

RUOLO DELL'EGF4 NELLA DIAGNOSI ENDOSCOPICA DEL CARCINOMA VESCICALE

Referente: Emanuela Altobelli, specializzanda in Urologia, IV AA

Supervisore: Joseph Liao, Professore Associato di Urologia, Stanford University School of Medicine, Primario del reparto di Urologia del VA Palo Alto Health Care System

Sede: Stanford Hospital and Clinics, VA Palo Alto Health Care System Home, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA

Inizio progetto: Febbraio 2015

Descrizione del progetto: Il carcinoma della vescica rappresenta la neoplasia più comune nel tratto urinario e la sesta neoplasia più frequente negli Stati Uniti. Mentre per il carcinoma muscolo infiltrante il trattamento primario è la cistectomia radicale, per il carcinoma non muscolo invasivo il trattamento principale è di tipo endoscopico. Circa il 75% dei pazienti affetti da carcinoma vescicale si presenta alla diagnosi con una malattia non muscolo invasiva che si associa ad un alto tasso di recidiva (50%~90%) e di progressione (15%). I pazienti affetti da neoplasia non muscolo invasiva richiedono uno stretto follow-up endoscopico a lungo termine contribuendo a rendere il carcinoma vescicale la neoplasia a più alto impatto economico dalla diagnosi alla morte. Una componente critica nella valutazione del tumore della vescica è la qualità dell'endoscopia e la conseguente resezione endoscopica del tumore. L'attuale standard diagnostico è la cistoscopia a luce bianca che si caratterizza per alcuni limiti di risoluzione, particolarmente evidenti nell'individuazione del carcinoma in situ (CIS), carcinoma piatto di alto grado associato che determina una maggiore aggressività della malattia. Il CIS risulta difficile da distinguere rispetto alla circostante mucosa sana ed ad altre lesioni infiammatorie benigne. Un'imprecisa individuazione e localizzazione della lesione possono impedire la resezione completa della malattia, contribuendo alla recidiva ed alla progressione. Per far fronte ai limiti della cistoscopia standard, sono state introdotte nuove tecniche di imaging a fluorescenza (Fig.1). La Photodynamic diagnosis (PDD) basata sull'istillazione di hexaminolevulinate (HAL), un analogo porfirinico fotoattivo che si accumula preferenzialmente sul tessuto neoplastico. Con un filtro di luce blu (375 to 440 nm), le cellule neoplastiche emettono una fluorescenza rossa (Fig. 1A), facilitando l'individuazione del tumore. Nonostante sia stato dimostrato che il PDD abbia una maggiore risoluzione rispetto alla cistoscopia standard, si caratterizza comunque per un elevato tasso di falsi positivi che raggiunge il 30% in particolare nei pazienti sottoposti ad istillazioni immunoterapiche con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG). La Confocal laser endomicroscopy (CLE) consente una microscopia confocale in vivo delle lesioni sospette che fornisce in tempo reale immagini di alta risoluzione (2-5 μm) della microarchitettura del tessuto e della morfologia tissutale attraverso l'uso di una sonda laser di 488 nm (Fig. 1B). Nonostante altamente promettente, l'interpretazione in tempo reale delle immagini fornite dalla CLE risulta ardua. Con la realizzazione di un agente a fluorescenza con target molecolare selettivo per la neoplasia, la combinazione delle differenti tecnologie potrebbe fornire un approccio rivoluzionario nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma vescicale.

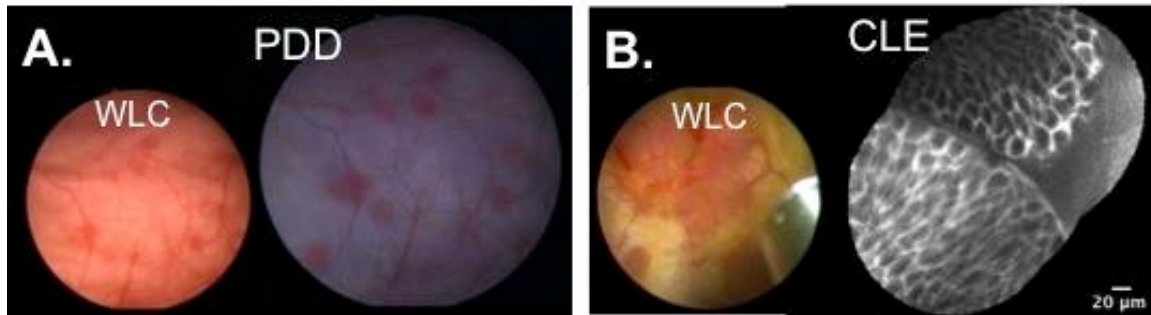


Figura 1. Nuove tecniche di imaging a fluorescenza per il carcinoma vescicale. A. Cistoscopia standard (white light cystoscopy - WLC) e photodynamic diagnosis (PDD) di un paziente affetto da carcinoma vescicale multifocale. B. Confocal laser endomicroscopy (CLE) di un carcinoma vescicale di basso grado.

L'Epidermal growth factor receptor (EGFR), tirosin chinasi, membro della famiglia di recettori ErbB tipo-1, è un target promettente per l'imaging oncologico. L'espressione dei recettori della famiglia ErbB è associata alla differenziazione uroteliale. L'EGFR è normalmente espresso sullo strato basale dell'urotelio sano ed è iperespresso nello strato superficiale del carcinoma vescicale. La minima espressione di EGFR nello strato superficiale della mucosa sana e la massiva distribuzione della mucosa neoplastica, rendono l'EGFR un target molecolare interessante per l'imaging endoscopico del carcinoma vescicale. Il Liao Laboratory della Stanford University ha sviluppato un protocollo di imaging molecolare endoscopico ex vivo che prevede l'utilizzo di pezzi operatori di vesciche fresche intatte, provenienti da interventi di cistectomia radicale, a cui viene istillata la soluzione contenente l'agente per l'imaging. Lo scopo dello progetto è di studiare e validare il ruolo dell'EGFR come target per l'imaging molecolare del carcinoma vescicale attraverso l'imaging molecolare ex vivo in vesciche provenienti da pezzi operatori di cistectomie radicali al fine di migliorare la diagnosi ed il trattamento del carcinoma della vescica.

Materiali e Metodi: Con l'approvazione dell'institutional review board (IRB), si arruolano per lo studio I pazienti candidati a cistectomia radicale, con particolare interesse per i pazienti con storia di CIS o di istillazioni con BCG. Il peptide EGF4, sintetizzato chimicamente e marcato a fluorescenza, viene istillato attraverso un catetere transuretrale nelle vesciche intatte, immediatamente dopo l'intervento di cistectomia radicale, ed incubato per 30 minuti a 37°C. Dopo aver drenato la soluzione in eccesso, viene eseguita una cistoscopia sia standard che a fluorescenza con mapping vescicale (Fig. 2). L'intensità fluorescente delle immagini confocali verrà confrontata tra le aree sane e neoplastiche. Assumendo un' α di 0.25 (97.5% confidenza) ed un β di 0.1 (90% potenza), riteniamo siano necessarie circa 10 vesciche.

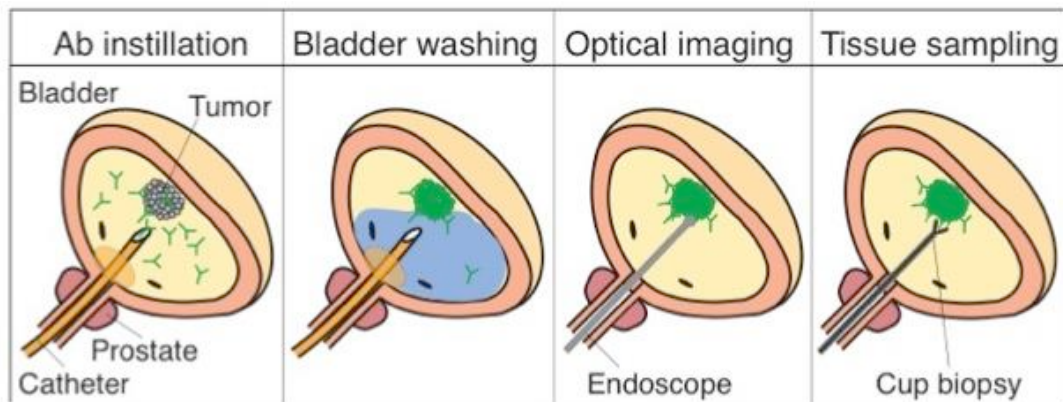


Figura 2. Protocollo per l'imaging molecolare ex vivo nei pezzi operatori di cistectomie radicali. Dapprima viene istillato il peptide dell'EGF4 marcato a fluorescenza e poi viene eseguita la cistoscopia durante la quale vengono eseguiti prelievi biotici per la correlazione istologica.

Finanziamenti: Borsa di studi per la ricerca devoluta dall'Associazione Alumni del Campus Biomedico