

RENAL CANCER NEWSGROUP

Newsletter di aggiornamento sul tumore del rene

Comitato scientifico: Sergio Bracarda, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte, Roberto Labianca, Marco Venturini

Editore Intermedia - Direttore Responsabile Mauro Boldrini

Anno I – numero 2 - 30 novembre 2006

NEWS

01. STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE SULLA MALATTIA RENALE CRONICA IN PAZIENTI CON TUMORE RENALE CORTICALE DOPO NEFRECTOMIA

02. AUMENTO DELL'INCIDENZA DI PICCOLE MASSE RENALI: NECESSITÀ DI VALUTARE L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO

03. β -DEFENSIN 1 UMANO, POTENZIALE GENE DI SOPPRESSIONE TUMORALE NEL CROMOSOMA 8p, NEL CARCINOMA A CELLULE RENALI

04. FATTORI INDOTTI DA IPOSSIA RENDONO SENSIBILE IL CANCRO RENALE AGLI INIBITORI DI mTOR

05. MECCANISMO DI SOPPRESSIONE p53 DIPENDENTE DA NF-kappaB PER PICCOLE MOLECOLE CHE RIATTIVANO p53 IN CELLULE DI CARCINOMA RENALE

06. L'AIFA AUTORIZZA L'UTILIZZO DEL SORAFENIB NEL TUMORE RENALE METASTATICO

APPUNTAMENTI E CONGRESSI

NEWS

01. STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE SULLA MALATTIA RENALE CRONICA IN PAZIENTI CON TUMORE RENALE CORTICALE DOPO NEFRECTOMIA

Uno studio retrospettivo di coorte pubblicato su *Lancet Oncology* consiglia un'accurata indagine renale nei pazienti che saranno sottoposti a nefrectomia, dal momento che la funzionalità renale basale nei pazienti con tumori renali corticali è più bassa di quanto ritenuto fino ad oggi. La nefrectomia radicale rappresenta un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di malattia renale cronica e potrebbe non essere più considerato il trattamento "gold standard" per tumori renali corticali di piccole dimensioni. In questo studio retrospettivo condotto al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York e al Tufts-New England Medical Center di Boston gli Autori hanno esaminato 662 pazienti con normali concentrazioni di creatinina serica e reni sani sottoposti a nefrectomia radicale o parziale per un solo tumore renale corticale, inferiore a 4 cm, nel periodo 1989-2005. La malattia cronica renale è stata definita da velocità di filtrazione glomerulare (VFG) inferiore a 60 mL/min o inferiore a 45 mL/min. Solo 171 pazienti (26%) presentavano malattia renale cronica prima della chirurgia. La probabilità di assenza a 3 anni di nuova comparsa di VFG inferiore a 60 mL/min era dell'80% (95% IC 73–85) dopo nefrectomia parziale e del 35% (28–43; $p < 0.0001$) rispettivamente dopo nefrectomia radicale. I valori di VFG inferiore a 45 mL/min erano 95% (91–98) and 64% (56–70; $p < 0.0001$), dopo nefrectomia parziale e radicale. L'analisi multivariata ha mostrato che la nefrectomia radicale rimane un fattore di rischio indipendente per i pazienti che sviluppano VFG inferiore a 60 mL/min (hazard ratio 3,82 [95% IC 2,75–5,32]) e inferiore a 45 mL/min (11,8 [6,24–22,4]; $p < 0.0001$). (Fonte [ScienceDirect](#))

INDICE

02. AUMENTO DELL'INCIDENZA DI PICCOLE MASSE RENALI: NECESSITÀ DI VALUTARE L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO

L'incidenza di cancro renale è aumentata negli ultimi vent'anni, specialmente nei casi in cui la malattia si presenti localizzata. Sebbene la chirurgia segua il trend, il tasso di mortalità continua a crescere. Per studiare l'aumento di terapie accompagnato ad aumento di mortalità, gli autori del Michigan Urology Center hanno consultato 9 registri del Programma di Sorveglianza, Epidemiologia e Risultati del National Cancer Institute, che includevano una popolazione di 34.503 pazienti, residenti negli Stati Uniti dal 1983 al 2002, derivandone incidenza, trattamento e mortalità per cancro renale, sia come mortalità totale sia in funzione delle dimensioni del tumore. L'età dei pazienti corretta per l'incidenza di cancro renale è cresciuta da 7.1 a 10.8 casi per 100.000 abitanti; i tumori di dimensione minore o uguale a 4 cm rappresentano la maggioranza dei casi in crescita. Anche l'incidenza di chirurgia renale per questi tumori è aumentata (0.9–3.6 operazioni per 100 000 abitanti). Tra i pazienti con cancro renale, la mortalità per tutte le cause per 100.000 abitanti è aumentata per i tumori di dimensioni maggiori a 7 cm, da 1.5 decessi nel 1983 a 6.5 decessi nel 2002. I risultati ottenuti portano a consigliare di riconsiderare i trattamenti attualmente utilizzati. (Fonte [JNCI](#))

[INDICE](#)

03. β -DEFENSIN 1 UMANO, POTENZIALE GENE DI SOPPRESSIONE TUMORALE NEL CROMOSOMA 8p, NEL CARCINOMA A CELLULE RENALI

β -Defensin 1 umano (*h β D-1*), è un potenziale gene di soppressione tumorale per i urologici, localizzato nel cromosoma 8p23. Una perdita di *h β D-1* cancro-specifico nel 90% dei carcinomi renali e nell'82% di quelli alla prostata era già stata osservata dagli autori dello studio, condotto in Georgia, Nord Carolina e Ohio, e pubblicato in Cancer Research. Per studiare i possibili meccanismi di riduzione dell'espressione genica e per determinare la funzione della proteina *h β D-1* nei tumori urologici, sono state analizzate le sequenze di aree che codificano per il gene *h β D-1* in biopsie di tumori renali e della prostata. Anche la frequenza di distribuzione dei polimorfismi del promoter è stata analizzata e l'effetto di queste alterazioni alle basi sull'attività di trascrizione del promoter *h β D-1* determinato. Un polimorfismo upstream alle basi -688 del codone di inizio ATG altera l'attività del promoter *h β D-1*, riducendo la velocità di trascrizione del gene reporter del 40-50% rispetto alla sequenza wild-type in linee cellulari DU145 e TSU-Pr1 e un polimorfismo alle basi -44 causa un aumento della trascrizione fino a 2.3 volte rispetto alla sequenza wild-type nelle stesse linee cellulari. Inoltre, tre nuove mutazioni del promoter *h β D-1* sono state osservate in biopsie di tumori renali e della prostata. Il trattamento con iso-5-aza-2'-deossicitidina è stato efficace per aumentare la trascrizione nella linea DU145, suggerendo un possibile effetto upstream metilazione-dipendente. Il peptide sintetico *h β D-1* ha inibito la proliferazione delle cellule TSU-Pr1 di cancro alla vescica e la sovra-espressione di gene *h β D-1* in cellule di cancro renale, mentre SW156 ha provocato apoptosi, mediata da caspasi 3. Mutazioni puntuali del promoter possono essere responsabili di perdita dell'espressione di *h β D-1* cancro-specifica. (Fonte [CancerRes](#))

[INDICE](#)

04. FATTORI INDOTTI DA IPOSSIA RENDONO SENSIBILE IL CANCRO RENALE AGLI INIBITORI DI mTOR

Uno studio pubblicato su Nature Medicine e condotto presso il dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio dell'UCLA di Los Angeles offre un razionale preclinico per studi prospettici su marker biologici con inibitori di mTOR nel cancro renale. Motivazione dello studio è l'osservazione che in modelli sperimentali in vitro e su animali la perdita del gene tumore-soppressore di Von Hippel-Lindau (VHL) sensibilizza le cellule del cancro renale all'inibitore (CCI-779) del target della chinasi di mammifero della rapamicina, mTOR. Tuttavia generalmente gli inibitori di mTOR hanno mostrato limitata attività negli studi clinici, causando confusione sulla loro applicazione all'uomo. Gli autori hanno potuto dimostrare che l'arresto della crescita provocata dall'inibitore CCI-779 si correla con il blocco di traduzione di RNA messaggero che codifica per il fattore indotto da ipossia (HIF1A) e viene ristabilita dall'espressione di un cDNA HIF1A

resistente a VHL, mancante della regione 5' non tradotta. Inoltre i tumori mancanti di VHL causano un maggiore assorbimento del tracciante (FDG) durante PET in modo simile a mTOR, suggerendo che la PET-FDG possa avere un ruolo come marker farmacodinamico in questo campo. (Fonte [PubMed](#))

[INDICE](#)

05. MECCANISMO DI SOPPRESSIONE p53 DIPENDENTE DA NF-kappaB PER PICCOLE MOLECOLE CHE RIATTIVANO p53 IN CELLULE DI CARCINOMA RENALE

I carcinomi a cellule renali (CCR) mantengono normalmente la via p53 originale ma non funzionante, attraverso un meccanismo represso ancora sconosciuto. Gli autori appartenenti al dipartimento di Genetica Molecolare della Cleveland Clinic Foundation hanno analizzato varie *library* chimiche per piccole molecole capaci di ristabilire il meccanismo di trans-attivazione p53-dipendente in cellule di CCR. Tra queste i derivati della 9-aminoacridina (9AA), incluso l'antimalarico quinacrina, che fortemente induce l'azione di p53 in CCR e altri tipi di cellule cancerose. L'induzione di p53 non coinvolge stress genotossico ed è mediato dalla soppressione dell'attività di NF-kappaB. Al contrario di composti che hanno come target IkappaB chinasi 2, 9AA e quinacrina possono efficacemente sopprimere le attività basali e inducibili di NF-kappaB, inibendo la conversione di NF-kappaB da trans-attivatore a trans-repressore, e portando ad accumulo di complessi nucleari inattivi con serina-536 nella subunità p65/relA. La funzione di p53 può essere ristabilita per espressione di un super-repressore di IkappaB attivo, come i derivati di 9AA. Questi dati suggeriscono che una repressione completa o parziale di p53, osservata in molti tumori, può essere il risultato dell'attivazione di NF-kappaB. I risultati, pubblicati su *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*, indicano inoltre la possibilità di uccidere cellule cancerose selettivamente attraverso l'inibizione simultanea di NF-kappaB e l'attivazione di p53 con una singola molecola e suggerisce applicazioni anticancro per un antimalarico conosciuto come la quinacrina. (Fonte [PubMed](#))

[INDICE](#)

06. L'AIFA AUTORIZZA L'UTILIZZO DEL SORAFENIB NEL TUMORE RENALE METASTATICO

L'AIFA ha concesso l'uso e la rimborsabilità del sorafenib nel tumore renale metastatico in pazienti in cui sia fallita la terapia con interferone alfa o interleuchina 2 o che siano considerati non idonei al trattamento con queste terapie. Anche gli oncologi medici italiani, dunque, hanno ora un'arma in più per combattere questo tumore che colpisce ogni anno 8.500 persone solo nel nostro Paese. Lo comunica Bayer HealthCare che ricorda anche che, lo scorso anno, sorafenib a dicembre era stato messo in commercio negli Stati Uniti e a luglio di quest'anno l'EMA ne ha approvato l'utilizzo anche in Europa. Ed ora ad ottobre l'AIFA ha deciso di autorizzarne la distribuzione. Sino all'avvento di terapie come quelle con sorafenib, il tumore del rene in stadio avanzato era considerato una patologia orfana poiché i trattamenti disponibili non ne miglioravano significativamente la prognosi.

[INDICE](#)

APPUNTAMENTI E CONGRESSI

XVI CONGRESSO NAZIONALE S.I.Ur.O (Società Italiana di Urologia Oncologica)

I Tumori del Testicolo e del Pene

Genova, 30 novembre – 3 dicembre 2006 (Cotone Congressi)

Presidente: F. Boccardo

Quest'anno il "fil rouge" del Congresso è rappresentato dai tumori del testicolo e del pene. Tuttavia ampi spazi saranno dedicati ai più recenti progressi in campo clinico e sperimentale, nell'ambito di tutti i tumori urologici, con l'aiuto degli esperti più qualificati a livello nazionale ed internazionale.

Info: www.siuro.it

Per scaricare il programma clicca [qui](#)

UMANIZZAZIONE IN ONCOLOGIA: “I GESTI E LE PAROLE”

Milano, 15 dicembre 2006 (Fondazione Cariplo, Via Romagnosi 6)
Segreteria Organizzativa. AIOM Servizi
Tel. 02.26683129 – Fax 02.2360018 – email: graziella.saponaro@aiomservizi.it
Per scaricare il programma clicca [qui](#)

1° CONGRESSO URO-ONCOLOGICO MODENESE

Progressi della terapia del Carcinoma Renale: dalla biologia alle innovazioni tecnologiche

Modena, 12 - 13 gennaio, 2007 (Centro Servizi Policlinico di Modena)
Presidenti del Congresso: Prof Giampaolo Bianchi, Prof Pierfranco Conte
Info: congressouro_oncologico@unimore.it
Segreteria Organizzativa: Evcm Tel. 051.6194911 – Fax 051.569313 – email: evcongressi@emiliaviaggi.it
Per scaricare il programma clicca [qui](#)

SECONDO CORSO NAZIONALE PER IL TEAM ONCOLOGICO DI APPROFONDIMENTO SUGLI STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI

Roma – Hotel Villa Torlonia
I modulo – 26/27/28 aprile 2007
II modulo – 24/25/26 maggio 2007
Segreteria Organizzativa: Gamma Congressi
Tel. 06.36300769 – email: info@gammacongressi.it
Per scaricare il programma clicca [qui](#)

[INDICE](#)

Direttore Responsabile Mauro Boldrini
Editore Intermedia: Via Costantino Morin 44 Roma Tel. 06.3723187- Via Malta 12/b Brescia Tel. 030.226105
Per contattare la redazione e commentare le notizie clicca: [redazione](#)
Questa pubblicazione è resa possibile da un educational grant di [Bayer](#)

Se non desideri ricevere Renal Cancer Newsgroup clicca [qui](#)