

della pseudocapsula è riportato in Tabella. I margini chirurgici sono risultati sempre negativi perché nei casi di superamento della pseudocapsula sul versante parenchimale (14.4%) è stato osservato uno strato sottile di parenchima renale con note di flogosi cronica, valore medio (SD, range) 1.05 (0.48, 0.38-1.60) mm che separava le cellule neoplastiche dal margine chirurgico. **Conclusioni:** Il nostro studio conferma che nel 27% circa dei RCC è presente una pseudocapsula con segni di infiltrazione e/o superamento sul versante del parenchima renale. La presenza di un sottile strato di cellule parenchimali con segni di flogosi cronica attorno alla PS garantisce margini chirurgici sempre negativi anche in caso di PS infiltrata e superata dalla neoplasia. I dati ottenuti confermano, da un punto di vista istopatologico, le ottime percentuali di sopravvivenza tumore specifica e libera da malattia dell'enucleazione tumorale presenti in letteratura.

Tabella. Analisi istopatologica della PS condotta su 90 RCC consecutivi.

PS status		PS +			
Numero di casi	PS -	PS infiltrata sul versante parenchimale	PS infiltrata e superata sul versante parenchimale	PS infiltrata sul versante del tessuto adiposo perirenale	PS infiltrata e superata sul versante del tessuto adiposo perirenale
	60/90 (66.7%)	12.2% (11/90)	14.4% (13/90)	2.2% (2/90)	4.4% (4/90)
Totale	60	30			

Abstract n. 17 COMUNICAZIONE (sessione del 23/06/2009, Rene - ore 14.00 Sala Borromeo)
TECNICA DI ENUCLEAZIONE TUMORALE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI RENALI: ANALISI SU 502 PAZIENTI
 Minervini A., Lanzi F., Tosi N., Tuccio A., Marranci N., Giancane S., Siena G., Serni S., Lapini A., Carini M.
 Clinica Urologia I, Università di Firenze, AOUC

Introduzione e Obiettivi: La chirurgia nephron sparing condotta mediante tecnica di enucleoresezione rappresenta la tecnica di scelta per il trattamento dei tumori renali con diametro massimo ≤ 4 cm. Recentemente è stata ampliata l'indicazione a tumori fino a 7 cm di diametro massimo. Obiettivo dello studio è presentare la nostra ventennale esperienza in una serie consecutiva di neoplasie renali trattate mediante tecnica di enucleazione.

Metodi: Da Gennaio 1986 ad Aprile 2007, 803 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia renale per neoplasia singola e sporadica. Di questi 502 (62.5%) sono stati sottoposti ad enucleazione (TE) e 301 (37.5%) a nefrectomia radicale. Dei 502 pazienti, 62 (12.3%) tumori benigni e 5 maligni rari sono stati esclusi dallo studio retrospettivo. Sono stati quindi inclusi nello studio 435 pazienti con RCC confermato all'esame istopatologico, singoli e sporadici. La probabilità di sopravvivenza è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier con utilizzo del log-rank test per stimare la differenza tra le variabili analizzate.

Risultati: In base al TNM 2002, 353 (81%) pT1a, 50, pT1b (11.5%), 10 pT2 (2.5%) e 22 (5%), pT3a. Diametro medio delle neoplasie 3.3 cm (SD 1.52, range 0.5-12). Distribuzione in base al grado nucleare di Fuhrman: 95 (22%) G1, 273 (63%) G2 e 67 (15%) G3-4. La valutazione istopatologica in base al WHO 2004 ha rivelato 348 RCC a cellule chiare (80%), 43 papillari (10%), 32 cromofobi (7%) e 12 altre neoplasie (dotti collettori, inclassificabili etc) (3%). Due pazienti sono deceduti nell'immediato postoperatorio per complicanze vascolari. Follow up medio (mediana, range) 35 mesi (30, 4-222). Complessivamente, 26 (6%) pazienti hanno richiesto emotrasfusioni (in media 2 sacche). Un paziente ha richiesto reintervento per sanguinamento (0.2%). In 10 pazienti (2.3%) è stato posizionato JJ stent per 3 settimane per perdita prolungata dal drenaggio. Due (0.4%) pazienti hanno eseguito embolizzazione selettiva per sviluppo di fistola arte-

rovenosa. Non ci sono stati casi di necrosi tubulare acuta/IRC nel postoperatorio. La sopravvivenza tumore-specifica a 5 anni è stata del 87.1%. La sopravvivenza tumore specifica a 5 anni stratificata per stadio TNM è stata del 96.1% nei pT1a, 91.7% nei pT1b, 80% nei pT2 e 50% nei pT3a (p = 0.03). Complessivamente, in 11 pazienti si è avuta una recidiva locale/renale isolata (2.5%).

Conclusioni: La chirurgia conservativa renale se tecnicamente fattibile si conferma una tecnica affidabile da un punto di vista oncologico indipendentemente dalle dimensioni tumorali raggiungendo un tasso di sopravvivenza tumore specifica del 91.7% anche nel trattamento di forme tumorali tra 4 e 7 cm di diametro massimo.

La TE garantisce tassi di sopravvivenza tumore specifica e libera da recidiva locale eccellenti, paragonabili alla tecnica di enucleo resezione con un basso rischio di complicanze maggiori e la massima preservazione di parenchima sano.

Abstract n. 18 COMUNICAZIONE BREVE (sessione del 25/06/2009, Miscellanea 2 - ore 08.00 Sala Borromeo)
LE ALTERAZIONI DEL GENE VHL PROMUOVONO LA PROGRESSIONE TUMORALE NEL CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE INTRACAPSULARE MEDIANTE LA LOCALIZZAZIONE NUCLEARE DEL HIF-1 α
 Minervini A.¹, Di Cristofano C.², Vittori G.¹, Tuccio A.¹, Lanzi F.¹, Lapini A.¹, Bevilacqua G.³, Cavazzana A.³, Minervini R.⁴, Carini M.¹

¹Università di Firenze, AOUC; ² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma, Polo Pontino, I.C.O.T, Latina; ³Dipartimento di Oncologia, Divisione di Patologia Chirurgica, Molecolare e Ultrastrutturale, Università di Pisa; ⁴Dipartimento di Chirurgia, Divisione di Urologia, Università di Pisa

Introduzione e Obiettivi: L'inattivazione del gene di Von Hippel-Lindau (VHL) rappresenta la più frequente anomalia del genoma riscontrata nei RCC a cellule chiare (cc-RCC). Il gene VHL codifica per due proteine: VHL30 e VHL19. Le alterazioni del gene VHL inibiscono l'abilità delle pVHL di legarsi a HIF-1 α e quindi determina una iperespressione di HIF-1 α e dei geni indotti. HIF-1 α è un eterodimero composto da una subunità α e una β . HIF-1 β viene espresso indipendentemente dallo stato di ipossia mentre l'espressione di HIF-1 α è regolata dal livello di O₂. In condizioni normali di ossigeno pVHL lega HIF-1 α , dopo idrossilazione nell'ODD (oxygen-dependent degradation domain) e questo permette la degradazione di HIF-1 α attraverso il proteasoma. In questo dominio è localizzato un SNP (single nucleotide polymorphism) al codone 582. In condizioni di ipossia, l'interazione VHL/HIF-1 α viene abolita e HIF-1 α attiva i suoi geni target a livello nucleare. Lo scopo dello studio è stato quello di caratterizzare lo stato molecolare di VHL e del SNP di HIF-1 α in una ampia popolazione di cc-RCC intracapsulari. Inoltre abbiamo valutato l'impatto prognostico delle alterazioni geniche di VHL e HIF-1 α e dei loro prodotti proteici.

Metodi: Sono stati studiati 136 pazienti con cc-RCC intracapsulare (pT1a, pT1b, pT2), età media 62 anni (range 28-85) sottoposti a nefrectomia radicale nel periodo 1991-2001 e con un follow-up medio di 117 mesi. Per lo studio immunohistochimico

(IHC) è stato costruito un microarray tissutale e sono stati utilizzati due anticorpi monoclonali (clone Ig32 e clone Ig33) e un anticorpo policlonale anti-HIF-1 α . Sono state eseguite inoltre l'analisi mutazionale dell'intero gene VHL, la valutazione dello SNP (C1772T) di HIF-1 α , l'analisi dello stato di metilazione del promoter di VHL e LOH (loss of heterozygosity) al locus 3p25 di VHL. I risultati sono stati correlati con la sopravvivenza tumore specifica.

Risultati: Le alterazioni del gene VHL sono state evidenziate nel 57% dei casi. Le mutazioni di VHL, metilazione e LOH sono state evidenziate nel 51%, 11% e 17% dei casi, rispettivamente. I pazienti con alterazioni bialleliche di VHL hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa della sopravvivenza tumore specifica ($p = 0.01$). Abbiamo evidenziato inoltre una associazione statisticamente significativa tra alterazione biallelica di VHL, l'assenza di espressione di pVHL ($p = 0.004$) e la localizzazione nucleare di HIF-1 α ($p = 0.04$). SNP era associato con la sola localizzazione citoplasmatica di HIF-1 α ($p = 0.007$). La negatività di pVHL ($p = 0.001$) e la positività nucleare di HIF-1 α ($p = 0.005$) erano statisticamente correlate con una minore sopravvivenza tumore specifica.

Conclusioni: Elevati livelli di HIF-1 α sono stati riportati in molti tumori ed anche nel cc-RCC. La valutazione dell'impatto prognostico delle mutazioni di VHL ha evidenziato risultati contrastanti e pochi studi hanno analizzato le alterazioni di HIF-1 α nel cc-RCC. Le alterazioni di VHL e HIF-1 α influenzano l'espressione e la localizzazione dei prodotti proteici da loro codificati. Le alterazioni bialleliche di VHL con perdita di espressione di pVHL sono associate ad una localizzazione nucleare di HIF-1 α ed ad una prognosi infausta nei cc-RCC intracapsulari.

Abstract n. 19 COMUNICAZIONE BREVE (sessione del 25/06/2009, Miscellanea 2 - ore 08.00 Sala Borromeo)
RUOLO PROGNOSTICO ED ETIOPATOGENESI DELLA NECROSI ISTOLOGICA COAGULATIVA NEL CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE NON METASTATICO

Minervini A.¹, Lanciotti L.¹, Di Cristofano C.², Gacci M.¹, Lanzi F.¹, Lapini A.¹, Nesi G.³, Bevilacqua G.⁴, Minervini R.⁵, Carini M.¹
¹Clinica Urologica I, Università di Firenze, AOUC; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma, Polo Pontino, I.C.O.T., Latina; ³Dipartimento di Patologia Umana, Università di Firenze, AOUC; ⁴Dipartimento di Oncologia, Divisione di Patologia Chirurgica, Molecolare e Ultrastrutturale, Università di Pisa; ⁵Dipartimento di Chirurgia, Clinica Urologica, Università di Pisa

Obiettivi: Analizzare il ruolo prognostico della necrosi istologica coagulativa nel carcinoma a cellule chiare (cc-RCC) non metastatico, e definire l'evento etiopatogenetico in causa nello sviluppo della necrosi istologica attraverso la correlazione con altri parametri patologici esaminati di routine, con l'infiltrato linfocitario intratumorale (TIL), con l'indice di proliferazione tumorale (Ki-67) ed con markers molecolari dell'ipossia collegati alla via VHL-HIF-1 α .
Metodi: La necrosi tumorale coagulativa è la forma più comune di necrosi nel cc-RCC. Istologicamente è caratterizzata da gruppi omogenei di cellule degenerate e morte. La ialinizzazione, l'emorragia e la fibrosi non vengono considerati necrosi coagulativa tumorale. Sono stati analizzati i dati relativi a 213 pazienti con cc-RCC non metastatico. Il follow-up medio (range) dei pazienti in vita è stato 75 (12-154) mesi. La presenza e l'estensione della necrosi (< 30%, 30-75% e > 75%) sono state correlate con la sopravvivenza globale e tumore specifica, ai fattori clinico-patologici di routine, all'espressione dell'antigene Ki-67 (score MIB-1), a pVHL, a HIF-1 α , al grado di TIL espresso come lieve moderato o severo.

Risultati: La necrosi istologica era presente nel 63,8% dei RCC ed è risultata correlata significativamente al grado nucleare ed al

TIL, mentre la sua estensione è significativamente correlata con il grado, il TIL e lo stadio. La presenza della necrosi e la sua estensione nel cc-RCC non sono risultati associati alla dimensione del tumore. Infatti la dimensione media dei tumori con e senza necrosi era 5,2 e 4,8 cm ($p = 0,4$) e la dimensione media dei tumori con estensione della necrosi < 30%, 30-75% e > 75% è stata rispettivamente 5,1, 4,7 e 7,2 cm (test di Kruskal-Wallis, $p = 0,08$). La presenza e l'estensione della necrosi non sono associate ad un'elevata espressione di Ki-67 e non correlano con l'espressione di pVHL né di HIF-1 α nucleare e citoplasmatico. La necrosi è risultata un fattore prognostico significativo di sopravvivenza tumore specifica e questo è stato confermato anche limitando l'analisi ai pazienti con cc-RCC intracapsulare. All'analisi multivariata, la necrosi non è risultata un fattore predittivo indipendente. Al contrario il grado, lo stadio, la bassa espressione di pVHL e l'elevata espressione di HIF-1 α nucleare hanno confermato la loro indipendenza come fattori prognostici di sopravvivenza tumore specifica; risultato confermato anche quando l'analisi multivariata è stata limitata a cc-RCC intracapsulare. L'estensione della necrosi istologica invece non è risultata un fattore prognostico significativo all'univariata.

Conclusioni: In letteratura è riportata la capacità della necrosi di predire l'aggressività del RCC; altri autori come pure l'Union Internationale Contre le Cancer Working Group, non la considerano un fattore prognostico predittivo di sopravvivenza. Sono ancora in discussione anche i dati relativi al valore prognostico dell'estensione della necrosi e del suo ruolo in base ai diversi sottotipi istologici. Inoltre, la patogenesi della necrosi istologica nel cc-RCC è ancora in gran parte sconosciuta.

Nella nostra analisi la necrosi istologica non è risultata un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza tumore specifica nel cc-RCC non metastatico. L'esatto meccanismo che provoca la necrosi tumorale rimane sconosciuto, ma la risposta immunitaria potrebbe contribuire in maniera significativa al suo sviluppo.

Abstract n. 20 POSTER (sessione del 24/06/2009, Area poster B - ore 14.00)

BRACHITERAPIA CON IMPIANTO PERMANENTE NEI PAZIENTI DI ETÀ < = 65 ANNI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO A BASSO RISCHIO: L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

Vavassori A.¹, Cattani F.², De Cicco L.¹, Fodor C.¹, Lazzari R.¹, Rondi E.³, Jereczek-Fossa B.A.^{1,4,5}, Ivaldi G.¹, Zerini D.¹, Garibaldi C.², Cambria R.², Santoro L.³, Musi G.⁴, De Cobelli O.^{4,5}, Scardino E.⁴, Rocco B.⁴, Guido A.¹, Gatto G.¹, Russo I.¹, Orecchia R.^{1,5}

Divisione di ¹Radioterapia; ²Fisica Medica; ³Epidemiologia e Biostatistica; ⁴Urologia dell'Istituto Europeo di Oncologia - Milano; ⁵Università degli Studi di Milano

Scopo: Valutare l'incidenza di tossicità acuta e cronica e il controllo biochimico di malattia dopo brachiterapia intraprostatica (BTp) con impianto permanente in pazienti di età 65 anni.

Materiali & Metodi: Da Ottobre 1999 a Dicembre 2007 85 pazienti (pz) di età 65 anni affetti da adenocarcinoma prostatico a basso rischio sono stati trattati con BTp utilizzando sia 103Pd (2 pz) che 125I (83 pz).

L'età mediana dei pz era di 60 anni.

Trentaquattro pz (40%) sono stati trattati con ormonoterapia neoadiuvante nelle maggior parte dei casi con la finalità di ridurre il volume ghiandolare della prostata.

Eventuali sintomi urinari di tipo ostruttivo e irritativo sono stati valutati prima della procedura di impianto mediante una uroflussometria e mediante il questionario International Prostatic Symptom Score (IPSS): il punteggio IPSS mediano è stato 3 e il flusso massimo mediano valutato mediante uroflussometria è