

# RENAL CANCER NEWSGROUP

Newsletter mensile di informazione sul cancro del rene

Comitato scientifico: Sergio Bracarda, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte, Roberto Labianca, Marco Venturini  
Editore Intermedia - Direttore Responsabile Mauro Boldrini

## NEWS DALLA RICERCA

**CHIRURGIA CITORIDUTTIVA 'NEPHRON-SPARING' NON ALTERA LA SOPRAVVIVENZA CANCRO-SPECIFICA DEL CARCINOMA RENALE METASTATICO** La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma renale metastatico non è alterata dalla chirurgia 'nephron-sparing' (CNS) se applicata a casi selezionati... ( continua )

**ALTERAZIONI DELLA PROTEINA VHL NEL CARCINOMA RENALE SPORADICO** Le mutazioni del gene *vhl* determinano alterazioni della sequenza aminoacidica della corrispondente proteina a livello di importanti siti funzionali conservatisi durante l'evoluzione dove sono localizzati i domini di legame per altre proteine esplicanti una funzione soppressiva ... ( continua )

**ESPRESSIONE NUCLEARE DI HIF-1ALFA NELLA PROGRESSIONE DEL**

**CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE** La più frequente anomalia genomica nel carcinoma renale a cellule chiare (CCR-cc) è l'inattivazione del gene Von Hippel-Lindau (VHL)... ( continua )

**ESPRESSIONE DELL'INIBITORE DELL'APOPTOSI, LIVINA, NEL CARCINOMA RENALE E NEL TESSUTO RENALE NON TUMORALE DELL'ADULTO** Ricercatori del German Cancer Research Center e dell'Università di Heidelberg (Germania) hanno osservato che la sovra-espressione di livina riscontrata nel carcinoma renale, aumentando la sensibilità apoptotica delle cellule dei tumori renali .... ( continua )

**NEFRECTOMIA RADICALE BILATERALE ENDOSCOPICA SEQUENZIALE IN PAZIENTI**

**DIALIZZATI CON CARCINOMA RENALE BILATERALE** Il dipartimento di urologia della Tokyo Medical and Dental University in Giappone ha adottato fin dal 1998 la chirurgia endoscopica con incisione minima (MIES) nel trattamento del carcinoma renale ... ( continua )

**ESPRESSIONE DI GENI DI SOPPRESSIONE TUMORALE POSSONO RIVELARE CARCINOMI RENALI A CELLULE CHIARE CON FENOTIPO AGGRESSIVO** Una diminuita espressione di geni di soppressione tumorale è stata dimostrata nei tipi più aggressivi di carcinoma renale a cellule chiare... ( continua )

## AGGIORNAMENTI E CONGRESSI

**THE GENITOURINARY CANCERS SYMPOSIUM** ( info )

**UROLOGY FAIR 2008** ( info )

**XVI CONFERENZA NAZIONALE AIOM** ( info )

**TERZO CORSO NAZIONALE PER IL TEAM ONCOLOGICO** ( info )

Per contattare la redazione scrivi a: [newsletters@intermedianews.it](mailto:newsletters@intermedianews.it)

Per i numeri arretrati di Gastrointestinal News consulta il sito web: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

## NEWS DALLA RICERCA

**CHIRURGIA CITORIDUTTIVA 'NEPHRON-SPARING' NON ALTERA LA SOPRAVVIVENZA CANCRO-SPECIFICA DEL CARCINOMA RENALE METASTATICO**

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma renale metastatico non è alterata dalla chirurgia 'nephron-sparing' (CNS) se applicata a casi selezionati. È quanto pubblicato nella rivista Cancer da ricercatori europei, americani e canadesi, che hanno confrontato la sopravvivenza cancro-specifica in pazienti con carcinoma renale metastatico sottoposti a CNS (n = 45) rispetto a nefrectomia radicale (NR) (n = 732), utilizzando analisi appaiate e non-appaiate. Fino a 4 casi di NR sono stati confrontati a ciascun caso di CNS confrontabile per stadio TNM, grado di Furham e istologia, le differenze di sopravvivenza cancro-specifica sono state valutate con metodo statistico (log-rank). Sono state anche calcolate le dimensioni del campione necessarie ad ottenere un potere statistico del 80% nelle analisi di sopravvivenza tra i 2 gruppi (CNS vs NR). Trentotto dei 45 casi di CNS, sono stati confrontati a 99 dei 732 casi di NR. All'analisi multivariata (come atteso, NDR), la NR sembra aumentare il tasso di mortalità specifica per carcinoma renale metastatico di 1.7 volte; all'analisi appaiata, la NR aumenta il tasso di mortalità cancro-specifica di 1.5 volte, entrambe le analisi statistiche non hanno tuttavia evidenziato differenze significative. Gli autori concludono che, fino a quando ulteriori dati (prospettici, NDR) saranno disponibili, la CNS non sembra alterare la sopravvivenza cancro-specifica in pazienti con carcinoma renale metastatico accuratamente selezionati. Le analisi effettuate hanno dimostrato la necessità di almeno 146, 48 e 76 osservazioni per braccio rispettivamente a 1, 2 e 3 anni per confermare l'equivalenza nella sopravvivenza tra i due tipi di chirurgia.

**Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma**

Georg C. Hutterer, MD<sup>1,2</sup>, Jean-Jacques Patard, MD<sup>3</sup>, Marc Colombel, MD<sup>4</sup>, Arie S. Beldegrun, MD<sup>5</sup>, Christian Pfister, MD<sup>6</sup>, Francois Guille, MD<sup>3</sup>, Walter Artibani, MD<sup>7</sup>, Francesco Montorsi, MD<sup>8</sup>, Allan J. Pantuck, MD<sup>5</sup>, Pierre I. Karakiewicz, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Quebec, Canada <sup>2</sup>Department of Urology, Graz Medical University, Graz, Austria <sup>3</sup>Department of Urology, Rennes University Hospital, Rennes, <sup>4</sup>Department of Urology, Hospital Henri Herriot, Lyon, France <sup>5</sup>Department of Urology, University of California, Los Angeles, California <sup>6</sup>Department of Urology, Charles Nicole University Hospital, Rouen, France <sup>7</sup>Department of Urology, University of Padova, Padova, Italy <sup>8</sup>Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy

Cancer 2007 Volume 110, Issue 11, 1 December: Pages 2428 - 2433

**TOP**

## NEWS DALLA RICERCA

### ALTERAZIONI DELLA PROTEINA VHL NEL CARCINOMA RENALE SPORADICO

Le mutazioni del gene *vhl* determinano alterazioni della sequenza aminoacidica della corrispondente proteina a livello di importanti siti funzionali conservatisi durante l'evoluzione dove sono localizzati i domini di legame per altre proteine esplicanti una funzione soppressiva. Il gene *vhl* è un gene onco-soppressore implicato nella tumorigenesi renale di carcinomi renali familiari e sporadici. Le alterazioni del gene possono modificare la sua funzione soppressoria e favorire la formazione di tumori renali. Ricercatori dell'Universidad de Castilla di La Mancha e dell'Hospital and University Complex of Albacete in Spagna hanno verificato l'esistenza di mutazioni del gene *vhl* in tessuti tumorali renali ottenuti da pazienti con carcinoma renale sporadico e hanno cercato di chiarirne gli effetti sulla struttura della corrispondente proteina (VHL). Lo studio, osservazionale, analitico e descrittivo, pubblicato sulla rivista *Clinical Oncology*, ha valutato 96 pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma renale sporadico. I tre esoni del gene *vhl* sono stati amplificati con PCR e sottoposti a sequenziamento automatico. Le conseguenze delle mutazioni geniche sulla proteina sono state analizzate, tenendo presente le proprietà fisiche e chimiche degli aminoacidi sostituiti nelle mutazioni, la localizzazione delle alterazioni nella sequenza proteica, il grado di conservazioni durante l'evoluzione e la predizione della struttura secondaria della proteina. In totale, sono state riconosciute 22 mutazioni del gene *vhl* in 21 pazienti (21.9%), 13 mutazioni puntiformi dell'esone, 11 di queste erano 11 mutazioni 'sense', una silente e una 'missense', 5 delezioni ed una inserzione sempre dell'esone. Le rimanenti 3 erano mutazioni dell'introne e 2/3 di queste sono state considerate rilevanti per la funzione della proteina. Tutte le alterazioni si sono verificate in regioni importanti per la funzione proteica e in regioni ben conservate durante l'evoluzione. Tra le mutazioni rilevate, il 72.7% sono state considerate in grado di compromettere la funzione soppressiva della proteina VHL.

#### VHL Protein Alterations in Sporadic Renal Cell Carcinoma

*J.M. Giménez-Bachs<sup>\*</sup>, A.S. Salinas-Sánchez<sup>\*</sup>, F. Sánchez-Sánchez<sup>†</sup>, J.G. Lorenzo-Romero<sup>\*</sup>, M.J. Donate-Moreno<sup>\*</sup>, H. Pastor-Navarro<sup>\*</sup>, P. Carrión-López<sup>\*</sup>, J. Escribano-Martínez<sup>†</sup> and J.A. Virseda-Rodríguez<sup>\*</sup>*

<sup>†</sup>Genetics Area, School of Medicine of Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, <sup>\*</sup>Urology Department, Hospital and University Complex of Albacete, Albacete, Spain

**Clinical Oncology 2007; Volume 19, Issue 10, December, Pages 784-789**

**TOP**

## NEWS DALLA RICERCA

### ESPRESSIONE NUCLEARE DI HIF-1ALFA NELLA PROGRESSIONE DEL CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE

La più frequente anomalia genomica nel carcinoma renale a cellule chiare (CCR-cc) è l'inattivazione del gene Von Hippel-Lindau (VHL). pVHL19 è una ligasi che promuove la degradazione proteosomica di HIF-1alfa (fattore 1alfa indotto da ipossia), mentre pVHL30 è associato ai microtubuli. Il gene VHL esercita il suo effetto oncogeno sia direttamente, che attraverso l'attivazione di HIF-1alfa. Poiché la classificazione TNM non permette una corretta valutazione prognostica del CCR-cc intracapsulare, la valutazione delle interazioni nucleo-citoplasmatiche della via VHL/HIF-1alfa potrebbe essere di importanza fondamentale per la conoscenza dei meccanismi molecolari della carcinogenesi renale. Questo studio, pubblicato nell'American Journal of Surgical Pathology e condotto da ricercatori dell'Università e Ospedale Universitario di Pisa e dell'Università di Firenze, ha analizzato le proteine VHL/HIF-1alfa in un'ampia serie di CCR-cc intracapsulari, correlando la loro espressione e localizzazione cellulare con la prognosi. I risultati indicano che la localizzazione di queste proteine è correlata al ruolo da essi svolto e alle vie molecolari che si suppone siano attivate nel tumore. La correlazione della prognosi con le alterazioni di VHL o HIF-1alfa conferma l'importanza di questa via molecolare nella patogenesi del tumore renale. Nello studio sono stati usati, su microarray di tessuti ottenuti da 136 casi di CCR-cc intracapsulare (follow-up medio di 74 mesi), 2 anticorpi anti-pVHL (cloni Ig32 e Ig33) e un anticorpo anti-HIF-1alfa. Il clone 32 riconosceva entrambe le pVHL, mentre il clone 33 riconosceva solo pVHL30. I risultati sono stati correlati alle variabili clinico-patologiche e alla sopravvivenza cancro-specifica. I dati di questo studio mostrano una forte positività citoplasmatica per tutti gli anticorpi nella maggioranza dei casi analizzati, associata a localizzazione nucleare nel caso di HIF-1alfa. Tutti i casi negativi a pVHL sono stati associati ad elevata espressione di HIF-1alfa. La negatività per pVHL e la positività a HIF-1alfa sono correlate ad una più breve sopravvivenza cancro-specifica. All'analisi multivariata, sia la negatività a pVHL che l'espressione nucleare di HIF-1alfa sono risultati predittori indipendenti di sopravvivenza cancro-specifica.

#### Nuclear Expression of Hypoxia-inducible Factor-1alpha in Clear Cell Renal Cell Carcinoma is Involved in Tumor Progression

*Di Cristofano C, Minervini A, Menicagli M, Salintri G, Bertacca G, Pefanis G, Masieri L, Lessi F, Collecchi P, Minervini R, Carini M, Bevilacqua G, Cavazzana A.*

Departments of \*Oncology, Division of Surgical, Molecular and Ultrastructural Pathology §Surgery, Division of Urology, University of Pisa and University Hospital of Pisa ‡MGM, Institute of Molecular Genetics and Medicine, Pisa †Department of Urology, University of Florence, Careggi Hospital, Florence, Italy.

*Am J Surg Pathol.* 2007 Dec;31(12):1875-1881.

TOP

## NEWS DALLA RICERCA

### ESPRESSIONE DELL'INIBITORE DELL'APOPTOSI, LIVINA, NEL CARCINOMA RENALE E NEL TESSUTO RENALE NON TUMORALE DELL'ADULTO

Ricercatori del German Cancer Research Center e dell'Università di Heidelberg (Germania) hanno osservato che la sovra-espressione di livina riscontrata nel carcinoma renale, aumentando la sensibilità apoptotica delle cellule dei tumori renali, potrebbe rappresentare un target terapeutico, tuttavia questa strategia potrebbe non essere tumore-specifica. La coppia 'proteina antiapoptotica livina/gene ML-IAP' ha recentemente interessato la ricerca come potenziale target di terapie anti-tumorali. I dati, riguardanti l'espressione quasi esclusiva della livina nel tessuto tumorale (e non in quello normale) suggeriscono una inibizione specifica della livina come strategia terapeutica innovativa nella lotta contro il tumore. Questo studio, pubblicato nel *British Journal of Cancer*, ha valutato mediante real-time RT-PCR quantitativa, immunoblotting e immunoistochimica l'espressione di livina nel carcinoma renale rispetto a quella del tessuto renale non tumorale dell'adulto. I risultati indicano un significativo aumento dell'espressione di livina nel tessuto tumorale ( $p = 0.0077$ ), ma anche la sua rilevabilità nel tessuto renale adulto non tumorale. I trascritti che codificano per le isoforme alfa e beta della livina sono state rilevate in entrambe i tessuti (carcinoma renale e normale), senza chiare differenze qualitative. I campioni di carcinoma renale hanno però mostrato una positività citoplasmatica e/o nucleare della proteina livina, mentre nei tessuti non tumorali, l'espressione di proteina era ristretta al citoplasma e rilevabile solo in specifici tipi di cellule.

#### *Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in renal cell carcinoma and non-tumorous adult kidney*

*Wagener N, Crnković-Mertens I, Vetter C, Macher-Göppinger S, Bedke J, Gröne EF, Zentgraf H, Pritsch M, Hoppe-Seyler K, Buse S, Haferkamp A, Autschbach F, Hohenfellner M, Hoppe-Seyler F*

1German Cancer Research Center, Molecular Therapy of Virus-Associated Cancers (F065), Heidelberg, Germany 2Department of Urology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

**Br J Cancer. 2007 Nov 5;97(9):1271-6. Epub 2007 Oct 30.**

TOP

## NEWS DALLA RICERCA

### NEFRECTOMIA RADICALE BILATERALE ENDOSCOPICA SEQUENZIALE IN PAZIENTI DIALIZZATI CON CARCINOMA RENALE BILATERALE

Il dipartimento di urologia della Tokyo Medical and Dental University in Giappone ha adottato fin dal 1998 la chirurgia endoscopica con incisione minima (MIES) nel trattamento del carcinoma renale. Per 7 pazienti in dialisi con carcinoma renale bilaterale è stata utilizzata con successo la nefrectomia radicale bilaterale sequenziale MIES, con approccio retroperitoneale, attraverso una singola incisione che ha permesso l'estrazione della massa con stereovisione endoscopica diretta senza trocar e senza insufflare gas ed eliminando la necessità di introdurre le mani nel campo operatorio. Sebbene 6 dei 7 pazienti abbiano avuto complicanze multiple, da sommarsi all'insufficienza renale cronica, entrambi i reni sono stati rimossi con successo attraverso la metodica sopra indicata e senza complicanze operatorie maggiori. Il recupero post-operatorio è stato veloce in tutti i pazienti, con autonomia completa ad alimentarsi e a deambulare entro il secondo giorno dall'operazione. Lo studio è stato pubblicato sulla rivista *International Journal of Urology*.

**Sequential bilateral minimum incision endoscopic radical nephrectomy in dialysis patients with bilateral renal cell carcinomas**

*Sakura M, Kawakami S, Masuda H, Kobayashi T, Kageyama Y, Kihara K*  
Department of Urology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan  
*Int J Urol. 2007 Dec;14(12):1109-12.*

[TOP](#)

**NEWS DALLA RICERCA****ESPRESSIONE DI GENI DI SOPPRESSIONE TUMORALE POSSONO RIVELARE CARCINOMI RENALI A CELLULE CHIARE CON FENOTIPO AGGRESSIVO**

Una diminuita espressione di geni di soppressione tumorale è stata dimostrata nei tipi più aggressivi di carcinoma renale a cellule chiare. Questo è quanto affermano ricercatori del dipartimento di urologia del Charité-Universitätsmedizin di Berlino. I livelli più bassi di RNA messaggero (mRNA) del gene *DAPK-1* in tessuto normale e tumorale di pazienti con esito clinico sfavorevole suggeriscono una perdita organo-specifica dell'espressione del gene di soppressione tumorale, predisponente alla malattia metastatica e ad una più breve sopravvivenza globale. Gli autori hanno determinato la relazione tra metilazione del promoter ed espressione di mRNA dei geni target di p53, *APAF-1* e *DAPK-1*, in 55 campioni consecutivi di tumore e di corrispondente tessuto normale prelevati da pazienti operati per carcinoma renale a cellule chiare non metastatico, il follow-up mediano era di 75 mesi. La determinazione dei campioni è stata effettuata mediante PCR real-time ed RT-PCR quantitativa. Lo studio, pubblicato nel *Journal of Urology*, ha indicato che i livelli di espressione di mRNA di *APAF-1* e *DAPK-1* erano significativamente più elevati nel tessuto tumorale, rispetto a quello non tumorale dello stesso rene ( $p = 0.003$  e  $0.0001$ , rispettivamente). I livelli di espressione dei 2 geni non correlano con lo stadio tumorale, ma erano più bassi nei tumori di grado più elevato (G3) ( $p = 0.018$  e  $0.05$ , rispettivamente). Nei pazienti linfonodo-positivi l'espressione di mRNA di *APAF-1* e *DAPK-1* era significativamente più bassa. L'analisi per coppie appaiate di tessuto tumorale ha dimostrato che la metilazione del gene *APAF-1* è inversamente correlata ai livelli di espressione di mRNA ( $p = 0.02$ ). I livelli di espressione di mRNA di *DAPK-1* nei tessuti renali tumorali e normali dei pazienti con lesioni superiori a 4 cm erano significativamente più bassi nei casi che avevano successivamente sviluppato metastasi ( $p = 0.04$  e  $0.02$ , rispettivamente).

**mRNA Expression Profiles of Methylated *APAF-1* and *DAPK-1* Tumor Suppressor Genes Uncover Clear Cell Renal Cell Carcinomas With Aggressive Phenotype**

*F. Christoph, S. Hinz, C. Kempkensteffen, M. Schostak, M. Schrader, K. Miller*

Department of Urology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

*J Urol.* 2007; Volume 178, Issue 6, December Pages 2655-2659

**TOP**

## AGGIORNAMENTI E CONGRESSI

### **The Genitourinary Cancers Symposium**

#### **ASCO (American Society Of Clinical Oncology)**

February 14 - 16, 2008

San Francisco Marriott, San Francisco, California

email: [june.lamountain@jspargo.com](mailto:june.lamountain@jspargo.com)

<http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.509189bfd2c2bf5ca7ffa807320041a0/?vgnnextoid=670fd56e98f81110VgnVCM100000ed730ad1RCRD>

**TOP**

### **Urology Fair 2008**

#### **In Conjunction With 1st Asia-Pacific Kidney Cancer Symposium**

February 27 - March 1, 2008

Grand Hyatt Singapore

Contact info: Events People Inc Pte Ltd 19 Jalan Kilang Barat #04-02 Acetech Centre Singapore 159361

Tel: +65 6273 3839; fax: +65 6273 2582

email: [secretariat@urologyfair.com](mailto:secretariat@urologyfair.com)

website: <http://www.urologyfair.com/index.html>

**TOP**

### **XVI Conferenza Nazionale AIOM**

#### **Ricerca Traslazionale in Oncologia: Risultati e prospettive**

Perugia – S. Martino in Campo, 10-12 aprile 2008

website: <http://www.aiom.it>

**TOP**

### **Terzo Corso Nazionale per il Team Oncologico**

#### **di Approfondimento sugli Strumenti Organizzativo-Gestionali**

Roma - Hotel Villa Morgagni - I modulo - 17/18/19 aprile 2008, II modulo - 22/23/24 maggio 2007

*Commissione Scientifica:* Salvatore Palazzo, Rosalbino Biamonte, Mario De Palma, Stefano Federici, Antonio Jirillo, Pietro La Ciura, Candida Mastroianni

*Segreteria Organizzativa:*

#### **Gamma Congressi**

Via della Farnesina 136 – Roma

Tel.: 06 – 36300769/8438; Fax: 06 – 3290694

e-mail: [info@gammacongressi.it](mailto:info@gammacongressi.it)

web: [www.gammacongressi.it](http://www.gammacongressi.it)

web: [www.oncologia-cosenza.org](http://www.oncologia-cosenza.org)

**TOP**