



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

# **Working Paper of Public Health**

## **Nr. 12/2013**



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:

Dr. Nicola Giorgione (Presidente)

Dr. Luciano Bernini (Vice-Presidente)

Dr. Francesco Arena

Dr. Massimo Desperati

Dr. Carlo Arfini

Dr. Ivo Casagrande

Dr. Gabriele Ferretti

Dr.ssa Lorella Gambarini

Dr. Francesco Musante

Dr. Claudio Pesce

Dr. Fernando Pesce

Dr. Salvatore Petrozzino

Dr. Giuseppe Spinoglio

#### Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi

Dr. Ennio Piantato

#### Responsabile:

Dr. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: [amaconi@ospedale.al.it](mailto:amaconi@ospedale.al.it)

#### Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.

telefono: +39.0131.206819

email: [rippoliti@ospedale.al.it](mailto: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](mailto: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](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:* Adenocarcinoma acinare prostatico: valutazione dell'espressione di IGFR come possibile bersaglio per terapie molecolari mirate.

*Autori:* Sanzone A.; Erra S.;<sup>1</sup>

*Tipo:* Articolo Originale

*Keywords:* IGFR, target therapy, adenocarcinoma acinare

#### *Abstract*

Il notevole aumento dell'incidenza dell'adenocarcinoma acinare della prostata degli ultimi anni ha reso necessaria la ricerca di una terapia alternativa all'intervento chirurgico. Visto il ruolo fondamentale svolto dall'IGF-1R nel processo di trasformazione e progressione neoplastica, l'inibizione della sua cascata di trasduzione del segnale rappresenta un buon approccio terapeutico per lo sviluppo di terapie bersaglio specifiche. In questo studio è stata, quindi, valutata in immunistochemica l'espressione di IGF-1R su tessuto neoplastico già diagnosticato su 90 casi selezionati, al fine di correlare la positività di IGF-1R al grading score delle neoplasie ed all'età dei pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata. Dai risultati ottenuti, si evince che non può essere individuata una categoria di pazienti che – a priori – può giovare della target therapy con anti IGF-1R. È, infatti, indispensabile testare ogni singolo caso attraverso indagini di immunistochemica o di biologia molecolare per disegnare un profilo genetico del singolo tumore, al fine di individuare con attendibilità il bersaglio molecolare sensibile ad una terapia mirata, come può diventare – nell'immediato futuro – l'Insulin like Growth Factor Receptor.

---

<sup>1</sup> S.O.C. Anatomia Patologica  
A.S.L. AL, Casale Monferrato (AL)  
E-mail: [serra@aslal.it](mailto:serra@aslal.it)  
E-mail: [anna.sanzone@libero.it](mailto:anna.sanzone@libero.it)



### *Introduzione*

L'incidenza dell'adenocarcinoma acinare della prostata è notevolmente aumentato negli ultimi anni tanto da collocarlo al primo posto tra le neoplasie che colpiscono il sesso maschile (dopo polmone e colon) (Jemal A et al, 2005). Tale neoplasia è tipica dell'età avanzata, ma calcoli statistici proiettivi stimano che un uomo su quattro dopo i 50 anni sia già affetto da tale patologia. Questo costituisce una valida motivazione per la ricerca di terapie alternative all'intervento chirurgico che può provocare danni permanenti ed invalidanti. Per questi motivi si sta cercando di individuare una terapia molecolare "bersaglio" e recenti studi hanno individuato come possibile target terapeutico l'IGFR (*Insulin like Growth Factor Receptor*). Il grande ruolo di IGF-1R nello sviluppo e nella progressione neoplastica, dalla trasformazione alla crescita tumorale fino all'insorgenza di metastasi, è dettato dalla grande varietà di processi biologici attivati dal legame di IGF-1 al suo recettore e dalla sua espressione ubiquitaria (Liu, Baker et al., 1993; Baker, Liu et al., 1993). Sulla base delle considerazioni relative alle vie intracellulari di cancerogenesi mediate dall'attivazione di IGF – 1R, si è voluta testare in immunistochemica la sua espressione su tessuto neoplastico già diagnosticato su sezioni istologiche di routine, al fine di correlare la positività di IGF – 1R al grading score delle neoplasie ed all'età dei pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata.

### *Materiali e metodi*

Nel presente studio sono stati presi in esame 90 campioni provenienti da prostatectomie radicali (52) e da agobiopsie (38) pervenuti presso la SOC di Anatomia Patologica di Casale Monferrato da Gennaio 2009 a Gennaio 2013. I pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata avevano un'età compresa tra i 50 ed i 90 anni. Di ogni caso, è stata selezionata la sezione impiegata per testare immunistochemicamente l'espressione di IGF-1R e di GLUT1. La metodica di immunistochemica è stata applicata su un immunocoloratore automatico (Bond-max Leica microsystem) che esegue il processo del ripristino antigenico alla contro colorazione

L'anticorpo utilizzato per valutare l'espressione di IGF-1R è l'anticorpo IGF-1r ( $\alpha$ -Subunit) Ab-1 (Clone 24-31), un anticorpo monoclonale di topo; il clone designato è il 24-31 che riconosce e si lega all'aminoacido 283-440 (esone 4-6). La localizzazione è a livello di membrana.



L'anticorpo utilizzato per la valutazione di GLUT1 è, invece, un anticorpo policlonale di coniglio che riconosce e si lega al C-terminale. La localizzazione è a livello di membrana e localmente a livello del citoplasma.

### *Risultati*

Per ogni caso esaminato sono stati valutati il grading della neoplasia secondo Gleason combinato, l'espressione di IGF-1R e la presenza/assenza dell'espressione di GLUT1.

Per esprimere l'espressione di IGF-1R è stato utilizzato uno score di immunopositività, mutuato da uno score simile precedentemente utilizzato nello studio 'Insulin Receptor Expression by Humane Prostate Cancers' di Michael E. Cox et al. Tale score prevede l'utilizzo di una scala costituita da 4 punti:

- 0: assenza di colorazione di membrana
- 1: colorazione debole o moderata in meno del 25% delle cellule neoplastiche
- 2: colorazione di intensità lieve o moderata in più del 25% delle cellule neoplastiche
- 3: colorazione intensa o estesa in più del 25% delle cellule neoplastiche

Per quanto riguarda la positività per GLUT1, è stato utilizzato un sistema dicotomico (presenza o assenza di immunopositività). Il 98% dei campioni testati nel presente studio sono risultati positivi al GLUT1, che quindi risulta essere espresso in quasi tutti i casi di adenocarcinoma acinare prostatico (Smith T.A., 1999; Medina R.A. e Owen G.I., 2002).

La relazione tra Gleason score combinato ed espressione di IGF-1R è sintetizzata nel grafico di seguito riportato.

Dai risultati ottenuti si evince che nel 28% dei casi i pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata presentano un Gleason combinato pari a 5, nel 23% un grading di Gleason pari a 7, nel 18% un Gleason combinato pari a 6, nel 16% un Gleason combinato pari a 8, nel 7% un Gleason pari a 9 mentre solo nel 4% dei casi presentano un grading di Gleason pari a 4 e in un altro 4% pari a 3. Nei pazienti con Gleason combinato 3 (neoplasia di basso grado) si può notare come il 100% dei casi non esprima IGF-1R in membrana, così come nel 75% delle neoplasie Gleason 4, che presentano uno score di IGF-1R solo nel 25% dei casi. Risultati più o meno sovrapponibili si osservano nella distribuzione nello score di positività di IGF-1R sugli altri grading tumorali. Da ciò si evince che l'espressione di IGF-1R

non sembra essere correlata al grading della neoplasia, dato equivalente sia per stime effettuate su campioni biotipici che su pezzi operatori.

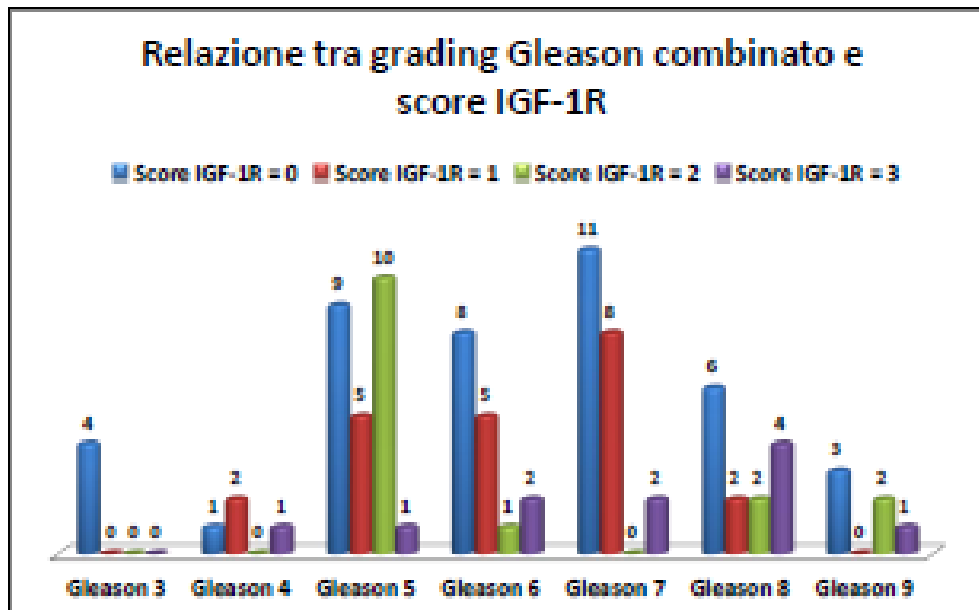


Grafico 1. Relazione tra il grading di Gleason combinato e lo score di IGF-1R

La casistica è stata analizzata anche in base all'età, e dal grafico ottenuto (grafico 2) si evince che l'età di maggiore incidenza dell'adenocarcinoma acinare della prostata è quella compresa tra i 60 e gli 80 anni.

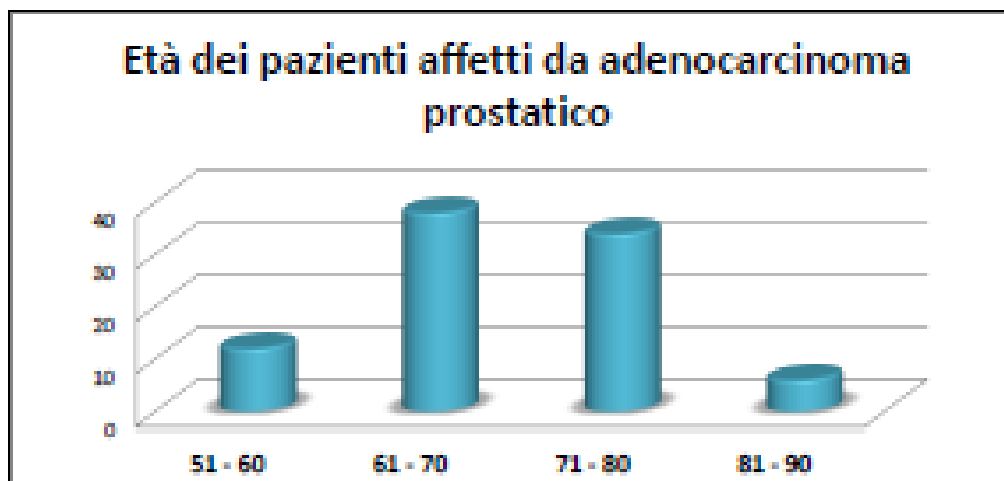


Grafico 2. Età dei pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata

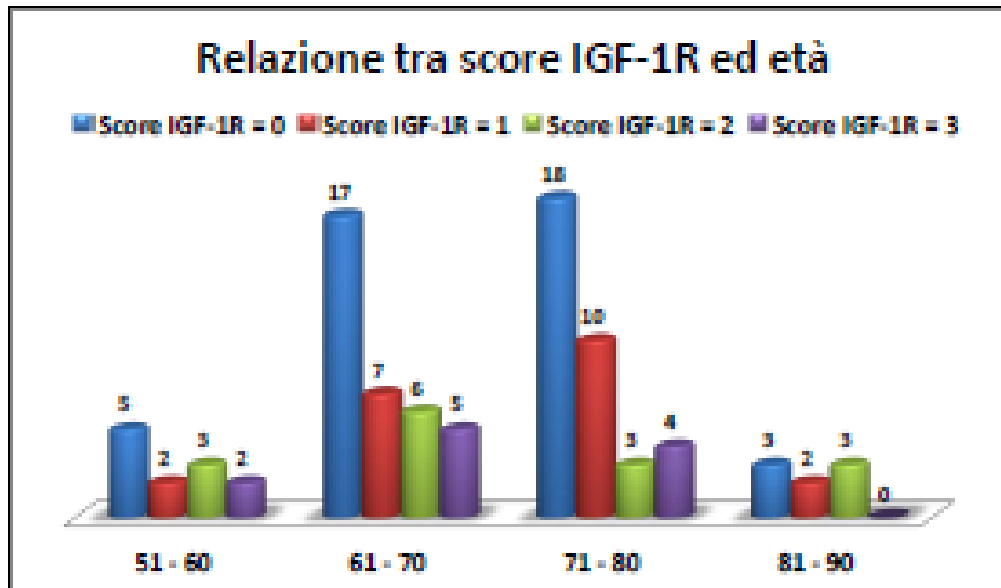


Grafico 3. Relazione tra lo score di IGF-1R e l'età dei pazienti

Analizzando il grafico 3, è possibile osservare che nei pazienti con un'età compresa tra i 51 e i 60 anni la positività dell'IGF-1R si riscontra nel 42% dei casi, tra i 61 e i 70 anni nel 31%, tra i 71 e gli 80 anni nel 20% e in quelli con un'età compresa tra gli 81 e i 90 anni nel 37%. Per ogni intervallo di età si è, quindi, riscontrata una bassa positività dello score suggerendo che l'espressione di IGF-1R sembra non essere correlata con l'età dei pazienti.

Per supportare i dati ottenuti in questo studio si è effettuato il test di significatività statistica del chi-quadro. L'esito di questo test è risultato essere in linea con i dati ottenuti confermando che effettivamente non esiste né un'ipotesi di dipendenza tra il grading di Gleason e lo score IGF – 1R né tra quest'ultimo e l'età dei pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata.

#### *Discussione*

L'obiettivo di questo studio è stato quello di testare l'IGF-1R come possibile bersaglio molecolare per una terapia mirata nell'adenocarcinoma acinare della prostata. L'approccio alla farmacologia antineoplastica è radicalmente cambiato, passando da una farmacologia basata sulla malattia ad una terapia trasversale basata sul difetto molecolare, la target therapy (o farmaci a bersaglio molecolare).

Le targeted therapies interferiscono con la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali in modi diversi e in punti diversi durante il decorso della malattia. L'esigenza di investire su terapie molecolari bersaglio è emersa soprattutto per i tumori diffusi su larga scala, come il



carcinoma della prostata, quello duttale della mammella, le neoplasie polmonari ed intestinali. In tutti questi casi l'intervento chirurgico determina una morbosità elevata e spesso non è sufficiente ad eradicare la neoplasia. È, quindi, quasi sempre indispensabile il ricorso a forme di polichemioterapia adiuvante, caratterizzata da molteplici effetti collaterali negativi ed indesiderati. La terapia molecolare bersaglio ha il vantaggio di basarsi su un meccanismo d'azione mirato a colpire le cellule neoplastiche che presentano quel determinato prodotto genico mutato e determinante per la progressione della cancerogenesi. L'utilizzo di terapie molecolari permette, quindi, di colpire solo le cellule tumorali limitando gli effetti collaterali, con un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da tumore.

Dai dati ottenuti in questo studio si osserva che l'incidenza dell'adenocarcinoma acinare della prostata è maggiore nell'età compresa tra i 61 e gli 80 anni, mentre trascurabile nei casi riscontrati al di sopra degli 80 anni. Un dato che fa particolarmente riflettere è la relativa incidenza riscontrata nei pazienti con un'età compresa tra i 51 e i 60 anni.

Nel presente studio l'IGF-1R è risultato overespresso nel 53% dei casi di adenocarcinoma acinare della prostata, con score 1 nel 46% dei casi, uno score IGF-1R pari a 2 nel 31% dei casi e uno score IGF-1R pari a 3 nel rimanente 23% dei pazienti.

Tumori scarsamente differenziati, quindi con un Gleason combinato alto, avrebbero dovuto presentare uno score IGF-1R basso o nullo, mentre tumori ben differenziati, quindi con un Gleason combinato basso, avrebbero dovuto presentare uno score IGF-1R alto. Il risultato atteso si è parzialmente riscontrato nella casistica esaminata suggerendo che l'IGF-1R potrebbe essere utilizzato come possibile bersaglio terapeutico molecolare in casi selezionati di adenocarcinoma acinare della prostata con espressione di IGF-1R, soprattutto nelle neoplasie ben differenziate.

L'importanza di individuare terapie bersaglio molecolari, come l'IGF-1R, risulta determinante prevalentemente in casi in cui l'intervento chirurgico risulta avere un maggiore rischio di mortalità, ad esempio in soggetti con età avanzata o con condizioni cardio-respiratorie compromesse. In questi pazienti in cui, in seguito a biopsia, si riscontra una positività di espressione dell'IGF-1R (score 2 o 3) potrebbe essere efficace una terapia anti IGF-1R, limitando l'uso delle attuali terapie utilizzate che spesso presentano effetti collaterali piuttosto gravi, con un notevole peggioramento della qualità della vita dei pazienti.

La possibilità di sostituire l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale con terapie mediche con un'efficacia sovrapponibile, come potrebbe essere la terapia molecolare con anti





IGF-1R, potrebbe rivelarsi una soluzione terapeutica alternativa nei soggetti con tumori ben differenziati e magari nel decennio compreso tra i 70 e gli 80 anni quando la morbosità dell'intervento chirurgico potrebbe essere meno tollerabile.

In conclusione, visto il ruolo fondamentale svolto da IGF-1R nel processo di trasformazione e di progressione neoplastica, l'inibizione della sua cascata di trasduzione del segnale rappresenta un buon approccio terapeutico per lo sviluppo di terapie bersaglio specifiche. È anche vero che l'indipendenza tra il grading di Gleason e lo score di IGF-1R e tra quest'ultimo e l'età dei pazienti affetti da adenocarcinoma acinare della prostata suggerisce che non può essere individuata una categoria di pazienti che – a priori – può giovare della target therapy con anti IGF-1R. È, infatti, indispensabile testare ogni singolo caso attraverso indagini di immunohistochimica o di biologia molecolare per disegnare un profilo genetico del singolo tumore, al fine di individuare con attendibilità il bersaglio molecolare sensibile ad una terapia mirata, come può diventare – nell'immediato futuro – l'Insulin like Growth Factor Receptor.



## *Bibliografia*

1. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75:73-82
2. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
3. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor-I (IGF-1) and type-1 IGF receptor (IGF1R). *Cell* 1993; 75:59-72
4. Medina R.A., Owen G.I. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res* 2002; 35(1): 9-26
5. Michael E.Cox, Martin E. Gleave et al. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *The Prostate* 2009; 69: 33-40
6. Smith T.A. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue. *Br J Sci* 1999; 56(4): 285-292