GUONEWS

ORGANO UFFICIALE DEL GRUPPO URO-ONCOLOGICO DEL NORD-EST
ANNO 5 - NUMERO 15 - OTTOBRE 2004

CARI COLLEGHI..

Si è appena svolto l'interessante incontro congiunto GUONE/SIT ad Aviano, il 1° ottobre, per il commento al quale vi rimando comunque all'Home Page curata da Andrea Fandella, a pagina 8.

Voglio solo sottolineare come tale incontro sia stato magistralmente organizzato dai colleghi del CRO e in primis dal dottor Roberto Bortolus "anima" del programma, a cui va il nostro ringraziamento.

Mi rincresce solo che la partecipazione, pur buona, non sia stata all'altezza degli argomenti trattati. Evidentemente smuovere le persone non è facile.

Colgo questa occasione per invitare tutti quelli che hanno a cuore le sorti del nostro Gruppo a darsi da fare così da far sentire tutto il loro supporto, visto che si tratta di un momento piuttosto difficile. Ombre cupe si addensano sulle nostre teste sotto forma di normative che mirano a limitare l'attività e l'esistenza stessa delle piccole società scientifiche ad interesse locale, quale noi siamo. Stiamo cercando di superare questi ostacoli con l'aiuto della Segreteria della Società Italiana di Urologia, nell'intento di trovare una qualche forma di associazione che ci consenta di superare i limiti della regionalità. Sarà mia premura tenervi informati passo per passo di ogni decisione presa, o meglio, da prendere.

In questo numero del nostro giornale trovano spazio un interessante lavoro sulla familiarità del tumore prostatico che riprende e amplifica argomenti presentati proprio ad Aviano qualche giorno fa dal gruppo Padovano, nonché un autorevole intervento di Ficarra e Artibani sulle neoplasie renali parenchimali. Vi auguro una buona lettura dopo avervi invitato a inviare i vostri contributi, dato che il giornale vuole essere fatto con i contributi di tutti e non solo dei "soliti noti".

Per concludere, invito tutti a venire a Padova (esattamente all'Abbazia di Praglia, Teolo) il 19 novembre prossimo, in occasione del meeting congiunto GUONE/Clinica Urologica di Padova, il cui programma è riportato a pagina 8.

Filiberto Zattoni

IN QUESTO NUMERO:

EREDITARIETÀ E NEOPLASIA PROSTATICA ..... E. SACCO ET AL. ..... PAG. 2
SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA MODALITÀ DI SCOPERTA DELLA NEOPLASIE RENALI PARENCHIMALI ..... V. FICARRA E W. ARTIBANI ..... PAG. 6
GUONE HOME PAGE ..... A. FANDELLA ..... PAG. 8

LINEA ONCOLOGIA
fidia

LA RIVISTA GUONEWS È SOSTENUTA DA UN EDUCATIONAL GRANT DI FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.

Ereditarietà e neoplasia prostatica

Emilio Sacco, Francesco Pinto, Matteo Ciaccia, Simonetta Fracalanza, Giovanni Betto, Tommaso Prayer Galetti
Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Oncologiche, Clinica Urologica, Università di Padova

Da dati riportati in letteratura è emersa l'evidenza che una componente genetica è coinvolta nell'eziologia del cancro della prostata e che esiste una predisposizione familiare, tanto che la familiarità, insieme all'età e alla razza, è stata incorporata nelle linee guida dell'American Cancer Society per la diagnosi precoce del cancro della prostata in uomini asintomatici. In presenza di familiarità si suggerisce di iniziare lo screening a 40 anni, cioè con dieci anni d'anticipo. Oggi si distinguono tre forme di cancro della prostata: forma sporadica, forma familiare e forma ereditaria. Si definisce carcinoma prostatico familiare il semplice concentrarsi di più casi in una stessa famiglia. Per "carcinoma della prostata ereditario"

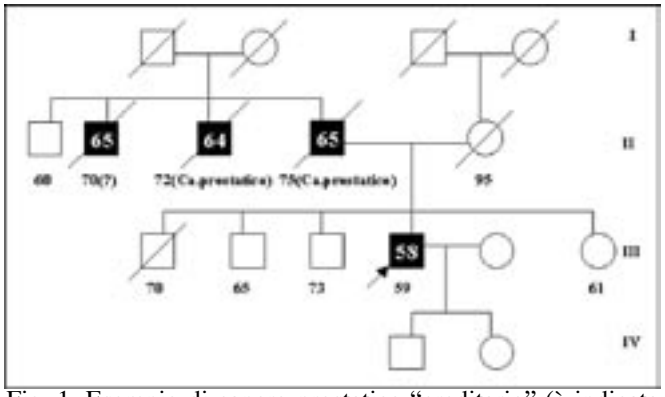


Fig. 1. Esempio di cancro prostatico "ereditario" (è indicata l'età alla diagnosi e l'età al decesso con la causa di morte)

s'intende un sottotipo di carcinoma familiare nel quale sia ipotizzabile un modello di distribuzione dei casi compatibile con una trasmissione di tipo Mendeliano [1]. Seguendo i criteri di Carter, il cancro prostatico ereditario è definito come una situazione in cui: 1) vi sono tre o più membri di un nucleo familiare (padre e due figli o tre fratelli) con cancro prostatico; 2) vi è la presenza di carcinoma prostatico in tre generazioni successive, tanto sull'asse paterno che su quello materno; 3) vi sono due parenti di primo grado affetti da cancro prostatico insorto in età giovanile (entro i 55 anni). Il fatto che l'aggregazione sia più evidente nelle famiglie dei pazienti con insorgenza precoce della malattia [2] e i risultati dell'analisi di segregazione condotte [3], sono a favore di un contributo genetico ereditario. Mentre approssimativamente il 15% di tutti gli uomini con carcinoma prostatico ha una nota storia familiare, solo il 9% ha una forma ereditaria di malattia [4]. Dagli studi fatti è emerso che per gli uomini che hanno il padre o un fratello affetti da carcinoma prostatico il rischio di ammalarsi di questa stessa neoplasia aumenta di circa il doppio, mentre se padre e un fratello o padre e due fratelli sono affetti da carcinoma prostatico il rischio sale rispettivamente a cinque e undici volte [5]. Il riscontro di un aumentato rischio per altre neoplasie è attualmente ritenuto un ulteriore conferma di una rilevante componente genetica nella predisposizione al cancro prostatico.

Scopo di questo lavoro è quello di verificare nella nostra casistica di pazienti i dati epidemiologici ottenuti dai precedenti studi e confermare la presenza di un'associazione intrafamiliare del cancro della prostata insorto in età precoce con altre neoplasie extraprostatiche.

Presso la Clinica Urologica di Padova sono stati ri-valutati 1309 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale tra il 1978 e il 31/12/2002 per carcinoma prostatico.. I pazienti sono stati stadiati utilizzando il sistema di stadiazione clinica e patologica TNM (UICC 1997). Nell'ambito di questi pazienti ne sono stati selezionati 667 con diagnosi di adenocarcinoma prostatico localizzato e con età alla diagnosi non superiore ai 65 anni. A tutti i pazienti è stato somministrato, mediante intervista telefonica diretta o durante la degenza, un questionario contenente domande relative all' anamnesi familiare oncologica. Tutti i pazienti sono stati seguiti sino al decesso o al 30/06/2004.

In analogia a quanto fatto in studi precedenti è stato costruito uno studio caso-controllo tra un sottogruppo di pazienti con età alla diagnosi minore o uguale a 60 anni e le loro mogli prese come controlli con età, ambiente di vita e popolazione d'origine

È stato possibile contattare telefonicamente o direttamente durante la degenza in ospedale 499 pazienti pari al 74,8% dei pazienti candidabili alo studio. Questi 499 pazienti, definiti "casi indice", avevano un'età media alla presentazione clinica pari a 59,6 anni (95% IC: 57,8-61,4).

Settantadue dei nostri pazienti, pari al 14,4% degli intervistati, hanno riferito una storia familiare positiva [Tabella II]. Circa il 14,4% di tutti i pazienti aveva meno di 55 anni alla diagnosi, ma la percentuale sale se si considerano solo i pazienti con familiarità (20,1% contro il 13,2% dei casi sporadici). Il 18% dei pazienti con diagnosi di cancro prostatico entro i 55 anni d'età presenta una familiarità per questa neoplasia ma solo l'8% di essi ha una forma definibile come ereditaria. I pazienti con età d'insorgenza sopra i 55 anni riportano una familiarità nel 13,8% dei casi e di questi il 2,1% presenta una forma ereditaria di cancro prostatico. I casi con neoplasie "ereditarie" presentano un'età media d'insorgenza (55 anni) di cancro prostatico inferiore sia rispetto ai casi familiari (59,3 anni) che a quelli sporadici (59,7 anni).

Il 6,46% di tutti i parenti di primo grado dei 499 pazienti, il 7,8% dei padri e il 5,58% dei fratelli risultano affetti da cancro prostatico. Mediamente ogni paziente con storia familiare positiva ha 1,5 parenti affetti da cancro prostatico (di primo o secondo grado).

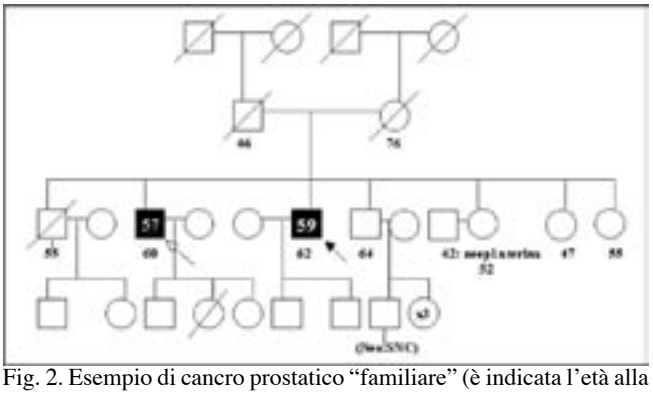


Fig. 2. Esempio di cancro prostatico "familiare" (è indicata l'età alla diagnosi e sotto l'età al decesso)

Si tratta complessivamente di 70 famiglie, distinte in due gruppi a seconda che si possa parlare di neoplasia "ereditaria" o semplicemente "familiare", in accordo alla loro definizione clinica. In tutto 14 famiglie sono state classificate come aventi forme "ereditarie" di cancro prostatico (un esempio in Figura 1) e 58 con forme "familiari" . In nessun caso sono risultate affette tre generazioni successive. Includendo anche i casi indice, le famiglie con almeno 4 casi di neoplasia prostatica sono 3, mentre 7 famiglie hanno 3 casi e 60 due casi. Nelle 70 famiglie compaiono 6 neoplasie uterine e 4 neoplasie mammarie, tutte tra le parenti di primo grado dei pazienti. In una famiglia soltanto compaiono dei tumori del Sistema Nervoso Centrale e in due generazioni successive . Per quanto ri-

guarda i valori di tPSA alla diagnosi abbiamo notato che i casi sporadici di carcinoma avevano un PSA medio superiore (17,3 versus 10,9 μg ml^{-1}; p=0,35) rispetto alle forme familiari.
La maggioranza dei nostri pazienti (67%) presenta uno stadio T2, mentre il 21% ha uno stadio T1 (di cui 88,9% T1c) e il 11,7% uno stadio T3. Prendendo in considerazione solo i pazienti con familiarità, il 97,3% di essi si presentava in stadio ≤ T2, contro il 88,6% dei casi sporadici e la differenza è statisticamente significativa (p=0,012).
Alla valutazione pre-operatoria il grading bioptico prevalente sec. WHO era G2 (67,7% dei pazienti) e quello sec. Gleason compreso ≤ 6 nel 70% dei pazienti. Mentre non si è rilevata una differenza statisticamente significativa tra casi con familiarità e casi sporadici per quanto concerne il grado WHO (p=0,18), un grado sec. Gleason ≤ 6 era più frequente tra i pazienti con familirità (80.6% versus 69%; p=0,07). Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa per quanto riguarda il G-WHO (p=0,34) e il Gleason score (p=0,63) definitivi.
Alla valutazione anatomopatologica del pezzo operatorio l'1,8% dei pazienti era in stadio pT0, il 37% come pT2 , il 51,7% come pT3 e il 9,4% come pT4. Il 15% dei pazienti presentava un interessamento metastatico linfonodale. I pazienti con familiarità presentavano una percentuale minore di stadi pT3 (39% verso il 50,4%; p=0,07) e di interessamento linfonodale rispetto ai casi sporadici (5,4% versus 15,6%, p=0,017).

Tabella: Dati sulla familiarità per cancro prostatico riscontrata tra i nostri pazienti, divisi in due fasce d'età e in tre gruppi epidemiologici

FASCE D'ETÀ ALLA DIAGNOSI		Storia familiare positiva	GRUPPI EPIDEMIOLOGICI**			CASISTICA GLOBALE
			Neoplasie "Familiari"	Neoplasie "Ereditarie"	Neoplasie Sporadiche	
≤ 55 anni	N°(%) %*	13 (18%) 2,6	7 (9,7%) 1,4	6 (8,3%) 1,2	59 (82%) 11,8	72 (100%) 14,4
56-65 anni	N°(%) %*	59 (13,8%) 11,8	50 (11,7) 10	9 (2,1%) 1,8	368 (86,2%) 73,7	427 (100%) 85,6
Totale	N°	72 (14,4%)	57 (11,4%)	15 (3%)	427 (85,6%)	499 (100%)

* Percentuale sulla casistica globale (499 pazienti)
** Secondo i criteri di Carter e Isaacs

Da 143 pazienti con età alla diagnosi inferiore a 60 anni sono state raccolte informazioni relative a eventuali malattie neoplastiche insorte nei loro parenti di primo grado, complessivamente 696 individui. Sono stati riscontrati 83 tumori, 15 tra i parenti dei casi con familiarità e 68 tra quelli dei casi sporadici. Dopo quelle prostatiche, le neoplasie più rappresentate erano quelle uterine (il 21% circa del totale) seguite, nell'ordine, da quelle mammarie, gastroenteriche e polmonari. Le neoplasie uterine sono quelle che più si concentrano tra i parenti dei casi con familiarità, interessando l'11,32% delle parenti di primo grado di questi ultimi contro un valore corrispondente per i casi sporadici di 4,53% (p=0,05). Sia le neoplasie mammarie che quelle uterine presentano un'età media d'insorgenza più precoce tra le parenti dei casi con familiarità rispetto a quelle dei casi sporadici (58 anni vs. 60,9 e 52,3 anni vs. 56,2, rispettivamente).
Dalle mogli (controlli) di 143 pazienti sono state raccolte informazioni anamnestiche relative ai loro 550 parenti di primo grado, confrontate con quelle ottenute dai 696 parenti di primo grado dei mariti (casi). Per quel che riguarda l'incidenza di neoplasia prostatica, i parenti maschi dei casi sembrano avere un rischio relativo circa doppio per questa neoplasia (1,96). I parenti maschi dei casi con diagnosi di cancro prostatico entro i 55 anni d'età presentano un rischio lievemente maggiore (RR=2,00) rispetto a quelli dei casi che hanno sviluppato lo stesso cancro dopo i 56 anni (RR=1,94). L'altro dato significativo è il rischio relativo maggiore (3,82, p=0,02) per cancro della prostata dei parenti di età più giovane (≤ 60 anni). I fratelli dei pazienti hanno un rischio superiore a quello dei padri (4,56 verso 1,33), oltre ad un'età alla diagnosi inferiore. La presenza di una parente di primo grado con neoplasia mammaria o uterina e di un parente diprimo grado con neoplasia prostatica sembra aumentare significativamente il rischio di cancro della prostata (RR=4,04 se è presente un tumore della mammella, RR=4,42 se è presente un tumore dell'utero nel nucleo familiare). Confrontando i parenti dei casi con i parenti dei controlli relativamente all'incidenza di neoplasie diverse da quella prostatica, quelle per le quali i primi presentano un rischio sensibilmente aumentato sono le neoplasie uterine (RR=3,87, p=0,0068). Il rischio relativo sia per tumore mammario sia e soprattutto per tumore uterino è più alto tra le parenti dei casi con familiarità.
L'esistenza di una componente genetica per il carcinoma prostatico è suggerita dal fatto che molti studi anche recenti riportano un rischio da due a quattro volte più alto di contrarre la malattia in persone con storia di cancro familiare. Una serie di osservazioni di natura epidemiologica, fondamentalmente legate alle differenze inter-raziali nell'incidenza del carcinoma prostatico, hanno permesso significativi progressi nell'identificazione di possibili fattori genetici candidati ad avere un ruolo nell'insorgenza e nella progressione della malattia. Nonostante gli sforzi effettuati, fino ad oggi non è stato identificato "il gene" responsabile del tumore della prostata. Sembra invece probabile che ci si trovi di fronte ad una malattia "poligenica" come anche suggerito da una serie di evidenze fornite da studi di citogenetica che hanno mostrato una chiara associazione tra aberrazioni cromosomiche in più cromosomi e il tumore della prostata, soprattutto in fase di progressione. Tale approccio rappresenta un modo indiretto di localizzare geni con un ruolo nel tumore prostatico, tuttavia, il dato citogenetico è in grado di dare indicazioni sulla maggiore o minore probabilità che un gene sia o no un buon "gene candidato" in base alla sua localizzazione cromosomica.
Esistono altri parametri che possono aiutare a selezionare un gene per verificarne il ruolo nel tumore della prostata. Questi possono essere schematizzati nei seguenti tre punti: 1) il fatto che il gene codifichi per un prodotto con potenziale funzione stimolatoria della prostata; 2) l'esistenza di un polimorfismo naturale (l'esistenza cioè di più forme alleliche nelle popolazioni); 3) l' identificazione di un gene le cui varianti alleliche si distribuiscano con frequenze diverse nelle varie etnie.
Una metodologia di studio che ha permesso di raggiungere importanti risultati è rappresentata dalla analisi di linkage che permette di mappare un gene in una regione cromosomica individuando dei geni noti o dei marcatori genetici con elevato polimorfismo nella popolazione (RFLP e microsatelliti) che appaiono ad esso "legati" (linked) durante la ricombinazione meiotica. Se sono disponibili per l'analisi famiglie con numerosi componenti, si può cercare la ricombinazione meiotica e valutare la distanza che separa i due geni linked. Diventa pertanto necessario creare ampie casistiche di pazienti da analizzare.
In questo contesto viene a collocarsi anche il nostro studio, condotto su una casistica di 499 pazienti, tutti con diagnosi di adenocarcinoma prostatico clinicamente localizzato entro i 65 anni d'età e tutti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica. La scelta di questo limite d'età è legata alla rarità riscontrata in letteratura delle forme familiari in fasce d'età supe-

riori ed alla maggiore accuratezza dei dati anamnestici riferiti.
Dalle informazioni anamnestiche raccolte emerge una percentuale di familiarità del 14,4%, consistente con quanto riportato dai molti studi precedenti e in particolare con quelli di Schumann [6], Steimberg [2] e Ghadirian [7]. Nel valutare la nostra percentuale non si può però prescindere dal fatto che i pazienti presi in considerazione rappresentano soltanto un sottogruppo di individui affetti da neoplasia prostatica, essendo esclusi sia tutti quelli non candidabili alla chirurgia radicale, come i pazienti con malattia metastatica o altre patologie che precludono un intervento chirurgico. Poiché una delle caratteristiche più specifiche delle neoplasie prostatiche ereditarie è la loro età d'insorgenza più precoce, la percentuale di casi con familiarità riscontrata nella nostra casistica non è estrapolabile all'incidenza delle forma familiari in soggetti di età superiore.
Dagli alberi genealogici che è stato possibile ottenere dai pazienti con familiarità si evince che il quadro classico della trasmissione autosomico dominante è piuttosto infrequente, sebbene ipotizzabile anche quando la neoplasia compare in due sole generazioni successive ammettendo una nuova mutazione o una trasmissione per via materna di un gene la cui espressione potrebbe essere limitata al sesso. La trasmissione della suscettibilità al cancro prostatico sembra essere prevalentemente per via paterna; in soli due casi è ipotizzabile una trasmissione per via materna. Considerando i modelli classici d'eredità mendeliana, quello che sembra più compatibile con i nostri alberi genealogici è il modello autosomico recessivo. Le famiglie con numerosi casi di cancro prostatico (>4), come quelle studiate da Carter e coll. [4], sono molto rare e i quadri di aggregazione familiare più frequenti sono, come confermato anche dalla nostra analisi, quelli in cui uno o due altri parenti di primo o secondo grado sono affetti da cancro della prostata oltre al caso indice. Negli ultimi anni osservazioni simili hanno fatto sì che i ricercatori spostassero la loro attenzione dalla ricerca di un gene ad alta penetranza e con la classica trasmissione mendeliana autosomica dominante, verso la ricerca di più geni a bassa penetranza che insieme potrebbero contribuire ad una ereditarietà poligenica. Secondo Carter, il cancro prostatico ereditario, clinicamente definito, renderebbe conto del 43% dei cancri prostatici diagnosticati sotto i 55 anni d'età. Questo dato è molto lontano da quello riscontrato nella nostra casistica (8%) e in quella di altri studi europei [2, 6, 7]. Le spiegazioni di questa discrepanza possono essere due: o il cancro prostatico ereditario è meno frequente in Europa di quanto lo sia negli Stati Uniti, o l'età alla diagnosi delle forme ereditarie è in realtà maggiore di 55 anni. Quest'ultima ipotesi è avvalorata da uno studio di Smith [8] dal quale risulta che solo l'8% dei casi in 91 famiglie con cancro prostatico ereditario erano stati diagnosticati sotto i 55 anni.
Come ci si attendeva, i parenti maschi di primo grado dei pazienti presi in esame hanno un rischio aumentato di cancro della prostata (RR=1,96). Questo dato è in perfetto accordo con quanto riportato precedentemente da Cannon [9], Goldgar [10] e Gromberg [11]. Consistentemente con quanto riportato da Woolf [12], Narod [13] e Monroe [14], i fratelli dei pazienti hanno un rischio superiore a quello dei padri. Questo dato farebbe pensare che possa essere implicato un modello di trasmissione autosomico recessivo o quanto meno legato al sesso. Risulta praticamente impossibile delineare un modello univoco di trasmissione ereditaria delle neoplasie prostatiche negli alberi genealogici ricavati dai nostri pazienti. Questo è consistente con l'ipotesi che una eterogeneità genetica sia sottostante alla predisposizione familiare per neoplasia prostatica [15, 16] che quindi si presenta come una malattia poligenica.
Sebbene per forme ereditarie di altre neoplasie come quelle del colon, della mammella e del rene siano stati individuati aspetti anatomopatologici caratteristici, ciò non sembra molto evidente per il cancro prostatico ereditario. Steinberg [2], Carter [4], Keetch [17], Bastaky [18] sono tutti d'accordo nel concludere che le forme sporadiche, familiari ed ereditarie di neoplasia prostatica, sebbene epidemiologicamente distinte, sono entità clinicopatologiche ad evoluzione clinica sovrapponibile.
Questo dato differisce da quanto osservato in molti tumori ereditari, legati soprattutto a mutazioni di geni oncosoppressori, che presentano differenze anatomopatologiche con le corrispondenti forme sporadiche. L'ipotesi di una maggior quantità e multicentricità di PIN e di lesioni invasive nella forma ereditaria del cancro prostatico non è stata confermata da uno studio condotto da Bastacky [18]. L'analisi comparativa di tre coorti di pazienti con cancro della prostata (ereditario, familiare, sporadico), allo stadio T1-T2 e sottoposti a prostatectomia radicale, non ha mostrato significative differenze relativamente allo stadio clinico, all'incidenza di penetrazione capsulare, al volume prostatico, alla positività dei margini di sezione, al coinvolgimento linfonodale e delle vescichette seminali, agli aspetti istologici. Questi dati sono in linea col modello di cancro ereditario presentato da Knudson secondo cui i cancri ereditari e quelli sporadici hanno la stessa eziologia genetica sottostante. Tuttavia, i cancri ereditari conosciuti, e molto probabilmente anche quelli prostatici, presentano un'eterogeneità genetica che dovrebbe manifestarsi con differenti fenotipi anatomo-clinici. Forse lo studio di altre caratteristiche come la ploidia del DNA, la morfometria nucleare, l'indice proliferativo, l'espressione aberrante di oncogeni ci potrà permettere di trovare delle differenze consistenti. Recentemente alcuni studi hanno messo in evidenza una maggiore aggressività biologica del cancro prostatico familiare associato al locus HPC1 [19, 20]. Gronberg e coll. concludono che non sono giustificati, in pazienti con storia familiare positiva, approcci terapeutici diversi da quelli attuati per i pazienti senza familiarità [21]. Nel nostro studio i pazienti con storia familiare positiva presentano una prevalenza di stadi clinici e patologici T2 statisticamente significativa rispetto ai pazienti con forme sporadiche. Questo dato potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che la presenza di una familiarità per cancro della prostata espone i soggetti a rischio ad sorveglianza clinica più precoce e quindi ad una diagnosi in stadi meno avanzati. Si è riscontrata una minor frequenza di infiltrazione perineurale e perforazione capsulare tra i pazienti con familiarità in accordo con quanto riportato da Bastacky [18].
Analogamente a quanto riportato da McCahy [22] e da Anderson [23], il nostro studio sembra confermare la presenza di un'associazione tra le neoplasie mammarie e quelle prostatiche, in particolare con le forme familiari ed ereditarie. Quando il cancro della prostata insorge entro i 56 anni d'età o quando sono presenti almeno due neoplasie prostatiche nel nucleo familiare, le parenti dei

pazienti presentano un rischio sensibilmente più elevato di cancro della mammella (RR=3,00). Più significativo ancora è il dato a favore di un'associazione tra cancro prostatico e neoplasie uterine, in analogia a quanto riportato da Skolnick e coll [24].

A tutt' oggi non sono noti dati di genetica di popolazione su scala europea per valutare il livello di polimorfismo e la distribuzione delle frequenze alleliche di quei geni che si è dimostrato avere un ruolo nel tumore della prostata [recettore androgenico (AR), 5□-reduttasi II (srd5□2), recettore della vitamina D (VDR)]. È però nota l'esistenza di un cline geografico europeo dell'incidenza della malattia con le popolazioni nord-europee più esposte al rischio di contrarre il tumore della prostata rispetto alle popolazioni mediterranee. Dati epidemiologici relativi alla situazione italiana sono scarsi o del tutto assenti per quanto riguarda l'effettiva incidenza del tumore della prostata nelle diverse regioni italiane. Pertanto uno studio relativo alla distribuzione delle diverse forme alleliche dei geni sopra citati nelle popolazioni europee sembra un obiettivo realizzabile e potenzialmente molto interessante per verificare il ruolo di detti geni nell'insorgenza e nell'evoluzione delle neoplasia prostatica. Un gene di particolare interesse è quello per il recettore androgenico (AR), localizzato in Xq-27-28, il cui ruolo sembra provato in modo convincente, soprattutto nella fase di progressione dei tumori prostatici insensibili alla terapia ormonale. È nota già da tempo l'esistenza di un polimorfismo di lunghezza nell'esone 1, determinato da un microsatellite poli-Q(CAG) il cui numero di repeats varia da un minimo di 8 ad un massimo di 31. Una significativa differenza è stata osservata nella distribuzione delle forme alleliche del microsatellite CAG in relazione all' origine etnica [25]. È stata infatti descritta una maggiore frequenza delle forme "corte" (con meno di 20 repeats) nelle popolazioni nero-americane rispetto agli asiatici con una frequenza intermedia nella popolazione di bianchi americani. Le forme alleliche corte sembrano quindi rappresentare un segno prognostico negativo. La maggiore attività delle forme alleliche corte sembrerebbe in linea con una loro maggiore tumorigenicità [26].

Un secondo gene, quello codificante per la 5 alfa-reduttasi tipo II, è stato studiato per il suo ruolo nella stimolazione prostatica. Sono state identificate varie forme alleliche [27], tra cui una sostituzione aminoacidica di valina (V) per leucina (L) che sembra distribuirsi in modo non omogeneo nei vari gruppi etnici con una significativa maggiore frequenza degli omozigoti LL nella popolazione cinese (a basso rischio). Dal momento che è stato dimostrato con analisi in vitro che i livelli sierici di SRD5A2 sono significativamente più bassi nei genotipi LL, è quindi possibile stabilire una relazione diretta tra genotipo LL (frequente negli asiatici e raro nei neri americani), bassi livelli di SRD5A2 e ridotta produzione di DHT. Ciò potrebbe giustificare la limitata incidenza di tumore della prostata osservato negli asiatici [26].

Sebbene esistano controversie al riguardo, alcuni studi hanno rilevato un'associazione tra il livello di vitamina D e cancro della prostata [28]. In particolare è stata osservata una maggiore incidenza della malattia in categorie di persone che hanno bassi livelli di vitamina D (neri americani, popolazioni poco esposte alle radiazioni UV, anziani). Prove in vitro hanno dimostrato un'azione inibitoria della vitamina D sulla proliferazione in linee cellulari di tumore prostatico. Studi condotti sulle due forme alleliche del recettore delle vitamina D (una con minore attività dell'altra) hanno dimostrato che il genotipo omozigote per la forma allelica con minore attività è esposto ad un rischio di sviluppare la malattia 4-5 volte superiore [29].

Grandi speranze sono riposte nell'applicazione della tecnologia dei DNA microarrays con la quale centinaia di geni possono essere monitorati contemporaneamente e rapidamente, mettendone in evidenza l'espressione differenziale ad esempio tra forme ereditarie e forme sporadiche di neoplasia. Con la tecnologia dei tissue microarrays (TMA) è possibile analizzare il significato clinico dei geni candidati direttamente in centinaia di campioni tissutali simultaneamente [30]. L'identificazione di alterazioni genetiche specifiche potrà portare all'allestimento di sistemi diagnostici più specifici e di trattamenti innovativi che consentano di modificare il decorso delle neoplasie stesse.

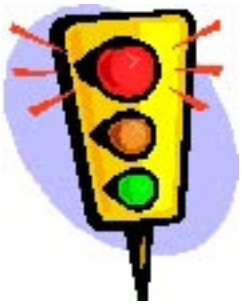
CONCLUSIONI

In sostanziale analogia con quanto riportato dagli studi condotti in precedenza, i risultati della nostra analisi dimostrano che una percentuale significativa di pazienti con diagnosi di adenocarcinoma prostatico in età relativamente giovane presenta una storia familiare positiva per questa neoplasia. Questo studio non supporta inoltre l'assunto secondo il quale una suscettibilità ereditaria di tipo dominante è la principale causa di cancro prostatico ad insorgenza precoce.

Consistentemente a quanto già riportato da altri studi, non sembrano esistere caratteristiche cliniche o anatomopatologiche differenziali particolarmente importanti e tali da giustificare approcci terapeutici diversi tra le forme familiari e più propriamente ereditarie di neoplasia prostatica e le forme sporadiche. Un'evidenza di associazione tra cancro della prostata e neoplasie mammarie e soprattutto uterine sembra essere confermata dal nostro studio. Il rischio di cancro prostatico appare aumentato nelle famiglie in cui compaiono neoplasie mammarie o uterine. Perciò concordiamo col fatto che nella valutazione del rischio di un soggetto di ammalarsi di cancro prostatico si deve sondare anamnesticamente sia la linea parentale paterna che quella materna relativamente alla presenza di questi tumori.

Gli uomini con storia familiare positiva per neoplasia prostatica costituiscono dunque un gruppo a più alto rischio, facilmente identificabile, per questa malattia e perciò potrebbero trarre beneficio da una più attenta sorveglianza clinica precoce. Particolare enfasi dovrebbero avere i soggetti appartenenti a famiglie con patterns ereditari di neoplasia prostatica.

Bibliografia a pag. 7



Significato prognostico della modalità di scoperta della neoplasie renali parenchimali

Vincenzo Ficarra, Walter Artibani
Cattedra e Divisione Clinicizzata di Urologia, Università di Verona

Negli ultimi decenni l'utilizzo sempre più diffuso dell'ecografia, della TAC per lo studio di un numero crescente di patologie addominali ha comportato un progressivo incremento della percentuale di neoplasie renali diagnosticate in fase asintomatica.
I dati ottenuti dalla combinazione delle casistiche delle due Università del Veneto evidenziano come la percentuale di neoplasie incidentali pari al 17% nel periodo compreso tra il 1976 ed il 1980 è progressivamente aumentata raggiungendo valori pari al 22% nel periodo 1981-1985; al 40% nel 1986-1990; al 46% nel 1991-1995 fino a raggiungere il 58% negli anni 1996-2000. Tale dato è risultato strettamente correlato ad un parallelo incremento della percentuale di neoplasie con diametro ≤ 4 cm e al numero di pazienti sottoposti ad una chirurgia conservativa d'elezione (Figura 1).
I dati della Letteratura evidenziano come i pazienti con neoplasie incidentali presentino una sopravvivenza causa-specifica a 5 anni variabile tra il 62 ed il 93%, significativamente migliore rispetto a quella registrata nei pazienti con malattia ad esordio sintomatico pari al 30-68% (1)
In molte serie pubblicate in Letteratura, la migliore sopravvivenza causa-specifica osservata nelle neoplasie incidentali è stata correlata e spiegata con il più favorevole stadio patologico e grading nucleare osservato in queste neoplasie rispetto a quelle sintomatiche.

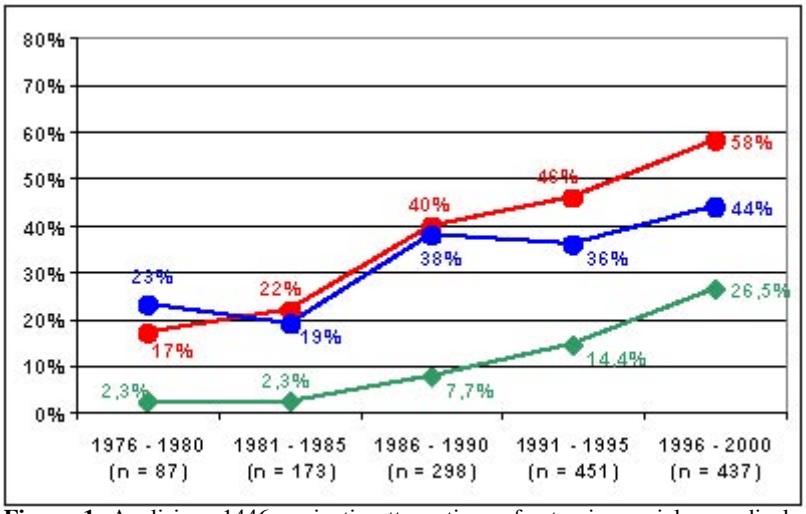


Figura 1: Analisi su 1446 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale o radicale presso le Università di Padova e Verona tra il 1976 ed il 2000. In rosso la percentuale di neoplasie incidentali; in blu la percentuale di RCC di dimensioni ≤ 4 cm; in verde la percentuale di interventi di chirurgia conservativa eseguiti con indicazioni d'elezione

Tuttavia, i dati pubblicati nel 2002 dal gruppo del Memorial Sloan-Kettering hanno sottolineato come in una serie numericamente appropriata, la modalità di presentazione può assumere un valore prognostico indipendente nel predire la sopravvivenza causa-specifica dei pazienti con neoplasia renale parenchimale (2). L'importanza attribuita dal gruppo del Memorial alla sintomaticità delle neoplasie renali è confermata dalla presenza di tale parametro nell'ambito dei nomogrammi di Kattan utilizzati per predire la sopravvivenza libera da malattia (3).
Risultati analoghi a quelli riportati da Lee et al sono stati osservati nell'ambito dello studio condotto in collaborazione tra Verona e Padova nel 2002-2003. L'analisi multivariata condotta su una casistica di 1446 pazienti aveva evidenziato come la modalità di presentazione della neoplasia (HR 1.559 – IC 95% 1.200-2.026) costituisse una variabile clinica in grado di predire in modo indipendente la sopravvivenza causa-specifica dei pazienti con carcinoma renale.
Sia nell'esperienza del Memorial che nello studio Veneto, i pazienti con sintomi locali (ematuria, dolore, massa palpabile) erano stati analizzati in maniera combinata ai pazienti con sintomi sistemici (perdita di appetito; perdita di peso; astenia; febbre; malessere generale).
Nel 2003 Patard et al. hanno proposto un sistema di classificazione dei pazienti con neoplasia renale basato sulle caratteristiche sintomatologiche distinguendo pazienti "S1" con neoplasia asintomatica; "S2" con sintomi locali e "S3" con sintomi sistemici correlati allo stato neoplastico. Gli stessi Autori hanno dimostrato in una singola serie come tale graduazione sintomatologia costituisse un valido mezzo in grado di predire la prognosi dei pazienti con carcinoma renale indipendentemente dallo stadio patologico e dal grading nucleare (4).
Un contributo decisamente di rilievo sull'argomento è stato fornito nel mese di Settembre del 2004 da uno studio multicentrico europeo coordinato da Jean Jacques Patard (5). Lo studio ha valutato retrospettivamente i dati clinici e patologici di 2.242 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale o parziale presso 5 Centri Europei: Rennes; Napoli; Saint Etienne, Creteil e Verona. In 1.018 casi (45,4%) la neoplasia era stata diagnosticata incidentalmente (S1) ed in 865 (38,6%) a seguito della comparsa di sintomi locali (S2). I rimanenti 339 pazienti (16%) sono stati classificati come "S3" in relazione alla presenza alla diagnosi di sintomi sistemici correlati alla patologia neoplastica. La classificazione sintomatologia proposta è risultata significativamente correlata allo stadio patologico del tumore primitivo, al grading nucleare di Fuhrman ed al performance status ECOG ≥ 1 (Pearson's chi-square test < 0.001).
La sopravvivenza causa-specifica a 5 anni dal trattamento chirurgico è risultata rispettivamente pari all'89% nei pazienti con RCC incidentale, al 72% in quelli con sintomi locali (HR 2.85 – IC 95% 2.25-3.60) ed al 35% in quelli con sintomi sistemici (HR 8.88 – IC 95% 6.97-11.33) (log rank p value < 0.001). La sopravvivenza causa-specifica a 5 anni registrata nei singoli Centri partecipanti è risultata compresa tra l'85 ed il 96% negli S1; tra il 61 ed il 91% negli S2 e tra il 27 ed il 54% negli S3. La classificazione sintomatologica proposta è risultata in grado di stratificare in maniera statisticamente significativa i pazienti analizzati in ogni singolo Centro partecipante. Tale valore discriminante della classificazione sintomatologia è stato osservato anche nell'ambito dei singoli istotipi esaminati: convenzionali (log rank p value < 0.001); papillari (log rank p value = 0.002) e cromofobi (log rank p value < 0.001).
Il dato più significativo osservato in questo studio multicentrico è rappresentato dal valore predittivo indipendente che è stato attribuito alla classificazione sintomatologia proposta in analisi multivariata. In questo studio, altre variabili in grado di predire in maniera indipendente la sopravvivenza causa-specifica dei pazienti con carcinoma renale parenchimale sono risultate lo

stadio patologico di malattia (estensione del tumore primitivo, coinvolgimento linfonodale, presenza di metastasi a distanza) ed il grading nucleare secondo Fuhrman. Gli Autori sottolineano come in corso di analisi multivariata il criterio classificativo sintomatologico sia stato capace di elidere dalle variabili predittive indipendenti il performance status ECOG che era risultato significativo in analisi univariata.

I dati di questo studio costituiscono al momento attuale la più forte evidenza dell'importanza che la classificazione sintomatologia riveste nel predire la prognosi dei pazienti con carcinoma renale parenchimale. Questo dato clinico potrebbe riflettere una serie di eventi di carattere biologico, quali la capacità del tumore di produrre agenti biologici (citochine), correlati con l'aggressività della neoplasia (6-8). Inoltre, l'impatto della classificazione sintomatologica sulla sopravvivenza causa-specifica dei pazienti con carcinoma renale dovrà essere tenuto in considerazione nella creazione di eventuali nuovi modelli matematici prognostici e nel disegno di eventuali futuri trial clinici.

Riferimenti bibliografici:

1) Ficarra V., Prayer Galetti T., Novella G., Bratti E., Maffei N., Dal Bianco M., Artibani W., Pagano F.: Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. Eur. Urol. 2003; 43: 663-669.
2) Lee CT, Katz J., Fearn PA, Russo P.: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol. Oncol. 2002; 7: 135-140.
3) Kattan MW, Reuter V., Motzer RJ: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J. Urol. 2001; 166: 63-67.
4) Patard JJ, Leray E., Rodriguez A. et al: Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur. Urol. 2003; 44: 226-230.
5) Patard JJ, Leray E., Cindolo L., Ficarra V., De La Taille A., Artibani W., Abbou CC et al.: Multi-Institutional Validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J. Urol. 2004; 172; 858-862.
6) Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R., Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA: Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. Cancer 2003; 97: 2919.
7) Kallio JP, Tammela TL, Marttinen AT, et al: Soluble immunological parameters and early prognosis of renal cell cancer patients. J. Exp Clin Cancer Res 2001; 20: 523.
8) Miyajima A, Asano T, Seta K, et al: Loss of expression of transforming growth factor-beta receptor as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. Urology 2003; 61: 1072.

Segue da pag. 5 "Ereditarietà e neoplasia prostatica":

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh PC, Partin AW. Family History Facilitates the Early Diagnosis of Prostatic Carcinoma. Cancer 1997; 80: 1871-4.
2. Steimberg GD et al.: Epidemiologic study and the risk of prostatic cancer . Prostate 1990; 17: 337-47.
3. Carter BS et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367-71.
4. Carter BS et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clincal features. J Urol 1993; 150: 797-802.
5. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G, Mangin P. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. Urol Int 1998; 60 Supll.2: 30-4; discussion 35.
6. Schuman T et al. Epidemiologic study of prostatic cancer: preliminary report. Cancer Treatment Reports 1977; 61: 181-186.
7. Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P. Family history of prostate cancer: a multi-centre case-contrl study in Canada. Int J Cancer 1997; 70: 679-681.
8. Smith JR et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996; 274: 1371-1374.
9. Cannon L, Bishop DT, Skolnick MH, Hunt S, Lyon JL, Smart CR. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. Cancer Surveys 1980; 1(1): 47-609.
10. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1600-1608.
11. Grömberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden, a national wide register cohort study. Cancer 1996; 77: 138-143.
12. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of the carcinoma of the prostate. Cancer 1960; 13: 739-744.
13. Narod S et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. Nat Med 1995; 1: 99-101.
14. Monroe KR et al. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. Nat Med 1995; 1: 827-832. Isaacs SD et al.: Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 991-996.
15. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. Eur J Intern Med 2001; 12: 11-16.
16. Nwosu V, Carpten J, Trent JM, et al. Heterogeneity of genetic alteration in prostate cancer: Evidence of the complex nature of the disease. Hum Mol Genet 2001; 10: 2313-8.
17. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Sthal D, Catalona WJ. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 1996; 155: 1841-1843.
18. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 1995; 153: 987-992.
19. Bratt O. Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. J Urol 2002; 168: 906-913.
20. Grönberg H et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA 1997; 278: 1251-1255.
21. Gromberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. Br J Urol 1998 Oct; 82(4): 564-7.
22. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. British J Urol 1996; 78: 552-556.
23. Anderson DE, Badzioch MD. Breast cancer risks in relatives of male breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1114-1117. Grömberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. J Urol 1994; 152: 1484-1489.
24. Skolnick M, Boshop DT, Carmelli D, et al.. A population-based assessment of familial cancer risk in Utah Motmon genealogies. Genes, Chromosomes and Neoplasia. New York: Raven Press 1981: 477-500. Slattery et al. Family history of cancer and colon cancer risck: the Utah population database. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1618-26.
25. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA.. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. Cancer Research 1995; 55: 1937-1940.
26. Ross RK, Coetzee GA, Pearce CL, Reichardt JKV , Bretsky P, Kolonel LN, Henderson BE, Lander E, Altshuler D, Daley G. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. European Urology 1999; 35: 355-361.
27. Makridakis N, Ross R.K., Pike MC, Chang L, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Shi C-Y, Yu MC Henderson BE, Reichardt JK.V. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostate steroid 5alfa-reductase. Cancer Research 1997; 57: 1020-1022.
28. Kibel AS, Isaacs SD, Isaacs WB, Bova GS. Vitamin D receptor polymorphism and lethal prostate cancer. Journal of Urology 1998; 160: 1405-1409.
29. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. Cancer Research 1996; 56: 4108-4110.
30. Kononen J et al. Tissue microarrays for high-troughput molecular profiling of tumor specimens. Nat Med 1998; 4: 844-847.
31. Isaacs SD et al.: Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 991-996.

THE GUONE HOME PAGE

http://www.guone.org/
guone@sistemacongressi.com

Ecco i prossimi appuntamenti congressuali:
Convegno annuale GUONE 19.11.2004, Abbazia di Praglia, Teolo, Padova "Predictive Medicine in Prostate Cancer Management": il programma è riportato qui di fianco.
Primavera 2005 a Treviso Evento GUONE sul tumore del testicolo. Il programma verrà completato con la presentazione di 4 casi clinici selezionati tra quelli pervenuti.
Il primo appuntamento autunnale tenutosi ad Aviano il 1 ottobre scorso è stato un grande successo, ha rappresentato in maniera palese la realizzazione di qualcosa a cui crediamo moltissimo: la sinergia. Il poter collaborare con la S.I.T. (Società Italiana Tumori) Triveneta ad un tema come l'"Approccio multidisciplinare nella prevenzione diagnosi e cura del tumore della prostata" ha arricchito noi del GUONE di conoscenze anche perché ci ha permesso di interloquire in maniera diretta con Oncologi e Radioterapisti che, in parte, non conoscevano ancora come lavora il nostro Gruppo. Abbiamo potuto sentire e capire i loro punti di vista ed aspettative nei riguardi del tumore della prostata, patologia sicuramente tra le più difficili da trattare, oggi solo e sicuramente da affrontare con un approccio multidisciplinare.
La difficoltà del trattamento del tumore della prostata con la giusta gradazione alla potenza ed invasività dei trattamenti è stato il motivo per il quale a breve distanza di tempo si torna a affrontare questa patologia. Il poter predire, da dati pre e post operatori, l'andamento della malattia potrebbe infatti permetterci di assicurare il corretto trattamento ad ogni paziente. Per tale motivo ci ritroveremo tutti a Padova il 19 novembre. Leggete il programma per giudicare; anche questa volta le cose sono state organizzate a puntino ed il programma è ricchissimo con un corpo docente Nazionale ed Internazionale di estremo rilievo: vi aspettiamo numerosi.
Sono convinto che sia un'occasione imperdibile di aggiornamento e di guadagno di punteggio ECM.
Il sito ufficiale del Guone (www.guone.org) è in corso di un completo aggiornamento (responsabile Fulvio Di Tonno), rappresenta uno strumento prezioso e utile; invitiamo tutti a visitarlo costantemente, contattandoci per suggerimenti volti a renderlo più consono alle esigenze dei fruitori.
Rinnovo per il 2005: i soci sono caldamente invitati a mettersi in regola con la sottoscrizione; solo i soci in regola saranno sicuri di ricevere gli aggiornamenti per quanto riguarda i congressi e GUONEWS, essere informati di tutte le iniziative GUONE e poter partecipare ai convegni, corsi e stage GUONE. Inoltre solo i soci in regola con i pagamenti possono candidarsi per qualsiasi attività ufficiale all'interno del Gruppo.
La quota associativa è di 10 €, il c/c è il n. 16466302 intestato a GUONE - S. Croce 740/8 - 30135 Venezia; altrimenti si può inviare un assegno non trasferibile a Sistema Congressi, via Jappelli 12 - 35100 Padova, tel. 049/651699, fax 049/651320, e-mail guone@sistemacongressi.com.

Andrea Fandella

PREDICTIVE MEDICINE IN PROSTATE CANCER MANAGEMENT

Abbazia di Praglia, Padova
November 19 th, 2004

9.00	Introduction **T. Prayer Galetti** The meaning of a Scientific Society **F. Pagano**
9.15	**Moderator: W. Artibani** Methods for improvement in the diagnosis and staging of prostate cancer to improve outcomes **P. Hammerer**
9.40	The clinical impact of preneoplastic lesion HGPIN and ASAP on patient's management **S. Cosciani Cunico**
10.10	The clinical outcome: 1978–2004 clinical experience at the Padova Department of Urology **T. Prayer Galetti**
10.30	Coffee Break
11.00	The predictive value of nomograms used in conjunction with surgery/hormonal therapy **M. Kattan**
11.45	Counselling patients with prostate cancer: the use of nomograms in clinical practice **J. Moul**
12.30	Lunch
14.00	Panel discussion and debate: the role of the nomograms in improving treatment outcomes in everyday clinical practice **M.W. Kattan, J. Moul, P. Hammerer, T. Prayer Galetti, F. Zattoni**
14.30	**Moderator: S. Cosciani Cunico** Pharmacogenomics and predictive medicine: which future? **M. Mancini** Organizing and evaluating Medical Trials in year 2004 **A. Tubaro** Counselling the Italian Patient in the everyday practice **F. Zattoni**
16.00	Plenary Discussion
17.00	GUONE (Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est) Chairman Report **F. Zattoni**

GUONEWS
ORGANO UFFICIALE DEL GRUPPO URO-ONCOLOGICO DEL NORD-EST
PERIODICO TRIMESTRALE

REDAZIONE
Primus inter pares
Stefano Guazzieri
Pares
Sergio Bierti
Sandro Dal Fior
Fulvio Di Tonno
Luigi Pappagallo
Daniele Maruzzi
Mariangela Mancini
Teodoro Sava
Luca De Zorzi
Renato Talamini

COMITATO DIRETTIVO GUONE
Presidente: Filiberto Zattoni
Segretario: Andrea Fandella
Consiglio Direttivo: Mario Bari; Roberto Bortolus; Vincenzo Ficarra; Salvatore Siracusano; Tommaso Prayer; Tiziano Zambolin
vice segretario Urologia Daniele Maruzzi
vice segretario Radioterapia Franco Campostrini
vice segretario Oncologia Teodoro Sava
vice segretario Statistica Gianluigi Pappagallo
vice segretario Epidemiologia Renato Talamini
vice segretario Anatomia Patologica Marina Gardiman