

## COMUNICAZIONI TUMORI RENALI RICERCA DI BASE E FATTORI PROGNOSTICI

### C12

#### ANALISI DELL' ESPRESSIONE DELLA FAMIGLIA DEI FATTORI DI CRESCITA VASCOLARE ENDOTELIALE (VEGF) NEL CARCINOMA RENALE: TARGETING DELLA VIA VEGF

A. Breda, J.S. Lam, J.T. Leppert, A.J. Pantuck, R.A. Figlin, P.G. Schulam, A.S. Beldegrun (Los Angeles)

#### SCOPO DEL LAVORO

Una rivoluzionaria scoperta che ha aiutato a capire le vie di sviluppo del carcinoma renale (RCC) e' stata il riconoscimento del coinvolgimento nella crescita e disseminazione tumorale della famiglia dei fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGF). La biologia molecolare ha aperto la strada a possibili terapie volte a bloccare il segnale VEGF e quindi impedire la cascata di eventi che portano alla formazione tumorale. In questo studio abbiamo analizzato l'espressione della famiglia VEGF nel RCC con lo scopo di identificare i pazienti che potrebbero meglio beneficiare di terapie volte a bloccare tale pathway.

#### MATERIALI E METODI

Un microarray tissutale e' stato costruito da frammenti di carcinoma a cellule chiare (n=340) e carcinoma papillare (n=42) fissati in paraffina, prelevati da pazienti sottoposti a nefrectomia. Successivamente un'analisi immunohistochimica con anticorpi diretti contro VEGF A, VEGF C, VEGF D, VEGFR 1, VEGFR 2 e VEGFR 3 e' stata condotta presso i nostri laboratori e la percentuale di cellule tumorali che esprimevano ognuno di questi marker e' stata analizzata.

#### RISULTATI

Il carcinoma papillare e' risultato avere una piu' alta espressione di VEGF A (57% vs. 37%,  $p < 0.0001$ ) e VEGFR 2 (49% vs. 37%,  $p < 0.0001$ ) rispetto al carcinoma a cellule chiare nella via angiogenica. Il carcinoma a cellule chiare e' risultato avere una piu' alta espressione di VEGF D (51% vs 41%,  $p = 0.033$ ) ed il carcinoma papillare una piu' alta espressione di VEGFR 3 (13% vs 3%,  $p = 0.0002$ ) nell'epitelio tumorale, nella via linfangiogenica. Predittori univariati di disseminazione ematogena sono risultati essere VEGFR 1 ( $p = 0.006$ ) e VEGFR 2 ( $p = 0.02$ ) espressi nell'epitelio tumorale. VEGF A ( $p = 0.009$ ), VEGFR 1 ( $p = 0.006$ ) e una bassa espressione di VEGFR 3 ( $p = 0.0003$ ) sono risultati essere predittori univariati di coinvolgimento linfonodale. Una bassa espressione di VEGFR 3 e' stata scoperta essere un fattore indipendente di coinvolgimento linfonodale in analisi multivariate ( $p = 0.01$ ). VEGF A, VEGFR 1, VEGFR 2 e VEGFR 3 ( $p = 0.0004$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.01$  and  $p = 0.008$ , rispettivamente) espressi nell'epitelio tumorale, sono risultati essere associati ad un incremento della sopravvivenza specifica da malattia. La bassa espressione endoteliale di VEGFR 3 e' risultata essere un predittore indipendente di sopravvivenza in analisi multivariate ( $p = 0.02$ ).

#### MESSAGGIO CONCLUSIVO

Questi dati suggeriscono che i pazienti affetti da RCC dovrebbero essere considerati per trattamento con terapie rivolte alla VEGF pathway. Oltre tutto questo e' il primo studio che dimostra l'espressione di recettori VEGF nell'epitelio tumorale del RCC, che fino ad oggi erano stati riconosciuti solo nell'endotelio vascolare e linfatico.

### C13

#### ANALISI DI ESPRESSIONE CITOPLOSMATICA E NUCLEARE DI PVHL E HIF 1ALFA NEI TUMORI RENALI A CELLULE CHIARE INTRACAPSULARI: L'ESPRESSIONE NUCLEARE DI HIF 1ALFA RAPPRESENTA UN FATTORE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE INDIPENDENTE

A. Minervini, C. Di Cristofano, A. Lapini, L. Masieri, M. Carloni, G. Bevilacqua, A. Cavazzana, S. Serni, R. Minervini, M. Carini (Pisa)

#### SCOPO DEL LAVORO

L'inattivazione del gene VHL rappresenta la piu' frequente anomalia genetica nel carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC). Le proteine codificate dal gene VHL (pVHL), mediate la formazione di un complesso eterotrimerico si legano al HIF 1alfa e promuovono la sua degradazione. Scopo dello studio e' indagare il pattern di espressione e valutare il ruolo prognostico delle pVHL e del HIF 1alfa nei ccRCC T1 T2.

#### MATERIALI E METODI

Un tissue microarray e' stato sviluppato su 136 ccRCC intracapsulari con un follow up medio di 74 mesi. Sono stati utilizzati due anticorpi monoclonali (clone Ig32 e clone Ig33) e un anticorpo policlonale anti HIF 1alfa. Il pattern di espressione di tali markers e' stato messo in relazione con variabili clinicopatologiche riconosciute. La probabilita' di sopravvivenza stratificata per le variabili analizzate e' stata calcolata con il metodo di Kaplan Meier, utilizzando il log rank test per determinare le differenze tra le variabili considerate.

#### RISULTATI

Gli anticorpi Ig32 and Ig33 anti pVHL hanno mostrato una positivita' citoplasmatica nel 69.7% e nel 85.7% dei casi. La positivita' citoplasmatica e nucleare per HIF 1alfa e' stata riscontrata nel 90.5% e nel 67.4% dei casi. La mancata espressione di pVHL e la presenza di HIF 1alfa a livello nucleare si sono rivelati fattori prognostici sfavorevoli significativi ed indipendenti  $p = 0.0079$  e  $p = 0.0055$ . L'espressione di HIF 1alfa a livello citoplasmatico si e' rivelata un fattore prognostico favorevole statisticamente significativo ( $p = 0.0027$ ).

#### MESSAGGIO CONCLUSIVO

Le pVHL sono espresse nella maggioranza dei ccRCC a livello citoplasmatico e la mancata espressione di tali proteine rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. HIF 1alfa e' espresso sia a livello citoplasmatico che nucleare ma solo l'espressione nucleare determina una prognosi sfavorevole. Il traffico citoplasmatico nucleare di HIF 1alfa sembra essere un fattore determinante per la progressione dei ccRCC. Sia pVHL che HIF 1alfa si sono rivelati fattori prognostici indipendenti.

### C14

#### CARATTERISTICHE ANATOMICHE E PROGNOSI DEI PAZIENTI CON CARCINOMA RENALE PARENCHIMALE ESTESO ALL'ASSE VASCOLARE VENOSO

A. Galfano, G. Novara, L. Schips, L. Cindolo, J. Tostain, H. Lang, A. Mejean, P. Mulders, W. Artibani, J.J. Patard, V. Ficarra (Padova)

#### OBBIETTIVO

Obiettivo del nostro studio e' di verificare l'impatto del coinvolgimento venoso sulla prognosi dei pazienti con carcinoma renale parenchimale (RCC).

#### MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato i dati clinici e patologici di 732 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per RCC in stadio pT3b c presso 12 centri europei (Angers, Creteil, Graz, Grenoble, Napoli, Necker, Nijmegen, Padova, Rennes, Saint Etienne, Strasburgo, Verona). Le curve di sopravvivenza causa specifiche sono state costruite con il metodo di Kaplan Meier. Abbiamo usato il log rank test per comparare le curve di sopravvivenza e per l'analisi univariata.

#### RISULTATI

I pazienti classificati come pT3b sono stati suddivisi in 5 gruppi: 276 casi (39.1%) con trombosi della vena renale (V1); 60 (8.5%) con trombosi della vena cava inferiore sottodiaframmatica (V2), 252 (35.7%) con V1 e concomitante invasione del grasso perirenale; 72 (10.2%) con V2 e concomitante invasione del grasso perirenale; 45 (6.5%) con V1 2 e simultaneo interessamento del surrene omolaterale. 27 pazienti sono stati classificati come pT3c (V3).

Le probabilita' di sopravvivenza causa specifica a 5 anni sono risultate pari al 62.2% per i pazienti con trombosi V1, al 55.7% per i pazienti con V2, al 37.6% per i pazienti con V1 e invasione del grasso perirenale, al 23.8% per i pazienti con V2 e invasione del grasso perirenale, al 13% per i pazienti con V1 2 e infiltrazione del surrene omolaterale e al 10.5% per i pazienti con V3.

I pazienti con trombosi venosa V1 presentavano sopravvivenze causa specifiche sovrapponibili a quelle dei pazienti con trombosi V2 ( $p = 0.11$ ). La contemporanea presenza di coinvolgimento del grasso perirenale peggiorava la prognosi sia nei pazienti con trombosi venosa V1 ( $p < 0.0001$ ) che V2 ( $p = 0.0006$ ). I pazienti con concomitante invasione del grasso perirenale e trombosi V1 avevano sopravvivenze causa specifiche sovrapponibili a quelle dei pazienti con contemporanea infiltrazione del grasso perirenale e V2 ( $p = 0.17$ ). Le probabilita' di sopravvivenza causa specifiche in quest'ultima categoria di pazienti erano significativamente migliori di quelle dei pazienti con trombosi V1 2 e simultanea infiltrazione del surrene omolaterale ( $p = 0.03$ ).

#### CONCLUSIONI

I dati del nostro studio multicentrico confermano che i pazienti con un contemporaneo coinvolgimento dell'asse vascolare venoso e del grasso perirenale presentano una prognosi peggiore e meritano una classificazione differente dai pazienti con sola trombosi venosa neoplastica. Un'ulteriore categoria a prognosi peggiore dovrebbe identificare i pazienti con simultanea invasione surrenalica e della vena renale o cava inferiore sottodiaframmatica.

### C15

#### CARCINOMA A CELLULE RENALI: UNA PROPOSTA DI RICLASSIFICAZIONE PER LO STADIO PT3 E PT4

R. Bertini, M. Roscigno, C. Cozzarini, A. Pasta, M. Sangalli, E. Strada, G. Petralia, A. Boccia, L.F. Da Pozzo, R. Colombo, P. Rigatti (Milano)

#### SCOPO DEL LAVORO

Valutare l'impatto dell'invasione surrenalica diretta, dell'estensione craniale del trombo neoplastico e dell'associazione di trombo neoplastico ed invasione del grasso perirenale (IGP) sulla sopravvivenza cancro specifica (CSS), allo scopo di stratificare meglio gli stadi pT3 e pT4 del carcinoma a cellule renali (RCC).

#### MATERIALI E METODI

Dal 1987 al 2004, 257 pazienti (pz) sono stati sottoposti a nefrectomia radicale per RCC in stadio pT3 pT4 (TNM 2002). Caratteristiche dei pz: età media 58 anni (range 24-90); sesso: M/F 186/71; pT3a/pT3b/pT3c/pT4 100/130/14/13; invasione della vena renale/vena cava inferiore (VCI) sotto/sopra diaframmatica 75/66/14, pN0/pN1 2/pNx 147/56/54, M0/M+ 181/76. L'impatto prognostico sulla CSS e' stato analizzato mediante analisi univariata (Kaplan Meier) e multivariata (Cox Proportional Hazard Model).

#### RISULTATI

Il follow up mediano e' stato di 30 mesi. Tra i pz pT3a e pT3b c, la CSS attuariale a 5 anni e' risultata significativamente più bassa in quelli con invasione diretta del surrene rispetto a quelli senza invasione diretta del surrene (25% vs 63%,  $p = 0.004$  e 19% vs 43%,  $p = 0.001$ , rispettivamente), mentre non e' emersa differenza di sopravvivenza tra i pz pT3 con invasione surrenalica diretta ed i pz pT4. Tra i pz con trombosi neoplastica, la CSS attuariale a 5 anni e' stata del 18% e 56% in caso di presenza o assenza di IGP, rispettivamente ( $p < 0.0001$ ). Nessuna differenza di sopravvivenza e' stata evidenziata tra i pz con invasione della vena renale ed invasione della VCI sotto/sopra diaframmatica mentre, analizzando i dati dei pz con trombosi neoplastica senza IGP, l'invasione della vena renale era significativamente associata ad una migliore prognosi rispetto ai pz con trombosi della VCI (CSS a 5 anni: 63% vs 43%,  $p = 0.03$ ). Nessuna differenza di sopravvivenza e' stata evidenziata tra i pz con trombo neoplastico e IGP ed i pz pT4.

Abbiamo pertanto riclassificato i pz pT3 pT4. pT3a: tumori con sola IGP o con trombosi della vena renale senza IGP; pT3b: invasione della VCI senza IGP, indipendentemente dall'estensione craniale del trombo; pT4: invasione surrenalica diretta o della fascia di Gerota o della vena renale/VCI con IGP. La nuova classificazione ha dimostrato una significativa differenza di CSS a 5 anni (69% vs 43% vs 23%,  $p < 0.001$ ) all'analisi univariata ed e' risultata anche un fattore prognostico indipendente all'analisi multivariata ( $p < 0.0001$ , HR 1,9), così come lo stato linfonodale e metastatico.