pazienti affetti (7, 8, 9).

Il ruolo della prolattina umana e del suo recettore, il recettore della prolattina, nel cancro è stato analizzato per quasi due decenni. Il recettore della prolattina è espresso in varie cellule extrapituitarie, inclusi seno, fegato, pancreas e tessuti gastrointestinali. In quest'ultimo, è stato riportato che la prolattina agisce sul trasporto di acqua ed elettroliti attraverso la mucosa (10,11). Numerosi studi hanno fornito prove che implicano un ruolo patogenetico della prolattina nel cancro al seno. Sul legame con la prolattina, il recettore esercita effetti mitogeni che coinvolgono varie cascate di segnalazione intracellulare, come le vie JAK-STAT, ras-MAPK e SHC-Grb (12, 13, 14). Pertanto, la prolattina e il suo recettore sono promettenti bersagli terapeutici, in cui il recettore della prolattina l'antagonismo sembra essere l'approccio interventistico più promettente (15, 16, 17).

Il significato della prolattina e del suo recettore nel cancro del colon-retto, tuttavia, è in gran parte sconosciuto. L'espressione del recettore della prolattina nel carcinoma coloretale primario è stata finora analizzata da tre studi, che riportano livelli significativamente più elevati di proteina del recettore della prolattina e espressione di mRNA nel tessuto tumorale rispetto al normale tessuto coloretale (18, 19, 20). Attualmente manca una correlazione sistematica del recettore della prolattina con l'espressione di altre variabili tumorali, inclusa l'analisi dell'impatto prognostico.

Il nostro studio mirava a valutare la prevalenza dell'espressione del recettore della prolattina, la sua associazione con altre variabili clinicopatologiche, nonché il suo valore prognostico in un'ampia coorte di pazienti con cancro del colon-retto. Qui, abbiamo valutato il profilo di espressione dei tessuti tumorali primari e delle corrispondenti metastasi, che sembra essere di particolare interesse per quanto riguarda il possibile ruolo terapeutico degli antagonisti del recettore della prolattina in pazienti con malattia metastatica. Per convalidare i nostri risultati immunostochimici nei tessuti tumorali, abbiamo valutato l'espressione del recettore della prolattina nelle linee cellulari di cancro coloretale HT-29 e SW-480 con diversi approcci metodologici.

Discussione

All'ormone della prolattina, sintetizzato dalle cellule lattotrofiche dell'ipofisi anteriore, sono stati attribuiti numerosi effetti biologici, comprese le funzioni legate alla riproduzione, al metabolismo, all'equilibrio idrico ed elettrolitico, alla crescita e allo sviluppo, nonché all'immunoregolazione (11). Tuttavia, la prolattina esercita la sua effetti non solo attraverso un'attività endocrina ma anche attraverso un'attività autocrina e/o paracrina (25).

Il recettore umano della prolattina è un recettore transmembrana, non tirosin-chinasi, appartenente alla superfamiglia dei recettori delle citochine di classe 1. Il gene che codifica per il recettore è localizzato sul cromosoma 5p13-14 e contiene almeno 10 esoni. Lo splicing alternativo di questi produce più isoforme, che differiscono per lunghezza e composizione della loro componente citoplasmatica e sono indicate come recettore della prolattina corto, intermedio o lungo a seconda delle loro dimensione (11).

Il legame con la prolattina porta all'omodimerizzazione di due molecole recettoriali, attivando così diverse cascate di trasduzione del segnale, che alla fine portano alla proliferazione cellulare. I dati

ottenuti da linee cellulari di cancro al seno e modelli in vivo mostrano che la segnalazione intracellulare coinvolge la fosforilazione di fattori di trascrizione citoplasmatici, ad esempio, trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione (STAT), attraverso il reclutamento di chinasi, ad esempio, janus-chinasi JAK2 , o attivazione della via ras-MAPK (12, 14).

Secondo i nostri dati, il recettore della prolattina è ampiamente espresso nel cancro del colon-retto. L'immunoreattività era significativamente associata alla differenziazione del tumore e al sottotipo istologico, che viene riportato per la prima volta in questo studio. I pazienti con un'ampia espressione del recettore della prolattina avevano maggiori probabilità di sperimentare la progressione della malattia e la morte correlata al cancro. Questo effetto è stato pronunciato nei tumori di alto grado e negli adenocarcinomi mucinosi. La specificità della colorazione immunoistochimica è stata confermata da esperimenti su linee cellulari. È interessante notare che le linee cellulari di cancro del colon HT-29 e SW-480 utilizzate nel nostro studio hanno espresso in modo differenziale il recettore della prolattina. La linea cellulare SW-480 ha mostrato da debole a nessuna espressione del recettore della prolattina mentre la linea cellulare HT-29 ha mostrato un'alta espressione del recettore della prolattina. La differenza nell'espressione del recettore della prolattina va parallela al diverso comportamento in vivo delle cellule HT-29 e SW-480, con alti livelli di espressione nelle cellule che mostrano un fenotipo aggressivo. Pertanto, è stato riportato che le cellule HT-29 mostrano un'invasione locale e una marcata capacità metastatica dopo xenotrapianto sottocutaneo e intracecale in topi nudi, mentre le cellule SW-480 hanno mostrato una crescita solida senza invasione nella parete intestinale o sviluppo di metastasi (26). Queste linee cellulari possono quindi essere utilizzate come sistema modello per ulteriori ricerche sul ruolo della prolattina nella biologia del cancro del colon.

Per quanto a nostra conoscenza, solo tre studi hanno finora affrontato l'argomento dell'espressione del recettore della prolattina nel cancro del colon-retto (18, 19, 20). Il primo studio ha valutato la proteina del recettore della prolattina mediante il dosaggio del radioligando utilizzando ¹²⁵I-hGH. Sono stati analizzati campioni di tumore di 71 pazienti di sesso maschile e il recettore della prolattina è risultato positivo in 36 (51%) pazienti (18). Non sono state osservate associazioni con variabili clinicopatologiche e il contenuto proteico del recettore della prolattina era indipendente dall'esito. In un secondo studio, lo stesso gruppo di autori ha notato l'immunoreattività del recettore della prolattina in 26 tumori su 56 (46%) (19). Gli autori hanno utilizzato un anticorpo monoclonale murino anti-recettore della prolattina umano diverso da quello utilizzato nel nostro studio, che potrebbe spiegare la bassa prevalenza dell'espressione del recettore della prolattina. I dati non sono stati correlati con follow-up in questa analisi.

Nel terzo studio di Otte et al. (20) la lunga trascrizione dell'mRNA del recettore della prolattina è stata rilevata in 45 campioni su 48 (94%) di cancro e in 22 su 23 (96%) tessuti normali del colon. L'espressione nel tessuto tumorale non differiva significativamente tra tumori di diverso grado. L'mRNA che codifica per la forma breve del recettore della prolattina non è stato trovato in nessun campione analizzato. Inoltre, la proteina del recettore della prolattina è stata rilevata mediante western blot in 39 su 45 (87%) campioni di cancro e in 17 su 22 (77%) tessuti normali. Analogamente ai nostri dati, il recettore della prolattina è stato rilevato sulla membrana e nel citoplasma delle cellule epiteliali nel tessuto normale e in quello canceroso. I dati riguardanti la percentuale di tumori colorati, tuttavia, non sono stati forniti e non sono state fornite informazioni di follow-up.

Sorprendentemente, in tutti e tre gli studi le coorti di pazienti erano costituite solo da pazienti di sesso maschile e/o donne in postmenopausa. Pertanto, il nostro studio è il primo ad analizzare una

coorte non selezionata di pazienti, incluso un campione casuale di pazienti di sesso femminile e maschile di tutte le età. È noto che la secrezione di prolattina è fortemente influenzata dal ciclo mestruale (11). Tuttavia, non è ampiamente noto se l'espressione del recettore della prolattina, in particolare nella mucosa gastrointestinale, vari di conseguenza nelle pazienti di sesso femminile. Da notare che non abbiamo trovato un'associazione tra l'espressione del recettore della prolattina e il genere. Inoltre, non vi era alcuna differenza nell'immunoreattività tra le donne in pre e postmenopausa (dati non mostrati).

I dati in letteratura riguardanti l'espressione ectopica della prolattina nel cancro del colon-retto sono controversi, con tassi di prevalenza che vanno dallo 0 al 77% (20, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Da segnalare, rispetto al normale tessuto coloretale, i tessuti cancerosi mostrano un tasso significativamente più alto di co-espressione della prolattina e del suo recettore. Pertanto, oltre agli effetti sistemici, la prolattina presumibilmente agisce attraverso un ciclo auto/paracrina nel promuovere la proliferazione cellulare, come mostrato nelle linee cellulari di cancro del colon-retto (cellule CaCO-2, HT-29 e LoVo) (20, 25).

Come sottolineato sopra, la prolattina e il suo recettore sono promettenti bersagli antitumorali, in cui l'antagonismo del recettore della prolattina sembra essere l'approccio interventistico più promettente. La terapia del cancro al seno è stata riportata da modelli sia in vitro che in vivo utilizzando antagonisti del recettore della prolattina (12, 34, 35, 36). Tuttavia, questi farmaci sono nelle prime fasi di sviluppo e applicazione e presentano difficoltà per quanto riguarda la stabilità e l'affinità di legame dell'antagonista del recettore della prolattina deve essere superata prima di entrare in clinica (33). Tuttavia, un singolo studio di terapia clinica che utilizzava il farmaco antiprolattinamico cabergolina combinato con docetaxel in una donna con carcinoma mammario metastatico e la concomitante iperprolattinemia hanno mostrato che il tasso di regressione del tumore era significativamente più alto nei pazienti trattati con cabergolina rispetto a quelli che avevano ricevuto solo docetaxel (37). Per quanto a nostra conoscenza, altri studi sul cancro mirati all'asse prolattina/recettore della prolattina, nel cancro al seno o anche di altro tipo di cancro, non sono stati pubblicati.

Secondo Carver et al. (33) la distribuzione relativamente ristretta del recettore della prolattina suggerisce che le terapie dirette verso l'asse prolattina/recettore della prolattina dovrebbero essere ben tollerate, aumentandone il fascino. Secondo i nostri dati, l'espressione diffusa del recettore della prolattina nei tessuti primari e nei siti metastatici regionali e distanti del cancro del colon-retto rende questo tipo di cancro un candidato ideale per la terapia mirata al recettore della prolattina/prolattina. Inoltre, i profili di espressione concordanti dei tumori primari e delle metastasi corrispondenti facilitano la promessa di un trattamento individualizzato per la malattia metastatica.

In conclusione, il recettore della prolattina è ampiamente espresso nel cancro del colon-retto. Elevati tassi di concordanza tra tumore primario e tessuti metastatici rendono questa proteina un bersaglio promettente nei pazienti con malattia avanzata. Inoltre, l'espressione del recettore della prolattina può essere un'ulteriore variabile prognostica, in particolare nei tumori di alto grado e mucinosi.