



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 06/2016



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Prof. Balduzzi Renato	Dr.ssa Baraldi Giovanna
Prof. Bellomo Giorgio	Dr. Bertetto Oscar
Dr. Cappelletti Mauro	Dr. Casagrande Ivo
Dr. Coccia Mario	Dr.ssa Corbascio Caterina
Dr.ssa Cosimi Maria Flavia	Dr.ssa Costanzo Paola
Dr.ssa Degiovanni Daniela	Dr. D'Incalci Maurizio
Dr.ssa Falavigna Greta	Dr. Ferretti Gabriele
Dr.ssa Franzone Paola	Dr.ssa Gambarini Lorella
Dr. Gazzolo Diego	Dr. Guaschino Roberto
Dr. Ladetto Marco	Dr. Lera Riccardo
Dr. Levis Alessandro	Dr. Musante Francesco
Dr. Numico Gianmauro	Dr. Petrozzino Salvatore
Dr. Spinoglio Giuseppe	

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr.ssa Federica Grosso
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer*

review). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: L'adenocarcinoma prostatico: un nuovo approccio diagnostico integrato finalizzato alla scelta terapeutica.

Autore: Delle Fave, A.;¹ Erra, S.²

Tipo: Tesi di Laurea

Keywords: Adenocarcinoma prostatico

¹ Studente neolaureato
UPO Dipartimento di Scienze ed innovazione tecnologica

² Dirigente medico SOC Anatomia Patologica
ASL AL
P.O. Casale Monferrato



ABSTRACT

Il cancro della prostata è diverso nella presentazione clinica , nella crescita , nei “modelli” e nella sopravvivenza rispetto a molti altri tumori. Pertanto , la valutazione dell’aggressività di un tumore è sempre cruciale per il processo clinico decisionale. Qui si discute il ruolo potenziale di ERG e CD117 come fattori prognostici e bersagli molecolari su agobiopsie con diagnosi di adenocarcinoma acinare prostatico .

Prostate cancer is different in clinical presentation , histopathological tumor growth, patterns and survival than others cancer. Therefore, individual assessment of a tumor’s aggressive potential is crucial for clinical decision-making in men with prostate cancer. Here we discuss the potential role of ERG and CD117 as a prognostic factors and molecular targets in needle biopsy on prostate cancer.



Introduzione

La prostata è costituita da un tessuto parenchimoso, la cui parte epiteliale è di tipo ghiandolare ed composto principalmente da 3 tipologie cellulari: cellule secretorie, cellule basali e cellule neuroendocrine (1,2). Le cellule secretorie hanno una forma che può variare dal cuboidale al colonnare, presentano un citoplasma molto chiaro, dei nuclei pseudo stratificati rossastri e la loro funzione principale è quella di produrre PSA (antigene prostata specifico: enzima che mantiene fluido il seme dopo l'eiaculazione) e PAP (fosfatasi acida prostatica: enzima capace di idrolizzare gli esteri monofosforici a pH acido). Attorno a queste cellule, troviamo un singolo strato di cellule basali. Le cellule basali possiedono un' alta attività proliferativa con lo scopo di agire come cellule staminali e rimpiazzare le eventuali cellule secretorie danneggiate. Le cellule neuroendocrine sono le meno numerose all'interno dell'epitelio prostatico e sono anche scarsamente identificabili istologicamente. La loro funzione, anche se non è ancora stata ben precisata, si pensa possa essere quella di regolare la crescita e lo sviluppo delle altre cellule attraverso segnali molecolari endocrini o paracrini.

Con un incidenza mondiale di 35 uomini ogni 100'000 abitanti e una mortalità di 4 per 100'000, il carcinoma della prostata è il quarto tumore più frequente al mondo e il secondo in assoluto negli uomini, dopo il carcinoma del polmone (3). Tuttavia ad un' elevata incidenza non corrisponde un' altrettanto elevata mortalità. Questa discordanza è spiegata dal fatto che il rapido incremento del tasso di incidenza del carcinoma prostatico è correlato all'attività di diagnosi precoce basata sul test per la ricerca dell'antigene prostatico (PSA).

Infatti, la maggiore diffusione di questo screening sierologico nei Paesi più sviluppati ha consentito di individuare con maggiore frequenza forme clinicamente silenti o comunque non aggressive, producendo quindi un aumento nel numero delle diagnosi in fase precoce .

Le neoplasie maligne vengono classificate e stadiate per determinare il tipo di terapia oncologica da utilizzare. Il grading istopatologico dell'adenocarcinoma acinare della prostata tuttora in uso è il Gleason combinato. Il Gleason score valuta l'architettura microscopica principale (o predominante) e secondaria del carcinoma della prostata assegnando un punteggio da 1 a 5, indicando con 1 l'aspetto più differenziato (meno grave) e con 5 quello meno differenziato; la loro somma costituisce il Gleason score del tumore. Più alto è lo score di Gleason, peggiore è la prognosi e maggiore il rischio di un comportamento biologico più aggressivo della neoplasia.

L'obiettivo del seguente lavoro è stato individuare possibili fattori prognostici tissutali dell'adenocarcinoma prostatico su una casistica selezionata, oltre il Gleason score ed indipendentemente da quest'ultimo. A tale scopo, sono stati testati l'espressione dell'oncogene ERG e del recettore tirosin chinasi CD117 su tessuto neoplastico tramite metodica di immunohistochimica.

Materiali e metodi

Nel presente lavoro sono stati presi in considerazione 28 casi relativi ad adenocarcinoma acinare prostatico di pazienti con età compresa tra 55 e 86 anni, pervenuti e refertati istologicamente presso la SOC di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Casale Monferrato tra dicembre 2015 e marzo 2016. I casi (25 agobiopsie e 3 campioni operatori di prostatectomia) sono stati indagati immunohistochimicamente per valutare l'espressione di ERG e CD117.

ERG è un oncogene, la cui mutazione sembra essere correlata alla cancerogenesi prostatica. Codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare. Sembra essere, inoltre, coinvolto nei processi di angiogenesi, infatti risulta costitutivamente espresso nell'endotelio dei vasi.

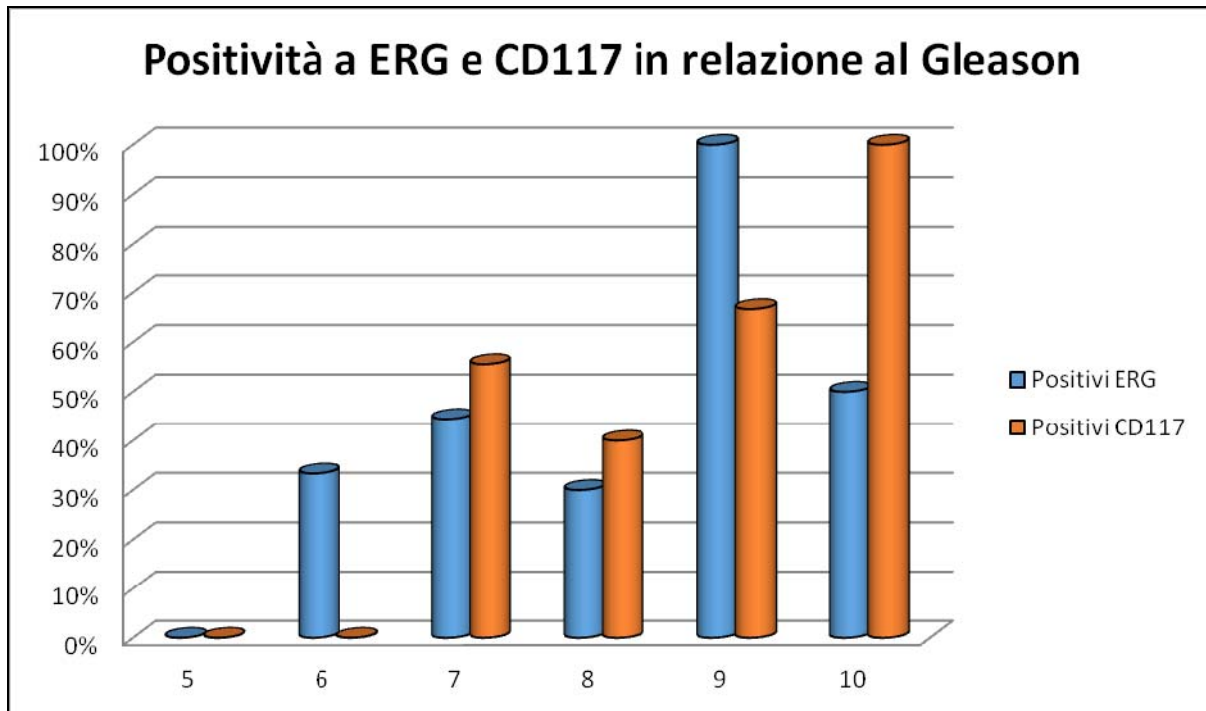
CD117 o C-KIT è una proteina recettoriale transmembrana con attività tirosin chinasi e come molti altri recettori della sua "categoria" controlla proliferazione, migrazione, angiogenesi e morte cellulare. C-KIT è normalmente espresso in un'ampia varietà cellulare, tra cui le cellule staminali ematopoietiche e ha come ligando fisiologico lo stem cell factor (SCF).

I due anticorpi monoclonali commercializzati da Ventana (ERG EPR3864 e anti-CD117) sono stati testati su tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina con immunocoloratore automatico BenchMark ULTRA ed utilizzo di kit di rivelazione OptiView.

Risultati

La casistica indagata ha evidenziato positività per ERG e CD117 prevalentemente nei tumori con Gleason score più elevato, considerati più aggressivi (Figura 1).

Figura 1



Al fine di poter considerare le due proteine in esame come fattori prognostici attendibili, ci saremmo attesi un costante aumento di campioni positivi con l'aumentare dello score di Gleason delle neoplasie. Questo risultato è stato solo parzialmente ottenuto in quanto è stato riscontrato un minor numero di casi positivi per ERG e CD117 nei pazienti con una diagnosi di adenocarcinoma con Gleason score 8 (Figura1).

Discussione

Alla luce dei risultati ottenuti, nonostante l'anomalia degli adenocarcinomi con Gleason score 8, è possibile affermare che ERG e CD117 rappresentano fattori prognostici tissutali attendibili. L' utilizzo della determinazione di ERG e CD117 con metodica di immunohistochimica su tessuto neoplastico nella diagnostica di routine potrebbe rappresentare un valido strumento predittivo del decorso clinico delle neoplasie prostatiche. A parità di Gleason score, infatti, tumori con espressione di ERG e/o CD117 potrebbero avere un comportamento biologico più aggressivo e dovrebbero, quindi, giovare di terapie più interventistiche. Di contro, neoplasie con Gleason score medio-alto ma che non esprimono ERG e CD117 dovrebbero avere una progressione più lenta ed indolente, per cui si



potrebbero giovare della sorveglianza attiva o di terapie non chirurgiche. La particolarità dell'assetto recettoriale delle neoplasie con Gleason score 8 potrebbe essere legata ai processi di cancerogenesi, ancora in gran parte non dimostrati nel tumore prostatico, che potrebbe coinvolgere segnali intracellulari esclusivi nei tumori con un particolare pattern architetturale, come talora si verifica nei casi corrispondenti al Gleason score 8.

Nonostante lo sviluppo esponenziale di terapie "targeted" in oncologia, la terapia dell'adenocarcinoma prostatico si avvale ancora in larga scala del presidio chirurgico radicale, nonostante i non trascurabili effetti collaterali come l'impotenza e l'incontinenza (4). Proprio per l'impatto estremamente negativo di tali effetti collaterali insiti nella chirurgia radicale e demolitivi sulla prostata, l'attenzione verso l'individuazione di un possibile bersaglio terapeutico dell'adenocarcinoma acinare prostatico sta diventando prioritaria a livello mondiale. Per tale motivo, da un lato sono state potenziate le ricerche di laboratorio sui meccanismi della cancerogenesi prostatica, dall'altro sono stati promossi progetti "pilota" per un trattamento "conservativo" del paziente con carcinoma prostatico. Uno di questi progetti pilota è lo studio START, adottato in Italia dalle regioni Piemonte e Valle D'Aosta nella seconda metà del 2015.

Lo studio START (Sorveglianza attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio) è un progetto promosso dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta atto a valutare efficacia e sicurezza delle cure nonché la qualità di vita dei pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore prostatico (5). Molti dei tumori alla prostata sono oggi diagnosticati in uno stadio localizzato e a basso rischio. Per questi tumori sono possibili diverse modalità di trattamento che comprendono, oltre ai tradizionali interventi chirurgici e di radioterapia (esterna o intraprostatica), anche la cosiddetta sorveglianza attiva (SA), che offre la possibilità di ritardare, o evitare del tutto un trattamento invasivo. START consiste esclusivamente nella raccolta di informazioni relative allo stato di salute dei pazienti nel corso del tempo. Vengono acquisite, in particolare, informazioni sulla qualità di vita dei pazienti, attraverso semplici questionari da compilare all'inizio del trattamento e poi periodicamente (ogni 6 mesi circa), in occasione delle abituali visite di controllo (follow-up). Lo studio pilota START avrà un grande valore per la collettività e per tutti i pazienti con tumore della prostata localizzato a basso rischio di progressione perché potrà fornire informazioni utili al miglioramento della qualità delle cure e dell'assistenza e consentire in futuro scelte più consapevoli tra le diverse modalità di trattamento.



Conclusioni

L'attuale lavoro è finalizzato ad individuare su tessuto neoplastico la presenza di proteine la cui espressione potrebbe essere correlata alla cancerogenesi prostatica e/o rappresentare un fattore prognostico relativamente al comportamento biologico di ogni singolo caso. Ci si è proposto, inoltre, di valutare l'importanza dell'espressione di tali proteine in ogni singolo tumore anche e soprattutto nelle lesioni di basso grado, potenzialmente arruolabili nel progetto di sorveglianza attiva precedentemente considerato.

Se ulteriori studi dovessero consolidare l'ipotesi del presente lavoro, l'espressione di ERG e CD117 nel tessuto neoplastico da adenocarcinoma acinare prostatico potrebbero rappresentare utili strumenti finalizzati alla scelta terapeutica più corretta, soprattutto nell'ottica di selezionare i pazienti non candidabili a terapie "conservative". Tali molecole potrebbero, inoltre, rappresentare possibili bersagli molecolari in neoplasie aggressive o in fase metastatica.

Ringraziamenti

Si ringrazia lo staff dei tecnici di laboratorio dell'anatomia patologica di Casale Monferrato, in particolare il Sig Modena Silvio come coordinatore tecnico e la Sig. Mazzoni Eleonora per l'effettuazione delle indagini di immunoistochimica sulla casistica indagata.



Bibliografia

- 1 Bostwick D.G., Dundore P.A., 1997: Biopsy Pathology of the Prostate. Chapman & Hall Medical. 1: 1-8; 8: 141-145.
- 2 Shah R.B., Zhou M., 2012: Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide. Springer. 1:1-8.
- 3 Cascinu S., Gori S., Altavilla G., Ascierto P., Nernardo G., Bracarda G., Crocetti E., Busco S., Buzzoni C., Falcini F., Ferretti S., Serranio D., 2014: I Numeri del Cancro in Italia 2014. Intermedia. 6: 84-86
- 4 Mikuz G., 2007: Clinical Pathology of Urological Tumours. Informa Healthcare. Pg. 106-108.
- 5 <https://start.epiclin.it/home> Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta
- 6 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx World Health Organization.
- 7 http://www.siu.it/wiki_contents/display/9
- 8 <http://www.airc.it/tumori/tumore-alla-prostata.asp>