

Titolo: Prolattina e rischio di cancro ovarico epiteliale - Prolactin and Risk of Epithelial Ovarian Cancer

Codice: PRL011

Autore: Hathaway et al.

Data: 2021

Rivista: Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 30(9):1652-1659

Argomento: prolattina

Accesso libero: no

DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0139

URL: <https://cebp.aacrjournals.org/content/30/9/1652>

Parole chiave: cancro ovarico, prolattina, obesità, BMI, menopausa, metabolismo

Tumore: cancro ovarico epiteliale

Traduzione: tradotte le sezioni "Riassunto", "Introduzione" e "Discussione" con minime semplificazioni

Punti di interesse: Questo studio è molto interessante, e si concentra su i livelli plasmatici di prolattina e il rischio di cancro ovarico. Questa connessione è stata studiata con uno studio caso-controllo nidificato e prospettico, che ha coinvolto 703 casi e 864 controlli all'interno di cinque coorti prospettiche (generale, stato menopausa, BMI, età e istologia tumore). Questa ampia analisi prospettica ha evidenziato una modesta associazione positiva tra i livelli di prolattina di prediagnosi e il rischio di cancro ovarico. Questa associazione positiva era più forte tra le donne in sovrappeso/obese e è stata osservata un'associazione simili tra le donne in premenopausa e postmenopausa. Questi risultati concordano con quelli di altri studi che hanno evidenziato che in pazienti con cancro ovarico, i livelli di prolattina sierica sono elevati rispetto sia ai controlli benigni che agli individui con altri tipi di cancro (ad esempio polmone, seno, pancreas), e che l'80% dei tumori ovarici, in tutti gli istotipi, esprime il recettore della prolattina. Nel complesso, questi dati supportano un potenziale ruolo specifico della prolattina nello sviluppo dei tumori ovarici, in particolare in donne ad alta adiposità. Diversi meccanismi possono contribuire a questa associazione, tra cui aumento della proliferazione cellulare, angiogenesi, mortalità cellulare e infiammazione, nonché ridotta apoptosi e funzione immunitaria. Uno studio sperimentale che ha esaminato il gene umano della prolattina, ha riportato che il gene era significativamente amplificato nel tessuto del cancro ovarico e che la sopravvivenza globale era inferiore nelle pazienti con cancro ovarico con una maggiore espressione dei recettori della prolattina. Inoltre, la delezione del recettore della prolattina nelle linee cellulari di cancro ovarico ha portato a una significativa riduzione della proliferazione cellulare. In una linea cellulare epiteliale ovarica normale immortalata, l'esposizione acuta alla prolattina ha portato a una crescita incontrollata e alla formazione di colonie, nonché ad altri cambiamenti morfologici indicativi di trasformazione. Questo, insieme a precedenti studi epidemiologici e sperimentali, suggerisce che la prolattina possa svolgere un ruolo nella carcinogenesi ovarica, con possibili legami meccanicistici legati all'obesità. La ricerca futura dovrebbe valutare la relazione della prolattina con il rischio di cancro ovarico in

popolazioni più ampie con stato menopausale noto e valutare l'interazione biologica tra prolattina e metabolismo degli acidi grassi nella carcinogenesi ovarica.

Riassunto

Contesto: la prolattina è sintetizzata nelle ovaie e può svolgere un ruolo nell'eziologia del cancro ovarico. Uno studio prospettico precedente ha osservato un'associazione positiva suggestiva tra i livelli di prolattina e il rischio di cancro ovarico.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio caso-controllo nidificato di 703 casi e 864 controlli all'interno di cinque coorti prospettiche. Abbiamo utilizzato la regressione logistica incondizionata per calcolare gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) per l'associazione tra prolattina e rischio di cancro ovarico. Abbiamo esaminato l'eterogeneità per stato menopausale alla raccolta del sangue, indice di massa corporea (BMI), età e istotipo.

Risultati: Tra le donne con stato di menopausa noto, abbiamo osservato un trend positivo nell'associazione tra prolattina e rischio di cancro ovarico (Ptrend = 0,045; OR, quartile 4 vs. 1 = 1,34; 95% CI = 0,97-1,85), ma non significativo l'associazione è stata osservata individualmente per le donne in premenopausa o postmenopausa (corrispondente OR = 1,38; 95% CI = 0,74-2,58; Ptrend = 0,32 e OR = 1,41; 95% CI = 0,93-2,13; Ptrend = 0,08, rispettivamente; Pheterogeneity = 0,91). Nelle analisi stratificate, abbiamo osservato un'associazione positiva tra prolattina e rischio per le donne con BMI ≥ 25 kg/m², ma non BMI < 25 kg/m² (corrispondente OR = 2,68; 95% CI = 1,56-4,59; Ptrend $< 0,01$ e OR = 0,90; 95% CI = 0,58-1,40; Ptrend = 0,98, rispettivamente; Pheterogeneity $< 0,01$). Le associazioni non variavano per età, uso della terapia ormonale in postmenopausa, istotipo o tempo tra il prelievo di sangue e la diagnosi.

Conclusioni: abbiamo riscontrato una correlazione tra livelli di prolattina più elevati e aumento del rischio di cancro ovarico, specialmente tra le donne con un BMI ≥ 25 kg/m².

Impatto: questo lavoro supporta uno studio precedente che collegava una prolattina più alta con la carcinogenesi ovarica in un ambiente ad alta adiposità. È necessario un lavoro futuro per comprendere il meccanismo alla base di questa associazione.

Introduzione

La prolattina è un ormone multifattoriale, che supporta la crescita e lo sviluppo della ghiandola mammaria, la sintesi del latte, il mantenimento della secrezione del latte e la regolazione delle risposte immunitarie negli stati fisiologici e patologici (1). Diversi studi hanno osservato associazioni tra livelli più elevati di prolattina e aumento del rischio di cancro al seno tra le donne in postmenopausa (2–6), mentre sono state osservate modeste associazioni positive o nulle tra le donne in premenopausa (2–7). Inoltre, l'aggiunta di prolattina, insieme ad altri ormoni endogeni, ai modelli di previsione del rischio di cancro al seno in postmenopausa ha portato a un miglioramento delle prestazioni del modello (8, 9).

Diverse linee di evidenza suggeriscono che la prolattina possa avere un ruolo nell'eziologia del cancro ovarico. Innanzitutto, mentre la prolattina viene prodotta principalmente nella ghiandola pituitaria, viene anche sintetizzata nelle ovaie (1). Inoltre, la gravidanza, che ha dimostrato di abbassare i livelli di prolattina (10, 11), è un fattore protettivo consolidato sia per il cancro al seno che per quello ovarico (12, 13). Un precedente studio caso-controllo nidificato ha trovato un'associazione positiva non significativa tra i livelli prediagnostici di prolattina e il rischio di cancro ovarico dopo aggiustamento per più covariate inclusa la parità. Nelle analisi stratificate che confrontavano il quartile più alto con quello più basso, è stato osservato un aumento significativo di 3,1 volte delle probabilità di cancro ovarico tra le donne con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 25 kg/m² (12). Tuttavia, questo studio non aveva una dimensione del campione sufficiente per valutare l'eterogeneità delle associazioni per tipo istologico del tumore, che è stata osservata per la parità e altri fattori di rischio di cancro ovarico accertati (14). Pertanto, abbiamo raggruppato i dati degli studi caso-controllo nidificati all'interno di cinque coorti prospettiche per esaminare l'associazione

dei livelli di prolattina con il rischio di cancro ovarico, in generale e per stato menopausale, BMI, età e istologia del tumore.

Discussione

Questa ampia analisi prospettica di cinque studi caso-controllo nidificati ha osservato una modesta associazione positiva tra i livelli di prolattina di prediagnosi e il rischio di cancro ovarico. Questa associazione positiva era più forte tra le donne in sovrappeso/obese e abbiamo osservato associazioni simili tra le donne in premenopausa e postmenopausa. Ciò è coerente con uno studio condotto da Clendenen e colleghi (12), che ha esaminato la relazione tra livelli prediagnostici di prolattina e rischio di cancro ovarico in uno studio caso-controllo nidificato all'interno di tre coorti prospettiche, due delle quali sono state incluse in questo studio. Tra 230 casi e 432 controlli, c'era un'associazione positiva non significativa tra prolattina e rischio di cancro ovarico, che era statisticamente significativa tra le donne con un BMI ≥ 25 kg/m². Da notare che l'associazione nel nostro studio è rimasta suggestiva, sebbene non statisticamente significativa, se si escludono i casi e i controlli inclusi nello studio di Clendenen e colleghi. Inoltre, tra i pazienti con cancro ovarico, i livelli di prolattina sierica sono elevati rispetto sia ai controlli benigni che agli individui con altri tipi di cancro (ad esempio polmone, seno, pancreas), e l'80% dei tumori ovarici, in tutti gli istotipi, esprime il recettore della prolattina (10). Nel complesso, questi dati supportano un potenziale ruolo della prolattina specifico nello sviluppo dei tumori ovarici, in particolare in donne ad alta adiposità. Diversi meccanismi possono contribuire a questa associazione, tra cui aumento della proliferazione cellulare, angiogenesi, mortalità cellulare e infiammazione, nonché ridotta apoptosi e funzione immunitaria (1, 10, 30-32). Uno studio sperimentale che ha esaminato il gene umano della prolattina, Prl2c2, ha riportato che il gene era significativamente amplificato nel tessuto del cancro ovarico e che la sopravvivenza globale era inferiore nelle pazienti con cancro ovarico con una maggiore espressione dei recettori della prolattina (32). Inoltre, la delezione del recettore della prolattina nelle linee cellulari di cancro ovarico ha portato a una significativa riduzione della proliferazione cellulare. In una linea cellulare epiteliale ovarica normale immortalata, l'esposizione acuta alla prolattina ha portato a un aumento dell'attivazione della via Ras e l'esposizione cronica ha portato a una crescita incontrollata e alla formazione di colonie, nonché ad altri cambiamenti morfologici indicativi di trasformazione (10). Inoltre, le citochine infiammatorie come TNF α e IL1b (33, 34), che possono indurre l'espressione del recettore della prolattina nei fibroblasti (35), sono coinvolte nella carcinogenesi ovarica. Inoltre, la stessa prolattina può aumentare la produzione da parte dei macrofagi di queste citochine in modo autocrino (36).

I nostri risultati suggeriscono inoltre che la prolattina può svolgere un ruolo più importante nello sviluppo del cancro ovarico tra le donne con elevata adiposità. La produzione di prolattina può avvenire nel tessuto adiposo (37) e può agire come adipochina attraverso la soppressione dell'adiponectina e le alterazioni della leptina. Nello specifico, la prolattina sembra aumentare la lipoproteinlipasi (LPL) nelle ghiandole mammarie dei topi (38); LPL è responsabile dell'idrolisi dei triacilgliceroli (TAG) negli acidi grassi componenti.

Tuttavia, non è chiaro se la prolattina abbia un impatto sulla lipolisi o sulla lipogenesi nel tessuto adiposo, con risultati contrastanti negli studi sperimentali (39). È interessante notare che sia la prolattina che i TAG sono stati associati a una diminuzione del rischio di diabete di tipo II (15, 40) ma, al contrario, sono associati a un aumento del rischio di cancro ovarico (41), suggerendo una complessa interazione tra fattori endogeni che sembrano proteggere dal diabete ma aumentare il rischio di cancro ovarico. In particolare, TAG alti sono stati trovati in linee cellulari di cancro ovarico epiteliale altamente aggressive, con livelli in aumento sotto lo stress da distacco indotto (42), coerente con i risultati precedenti secondo cui TAG alti erano specificamente associati a tumori ovarici rapidamente fatali (cioè, morte entro tre anni di diagnosi; rif. 41). La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sulle vie metaboliche della prolattina nel metabolismo, in particolare per quanto riguarda i TAG, in relazione alla carcinogenesi ovarica.

Questo studio ha diversi limiti. Primo, avevamo solo dati sullo stato menopausale auto-riferito piuttosto che una misura biologica dello stato menopausale. Di conseguenza, i dati sullo stato della

menopausa mancavano per 90 casi e 106 controlli e i nostri risultati differivano notevolmente all'interno di questo gruppo, mostrando un'associazione inversa inaspettatamente forte. Ciò può essere dovuto al confondimento residuo dovuto all'uso di terapia ormonale postmenopausa poiché casi e controlli con stato menopausale sconosciuto non sono stati abbinati su questo fattore in NHS, NHSII o WHS. Inoltre, l'isterectomia era più comune (e più probabile che mancasse) tra i controlli rispetto ai casi con stato menopausale sconosciuto. Data l'elevata prevalenza di ovariectomia bilaterale elettiva negli Stati Uniti (39% delle donne sottoposte a isterectomia per condizioni benigne dal 1998 al 2006; rif. 43), è possibile che alcuni controlli in questo gruppo non fossero a rischio di cancro ovarico al momento della diagnosi del caso (cioè, non ha riportato la concomitante ovariectomia). In secondo luogo, l'ICC (coefficiente di correlazione intraclasse) per le misurazioni della prolattina è modesto ($\approx 0,5$), il che attenuerà l'associazione osservata con il rischio di cancro ovarico. Inoltre, i tipi di campioni di sangue variavano per coorte e sono stati utilizzati due diversi dosaggi, questa ulteriore variabilità potrebbe anche aver attenuato le stime del rischio. Tuttavia, non vi era alcuna eterogeneità significativa per coorte o quando si utilizzavano punti di cut-off quartili specifici dello studio, suggerendo che gli approcci analitici per affrontare la variazione da lotto a lotto (27) riducevano l'impatto dell'uso di saggi diversi sulle stime di rischio aggregate. Il nostro studio ha anche una serie di importanti punti di forza. In particolare, l'unione dei dati di cinque studi caso-controllo nidificati ha fornito una dimensione del campione sufficiente per esaminare la potenziale eterogeneità nelle associazioni dei livelli di prolattina pre-diagnostica con il rischio di cancro ovarico per isotipo e per diverse caratteristiche dei partecipanti. In sintesi, abbiamo osservato una modesta tendenza all'aumento del rischio di cancro ovarico con livelli di prolattina più elevati, che era più forte tra le donne con un BMI più elevato. Questo, insieme a precedenti studi epidemiologici e sperimentali, suggerisce che la prolattina possa svolgere un ruolo nella carcinogenesi ovarica, con possibili legami meccanicistici legati all'obesità. La ricerca futura dovrebbe valutare la relazione della prolattina con il rischio di cancro ovarico in popolazioni più ampie con stato menopausale noto e valutare l'interazione biologica tra prolattina e TAG nella carcinogenesi ovarica.