

Titolo: Recettori per ormoni sessuali nel carcinoma a cellule squamose della laringe: correlazione tra l'espressione del recettore degli androgeni, estrogeno- α e della prolattina e influenza nella prognosi. - Sex-related hormone receptor in laryngeal squamous cell carcinoma: correlation with androgen estrogen- α and prolactin receptor expression and influence of prognosis

Codice: PRL009

Autore: Fei et al.

Data: 2017

Rivista: Acta Oto-Laryngologica 138(1): 66-72

Argomento: prolattina

Accesso libero: no

DOI: <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1373851>

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889782/>

Parole chiave: carcinoma laringeo; recettore degli androgeni; recettore alfa degli estrogeni; sopravvivenza globale; recettore della prolattina.

Tumore: carcinoma laringeo

Traduzione: tradotte le sezioni "Riassunto", "Introduzione" e "Discussione" con minimi tagli e semplificazioni.

Punti di interesse: In questo studio attraverso l'analisi immunoistochimica e PCR su biopsie umane di carcinomi a cellule squamose della laringe, è stata studiata la presenza di recettori di ormoni sessuali come il recettore per gli androgeni (AR), recettore alfa dell'estrogeno (ER α), e il recettore della prolattina (PRLR). Inoltre l'espressione dei recettori ormonali nei campioni di tessuto è stata messa in relazione con parametri clinicopatologici e dati di sopravvivenza.

I risultati mostrano l'elevata espressione di AR, ER- α e PRLR nel tessuto tumorale di pazienti affetti da cancro della laringe, mentre è significativamente ridotta nei pazienti sani.

Il tasso di sopravvivenza dei pazienti con tumori ER- α e PRLR ad alta espressione tendeva ad essere più scarso rispetto a quelli con tumori ER- α e PRLR a bassa espressione. L'influenza quindi di questi due recettori ormonali legati sulla sopravvivenza del paziente dovrebbe essere considerata seriamente. Anche se il cancro della laringe ha significative differenze di sesso, i dati presentati in questo studio non hanno identificato differenze tra l'espressione dei recettori e la sopravvivenza tra maschi e femmine.

Similmente a studi sul tumore al seno che documentano correlazione tra l'espressione di ER- α e l'espressione di PRLR, i risultati di questo studio suggeriscono che una maggiore espressione di ER- α nel carcinoma alla laringe corrisponde a un livello più elevato di espressione citoplasmatica di PRLR. L'attivazione del recettore alfa dell'estrogeno, porterebbe alla sovraregolazione della trascrizione del gene che codifica per il recettore della prolattina.

In conclusione, i risultati di questo studio indicano che i recettori di ormoni sessuali svolgono un ruolo importante nello sviluppo del carcinoma a cellule squamose della laringe. La co-espressione di PRLR ed ER è stata segnalata per la prima volta nel cancro della laringe, e l'espressione di PRLR potrebbe avere un effetto negativo sulla sopravvivenza globale. Queste nuove scoperte aiuteranno

sicuramente ad aumentare la comprensione del ruolo degli ormoni sessuali nella genesi e nella progressione dei tumori laringei.

Riassunto

Contesto: l'espressione e la funzione dei recettori degli androgeni (AR) e del recettore degli estrogeni alfa (ER- α) nel carcinoma a cellule squamose della laringe (LSCC) sono rimasti controversi per decenni. Il recettore della prolattina (PRLR), che è stato raramente documentato in termini di espressione o funzione rispetto ai dati su altri recettori ormonali nel carcinoma laringeo. Metodi: Questo studio riporta l'analisi immunostochimica e della reazione a catena della polimerasi della trascrizione inversa (RT-PCR) del tessuto tumorale e del tessuto normale adiacente in 96 pazienti con LSCC (82 maschi e 14 femmine). I livelli di espressione dei recettori erano correlati ai parametri clinicopatologici e ai dati di sopravvivenza.

Risultati: sia a livello di proteine che di mRNA, il livello di espressione di AR, ER- α e PRLR era molto più alto nell'LSCC rispetto ai tessuti normali adiacenti ($p < .05$). Tra questi, una maggiore espressione di PRLR nei tessuti tumorali tendeva ad avere un tasso di sopravvivenza significativamente più basso ($p .03$) per i pazienti con LSCC. Inoltre, una maggiore espressione di ER- α nei tumori era correlata a un livello di espressione più elevato di PRLR ($r \frac{1}{4} .823$, $p .03$).

Conclusione: i risultati di questo studio indicano che i recettori ormonali legati al sesso svolgono un'azione ruolo importante nello sviluppo di LSCC. Il PRLR rappresenta un nuovo fattore prognostico, a causa del suo effetto negativo sulla sopravvivenza e della sua interazione con ER α .

Introduzione

Secondo le ultime statistiche sul cancro, il cancro della testa e del collo è il sesto tumore più comune al mondo. Anche l'incidenza del cancro della laringe è in aumento in tutto il mondo e rappresenta oltre il 3% di tutti i tumori [1]. Il carcinoma laringeo a cellule squamose (LSCC) è una delle neoplasie più comuni del tratto aerodigestivo superiore nel mondo occidentale e ha un rapporto maschi:femmine di 11:1 in Europa.

La laringe è stata a lungo considerata un organo sessuale secondario perché è influenzata dagli ormoni sessuali durante la pubertà e durante tutto il ciclo mestruale. Pertanto, il cancro della laringe ha una delle più alte differenze nella prevalenza sessuale tra tutti i siti di cancro [2].

Secondo opinioni riconosciute dalla maggior parte delle persone, il tabacco e l'alcol sono importanti fattori di rischio per i carcinomi laringei. In termini di dati statunitensi, la prevalenza del fumo è 1,26 volte superiore e la prevalenza del consumo eccessivo di alcol è 1,48 volte superiore negli uomini rispetto alle donne [3]; questo non sembra spiegare completamente i tassi 11 volte più alti di carcinomi laringei nei maschi.

Per quanto riguarda l'alto tasso di carcinomi laringei negli uomini, è stato suggerito che il carcinoma laringeo potrebbe essere un tumore dipendente dall'ormone sessuale simile al carcinoma della prostata, della mammella e dell'endometrio.

Le discussioni sul ruolo degli ormoni sessuali nei carcinomi laringei sono state controverse.

Precedenti studi hanno documentato l'elevata espressione dei recettori degli androgeni (AR) in LSCC e studiato il loro ruolo nella patogenesi del carcinoma laringeo [4]. Tuttavia, i risultati dello studio sull'espressione del recettore hanno indicato che gli androgeni non sembrano avere un ruolo chiaro nella patogenesi del cancro della laringe.

Questa conclusione sembrava essere supportata anche dal fallimento delle terapie antiandrogeni [5].

Rapporti sull'espressione del recettore degli estrogeni (ER) in LSCC sono stati documentati in letteratura per più di 20 anni [4]. Studi funzionali hanno indicato che nelle cellule tumorali mammarie e ginecologiche, l'attivazione del recettore alfa degli estrogeni (ER α) è associata alla proliferazione e alla crescita delle cellule tumorali [6]. Nel cancro della laringe, l'alto livello di espressione di ER a livello di proteine e RNA messaggero (mRNA) è considerato importante nel processo di carcinogenesi [5].

Studi pubblicati di recente hanno indagato se l'espressione del recettore della prolattina (PRLR) può

influenzare la patogenesi dei tumori della testa e del collo. Ad oggi, diversi studi si sono concentrati sull'analisi dell'espressione di PRLR nelle lesioni tumorali laringee; i risultati dello studio indicano che il PRLR rappresenta un nuovo fattore prognostico e un promettente bersaglio farmacologico per i pazienti con tumori della testa e del collo [7,8].

Anche se molti ricercatori hanno fornito prove che i recettori di ormoni sessuali sono espressi nei carcinomi laringei, ci sono ancora opinioni controverse sulla presenza e correlazione di questi recettori [4]. Pertanto, il nostro obiettivo era determinare lo stato e la relazione di recettori di ormoni sessuali nel carcinoma laringeo sia a livello di proteine che di mRNA mediante immunocitochimica e RT-PCR quantitativa. Inoltre, abbiamo correlato l'espressione dei recettori nei campioni di tessuto con parametri clinicopatologici e dati di sopravvivenza.

Discussione

Sebbene la prima indicazione per l'espressione di recettore per ormoni sessuali nel cancro della laringe sia stata pubblicata più di 20 anni fa, la relazione e l'espressione di ER α e AR non ha ancora una conclusione definitiva [13]. A nostra conoscenza, negli ultimi anni solo pochi studi si sono concentrati sull'espressione degli ormoni sessuali nei tessuti del carcinoma laringeo, nonostante lo sviluppo della tecnologia e delle applicazioni. Il nostro studio è uno dei pochi a mostrare l'interessante espressione di un recettore ormonale meno studiato, PRLR, e la sua interazione con i noti recettori di ormoni sessuali AR ed ER α . Molti studi hanno riportato associazioni significative tra i profili di espressione di AR ed ER α e importanti caratteristiche cliniche dei tumori, ma pochi hanno menzionato i tassi di sopravvivenza dei pazienti [11]. Mostrando sia le nuove scoperte sulla firme dell'espressione genetica di PRLR che il contributo dei recettori di ormoni sessuali allo sviluppo e alla progressione dei tumori nei pazienti con LSCC, l'attuale studio ha ampliato la nostra conoscenza del ruolo di AR, ER- α e PRLR in la patogenesi di questo tumore.

Nel nostro studio, l'elevata espressione di AR, ER- α e PRLR nel tessuto tumorale di pazienti affetti da cancro della laringe è stata verificata mediante analisi immunoistochimiche e RT-PCR. La percentuale di trascrizione dell'mRNA e di espressione proteica è risultata significativamente ridotta nel gruppo senza tumore ($p < .05$), il che concorda con le conoscenze tradizionali sui tumori dipendenti dagli ormoni sessuali [5]. I risultati nella Tabella 2 illustrano la relazione tra immunoistochimica e RT-PCR nel tessuto tumorale. Non sorprende quindi che l'espressione delle proteine nel tessuto tumorale corrisponda principalmente alla presenza di livelli di mRNA così elevati.

In questa ricerca, è stato selezionato PRLR come recettore ormonale correlato al sesso perché (1) la sovraespressione del PRLR nei tumori della mammella, del colon-retto e della prostata risulta essere aumentata; (2) indici prognostici clinici in questi tipi di cancro sopra menzionati sono indicati; (3) è stata descritta l'espressione di PRLR nel cancro alla laringe, ma mancano analisi approfondite; e (4) la laringe e gli altri organi menzionati sono strettamente correlati alla maturità sessuale [7,17,18].

Il primo studio sull'espressione della PRLR nei carcinomi della testa e del collo è stato riportato nel 1994 [19]. González et al. hanno riferito che la PRLR è stata osservata a diverse intensità nei tessuti di 30 tumori laringei. In studi correlati [7,20], il PRLR era significativamente più alto nei tumori laringei rispetto al gruppo di controllo ($p < .05$). I nostri risultati differiscono in qualche modo da quei risultati poiché la negatività della PRLR è stata riportata in 16 pazienti come predittore indipendente per la prognosi a breve termine. Questa discrepanza può essere dovuta a differenze nei criteri di inclusione razziale, nella selezione dei siti secondari e nella codifica delle scelte terapeutiche. In generale, questa ricerca ha prodotto risultati sostanzialmente in accordo con le conclusioni approvate.

Ulteriori indagini mostrano una possibile influenza reciproca tra questi recettori ormonali legati al sesso nel cancro della laringe. Pertanto, i nostri risultati suggeriscono che una maggiore espressione di ER- α nei tumori corrisponde a un livello più elevato di espressione citoplasmatica di PRLR (r

¼ .823, p ¼ .03). La correlazione tra l'espressione di ER- α e l'espressione di PRLR è stata ampiamente studiata nel cancro al seno femminile negli ultimi dieci anni. Gli studi hanno dimostrato che alcune potenziali mutazioni del dominio di transattivazione di PRLR hanno significativamente compromesso l'espressione di ER- α e la reattività di ER- α . Ad esempio, le interazioni coordinate di ER- α con alcune proteine (C/EBP) capaci di legarsi su parti del DNA del gene del erano responsabili della sovra-regolazione dell'espressione di PRLR. Pertanto, un modello proposto suggerisce che i livelli di fosforilazione del dominio di transattivazione del recettore per la prolattina contribuiscono sono collegati all'espressione di ER- α [15]. A nostra conoscenza, questo è il primo rapporto che propone l'interazione tra ER- α e PRLR nei tumori della laringe. Nel complesso, è ragionevole ipotizzare che il meccanismo sottostante tra ER- α e PRLR nel carcinoma mammario femminile possa essere referenziato nel carcinoma laringeo dopo i risultati della ricerca futura.

Precedenti studi hanno dimostrato che i pazienti con alti livelli di ER- α intranucleare hanno mostrato tassi significativamente ridotti di sopravvivenza libera da malattia, concludendo così che l'espressione positiva di ER- α è un fattore prognostico negativo [5,6].

Secondo i criteri di valutazione del presente studio, il tasso di sopravvivenza dei pazienti con tumori ER- α ad alta espressione tendeva ad essere più scarso rispetto a quelli con tumori ER- α a bassa espressione (p .06). Una situazione simile è stata osservata nei pazienti con alta espressione di PRLR, il cui tasso di sopravvivenza a 5 anni era significativamente ridotto rispetto a quello del gruppo a bassa espressione (p .017). Dato che l'espressione di ER- α era correlata all'espressione di PRLR sia a livello di mRNA che di proteine, possiamo suggerire che l'influenza di questi due recettori ormonali legati ad ormoni sessuali sulla sopravvivenza del paziente dovrebbe essere considerata seriamente. Sebbene non siamo in grado di spiegare la relazione intrinseca tra ER- α , PRLR e AR nel cancro della laringe, abbiamo trovato una situazione simile nel cancro al seno. Secondo la letteratura sopra menzionata, c'è supporto per un meccanismo di dialogo incrociato tra PRLR e recettori dell'ormone steroideo che influenza l'espressione genica mediata da ER [15,20]. Quindi, se questi risultati della ricerca possono essere applicati al cancro della laringe è un problema da risolvere imperativamente per la fase successiva dello studio.

Anche se il cancro della laringe ha significative differenze di sesso, i nostri dati non hanno identificato l'ovvia differenza tra l'espressione del recettore e la sopravvivenza per maschi e femmine. Esistono studi simili sulla differenza di sesso correlata alla sopravvivenza del cancro della laringe, tra cui la maggior parte degli autori ha indicato che questa differenza non ha un effetto significativo sul tasso di sopravvivenza postoperatoria [5,7,8,11]. Uno studio su 10.429 pazienti con carcinoma laringeo localizzato ha mostrato che la differenza di sesso aveva la tendenza a influenzare la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma laringeo, ma non vi era alcuna significatività statistica (p .07) [10]. D'altra parte, come importante recettore dell'ormone sessuale, l'espressione di AR non è riuscita a influenzare la carcinogenesi e i parametri clinicopatologici dei pazienti con cancro laringeo nel nostro studio. Questi risultati sono in accordo con le conclusioni approvate, alcune delle quali hanno persino messo in discussione il livello di espressione di AR. In conclusione, i risultati di questo studio indicano che i recettori di ormoni sessuali svolgono un ruolo importante nello sviluppo di LSCC. La co-espressione di PRLR ed ER è stata segnalata per la prima volta nel cancro della laringe, in particolare l'espressione di PRLR potrebbe avere un effetto negativo sulla sopravvivenza globale. Queste nuove scoperte aiuteranno sicuramente ad aumentare la comprensione del ruolo degli ormoni legati al sesso nella genesi e nella progressione dei tumori laringei.

Sono necessari ulteriori studi con convalida esterna su una coorte di cancro della laringe più ampia per verificare i nostri dati preliminari. Sono inoltre necessari ulteriori studi prospettici per confermare il ruolo dell'espressione di AR, ER- α e PRLR nel predire il comportamento delle neoplasie laringee.