

Titolo: La soppressione della prolattina è necessaria per il trattamento del cancro alla prostata avanzato - The Suppression of Prolactin is required for the Treatment of Advanced Prostate Cancer

Codice: PRL001

Autore: Costello L.C.

Data: 2019

Rivista: Oncogen vol. 2(3)

Argomento: prolattina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.35702/onc.10013>

URL: <https://www.oncogen.org/full-text/the-suppression-of-prolactin-is-required-for-the-treatment-of-advanced-prostate-cancer>

Parole chiave: Prolattina, cancro alla prostata, tumori maligni, metastasi

Tumore: cancro alla prostata

Traduzione: totale e fedele

**Punti di interesse:** Il concentrarsi in modo cieco sulla funzionalità e disfunzionalità del recettore per gli androgeni nel tumore alla prostata ha fatto sì che non si sviluppasse approcci alternativi per i tumori alla prostata in stadio avanzato e androgeno-indipendenti. Occorre innanzitutto riconoscere che le normali cellule epiteliali acinose della prostata e le cellule maligne sono regolate dal testosterone e dalla prolattina. Il testosterone fornisce la regolazione ormonale "primaria" e promuove l'inizio e la progressione della malignità; cioè, cancro alla prostata "androgeno-dipendente". E' venuto totalmente a mancare invece il riconoscimento delle implicazioni della prolattina nel promuovere lo sviluppo e la progressione del carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni. Questa relazione è stata in gran parte non riconosciuta e ignorata dai clinici contemporanei e dagli investigatori biomedici; compresi urologi e oncologi. Questo è evidente da una ricerca su PubMed di "cancro della prostata prolattina e androgeno-indipendente" che rivela solo 12 citazioni; di cui 5 sono stati pubblicati negli ultimi 10 anni. Degno di nota è anche che l'ampia revisione del 2016 sul cancro alla prostata con oltre 300 riferimenti non fa menzione della prolattina. Tuttavia le implicazioni della prolattina nello sviluppo del carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni sono state confermate clinicamente in un paziente con una malignità indipendente dagli androgeni; Dopo 7 settimane di trattamento con cabergolina, la conta delle cellule tumorali circolanti era pari a 0. Di conseguenza, la concentrazione plasmatica di prolattina è diminuita dell'88% (da 11,3 a 1,3 ug/ml). Ciò conferma che la prolattina, non il recettore degli androgeni alterato, è il bersaglio per il trattamento del cancro alla prostata avanzato. Le conclusioni importanti sono: 1. Il bersaglio per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato terminale si è erroneamente pensato fosse il recettore degli androgeni. Prendere di mira il recettore degli androgeni non portato ad un trattamento efficace. 2. Il cancro alla prostata avanzato è una neoplasia prolattina-dipendente. 3. Un trattamento efficace dovrebbe mirare a inibire la produzione lattotropica ipofisaria di prolattina per sopprimere la concentrazione di prolattina plasmatica

**Riassunto/Abstract**

**Il carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni è un tumore maligno terminale che generalmente provoca la morte entro cinque anni. La sua causa è sconosciuta e un trattamento non esiste. Le opinioni prevalenti hanno erroneamente collegato una ridotta/alterata attività del recettore degli androgeni allo sviluppo di tumori maligni androgeno-indipendenti; questo ha rallentato lo sviluppo di un trattamento efficace. Invece, rapporti recenti hanno fornito prove che la prolattina promuove lo sviluppo e la progressione di tumori maligni androgeno-indipendenti, che segue il trattamento di ablazione degli androgeni per il cancro alla prostata androgeno-dipendente. Tale relazione impone che un trattamento per il cancro alla prostata avanzato dovrebbe sopprimere la concentrazione plasmatica di prolattina. Ciò è stato ottenuto con il trattamento con cabergolina (agonista della dopamina; Dostinex) di un paziente che ha determinato una diminuzione dell'88% della prolattina plasmatica e ha posto fine alla neoplasia. Questo probabilmente rappresenta il primo trattamento efficace per il cancro alla prostata avanzato. Resta da stabilire se questo trattamento avrà successo per altri pazienti con carcinoma prostatico avanzato.**

## INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni continua a rappresentare la maggior parte dei ~ 30.000 decessi per cancro alla prostata all'anno negli Stati Uniti e circa 1,2 milioni di decessi per cancro alla prostata all'anno in tutto il mondo. Nonostante decenni di ricerca e ingenti finanziamenti, non esiste ancora un trattamento efficace.

Una delle ragioni principali è stata la confusione riguardo allo sviluppo e alla progressione del cancro alla prostata avanzato. Occorre innanzitutto riconoscere che le normali cellule epiteliali acinose della prostata e le cellule maligne sono regolate dal testosterone e dalla prolattina [1,2]. Il testosterone fornisce la regolazione ormonale "primaria" e promuove l'inizio e la progressione della malignità; cioè, cancro alla prostata "androgeno-dipendente". Il trattamento di ablazione degli androgeni (castrato o ormonale) viene impiegato per limitare la disponibilità di testosterone e la sua manifestazione di malignità. Questo porta allo sviluppo di tumori maligni "androgeno-indipendenti"; che è lo stato del carcinoma prostatico avanzato (carcinoma prostatico resistente alla castrazione; CRPC). Il carcinoma prostatico avanzato androgeno-indipendente provoca la morte del paziente generalmente in 2-5 anni.

## DISCUSSIONE

Un'importante questione irrisolta è la causa dello sviluppo di tumori maligni androgeno-indipendenti. La visione prevalente si è concentrata sulla disfunzionalità del recettore degli androgeni (inibizione dell'espressione; mutazione; attività ridotta) come causa per la trasformazione della malignità androgeno-dipendente in malignità androgeno-indipendente; e il suo potenziale come bersaglio per un trattamento efficace. Questa è una visione errata, che ha contribuito alla continua assenza di un trattamento efficace per il cancro alla prostata avanzato.

L'alternativa è il riconoscimento delle implicazioni della prolattina nel promuovere lo sviluppo e la progressione del carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni. Tuttavia questa relazione è stata in gran parte non riconosciuta e ignorata dai clinici contemporanei e dagli investigatori biomedici; compresi urologi e oncologi. Questo è evidente da una ricerca su PubMed di "cancro della prostata prolattina e androgeno-indipendente" che rivela solo 12 citazioni; di cui 5 sono stati pubblicati negli ultimi 10 anni (inclusi Costello e Franklin [2]). La ricerca PubMed con "cancro alla prostata resistente alla prolattina e alla castrazione" ha prodotto solo 6 citazioni; 3 pubblicati negli ultimi 10 anni. Degno di nota è anche che l'ampia revisione del 2016 sul cancro alla prostata con oltre 300 riferimenti non fa menzione della prolattina [3].

Tuttavia, le implicazioni della prolattina nello sviluppo del carcinoma prostatico avanzato indipendente dagli androgeni sono state confermate clinicamente dal nostro recente caso clinico [4]. Al paziente è stata inizialmente diagnosticata una neoplasia della ghiandola prostatica androgeno-dipendente e metastasi linfonodali. Il paziente aveva ricevuto un trattamento di ablazione degli

androgeni che includeva terapia ormonale, chemioterapia e radioterapia. La malignità androgeno-dipendente è stata terminata.

#### Riepilogo delle prove

Tuttavia, si è sviluppata una malignità indipendente dagli androgeni; che probabilmente è dovuta alla prolattina. Sulla base di tale aspettativa, è stato impiegato il trattamento con cabergolina (agonista della dopamina; Dostinex) per inibire la produzione pituitaria di prolattina. Prima del trattamento, il conteggio CTC (cellule tumorali circolanti) del paziente era di 5,4; che è indicativo di sopravvivenza per ~ 21 mesi. Dopo 7 settimane di trattamento con cabergolina, la conta delle cellule tumorali circolanti era pari a 0. Di conseguenza, la concentrazione plasmatica di prolattina è diminuita dell'88% (da 11,3 a 1,3 ug/ml). Ciò conferma che la prolattina, non il recettore degli androgeni alterato, è il bersaglio per il trattamento del cancro alla prostata avanzato.

#### CONCLUSIONE

Le conclusioni importanti sono: 1. Il bersaglio per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato terminale si è erroneamente pensato fosse il recettore degli androgeni come causa dello sviluppo del carcinoma prostatico avanzato. Di conseguenza, prendere di mira il recettore degli androgeni non portato ad un trattamento efficace. 2. Il cancro alla prostata avanzato è una neoplasia prolattina-dipendente. 3. Un trattamento efficace dovrebbe mirare a inibire la produzione lattotropica ipofisaria di prolattina per sopprimere la concentrazione di prolattina plasmatica. Ciò è stato ottenuto con cabergolina (agonista della dopamina; Dostinex). 4. Queste relazioni e trattamenti sono stati applicati con successo ad un paziente che presentava un cancro alla prostata avanzato; che è forse il primo caso segnalato di un trattamento efficace che ha portato a remissione di cancro alla prostata avanzato.