

A világossejtes veserák célzott terápiája és molekuláris patológiai alapjai

Tímár József¹, Kopper László², Bodrogi István¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Budapest,

²Semmelweis Egyetem 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete, Budapest

Az előrehaladott veserák sokáig terápiára rosszul reagáló betegség volt, amely esetében csak a citokinterápia nyújtott némi reményt. A veserák és ezen belül is a világossejtes variáns genetikai sajátosságainak megismerése (VHL-inaktiváció és következményes angiogén genotípus valamint fokozott EGFR-expresszió) számos molekuláris célpontot szolgáltat az új terápiák számára. Ezek közül a VEGFR/PDGR-t gátló szerek klinikailag igen hatékonyak bizonyultak, ami megváltoztatta az előrehaladott veserák kezelésének eddigi menetét. További kérdés, hogy a molekuláris diagnosztika segítségével lehet-e tovább fokozni ezeket a klinikai eredményeket a célpont/célpontok daganatszövetben történő pontos meghatározásával. *Magyar Onkológia 50:309–314, 2006*

The golden standard of care for advanced renal cell cancer (RCC) was until now the cytokine therapy with relatively low response rates. Advances of molecular genetics in RCC revealed several molecular targets such as VHL and angiogenic genotype or EGFR in the clear cell variant. Among the novel targeted agents, multiple tyrosine kinase inhibitors were proved to be clinically effective against advanced clear cell renal cancer, changing the standard of care. It is a further question how molecular diagnostics can improve these results by the detection of these targets or gene defects in individual tumors. *Tímár J, Kopper L, Bodrogi I. Molecular pathology and targeted therapy of clear cell renal cancer. Hungarian Oncology 50:309–314, 2006*



Bevezetés

Magyarországon a veserákos halálozás az elmúlt 30 évben 50%-kal nőtt. Ma a veserák a 10. leggyakoribb rosszindulatú daganat és 2000 körüli új esettel lehet számolni évente (1. ábra). Ugyanakkor a daganatos halálozási rangsorban a veserák a 12. helyen áll, ami 7-800 esetet jelent évente (24). Ennek az oka az, hogy az IV. stádiumú daganat esetében az 5 éves túlélés 90%, míg a 4. stádiumban csak 30%. A veserák előszeretettel ad áttétet a tüdőbe (55%), májba, csontba (30-30%). Szövettanilag a klasszikus világossejtes veserák (VSVR) a leggyakoribb (80%) (2a. ábra), míg a papilláris forma az esetek 10%-a, és a többi

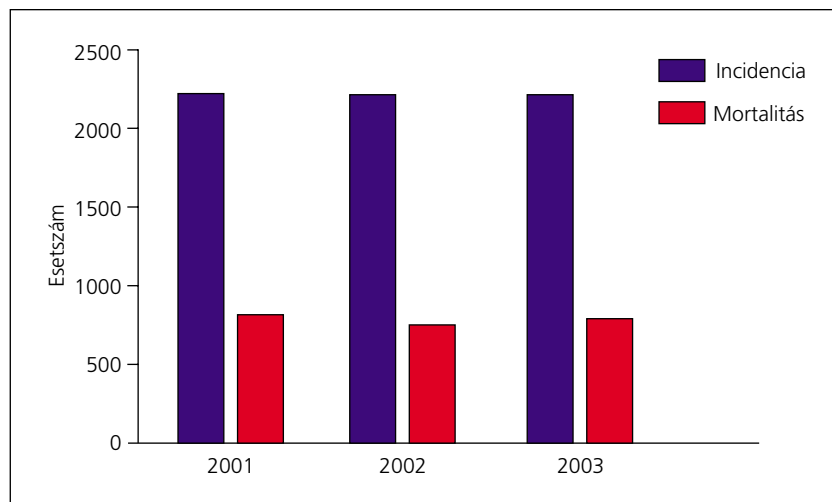
variáns ennél sokkal ritkább (7). A veserák elsősorban sporadikus, és etiológiai tényezői között a dohányzás, elhízás és környezeti tényezők szerepelnek sokkal inkább, mint familiáris tényezők. Az áttétes formák esetében az átlagos túlélés 10-13 hónap. Az előrehaladott veserák kezelésében az elmúlt évtizedek igen szerény eredményeket hoztak, és ebben a citokinterápia sikeresebb volt, mint a kemoterápia. A kemoterápia sikeresebb volt a Bellini-csatorna-eredetű tumorok esetében, míg a citokinterápia (IFN- α 2, IL-2) illetve az immunkemoterápia (IL-2 + IFN- α 2 + 5-FU és IFN- α 2 + vinblastin) volt a mai napig a standard kezelés, az egyéb formák esetében szerény eredményekkel. Ugyanakkor a molekuláris genetika és patológia fejlődésével és érdeklődésének a veserák felé fordulásával az elmúlt években kisebb-fajta áttörés történt. Jelen összefoglalónkban áttekintjük az alap kutatási adatokat és bizonyítjuk, hogy a veserák az egyik példája annak, hogy az egyes daganatfélések terápiájának megújulása illetve hatékonyságának növelése a molekuláris patológia ismereteire kell, hogy alapozódjon.

Közlésre érkezett: 2006. november 4.

Elfogadva: 2006. december 8.

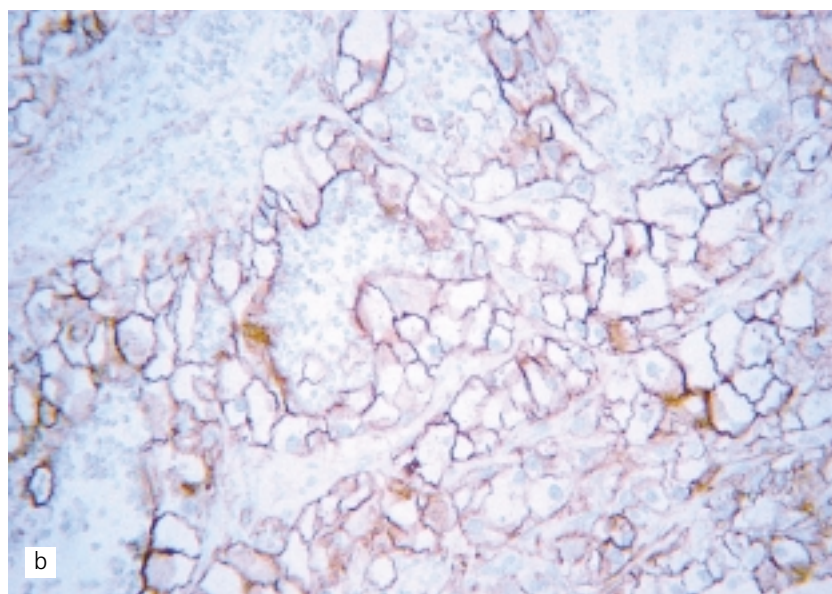
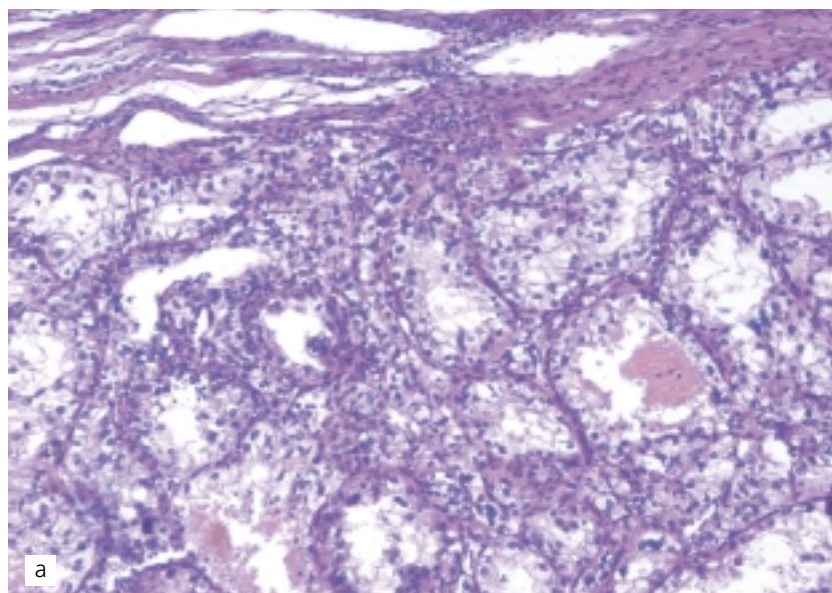
Levelezési cím: Dr. Timár József,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8786, Fax: 1-224-8706,
e-mail: jtimar@oncol.hu

1. ábra. Veserákok epidemiológiája hazánkban 2001-2003 között (24)



2. ábra. EGFR-receptor (EGFR) expressziója világossejtes veserákban.

a) Szöveti kép, H&E-festés, b) EGFR-immunhisztokémia (EGFR pharmDx™ kit, Dako).



Molekuláris genetika

A vesebetegségek altípusai gyakran „szövődnének” citogenetikai eltérésekkel és öröklődő daganatszindrómákkal. Az öröklődő tumorkok sokszor multifokálisak és gyanús esetekben a diagnózis a beteg csíravonalának klinikai genetikai vizsgálatával felállítható. A sporadikus veserákoknál ritkán végeznek citogenetikai vizsgálatot a technikai problémák és a korlátozott diagnosztikai érzékenység miatt. A világossejtes veserák a von Hippel-Lindau-betegséggel járhat együtt, és ebben – érthetően – a VHL gén érintett (3p25). A VHL szuppresszor gén vesztese egyben a leggyakoribb genetikai hiba ebben a daganattípusban. A VHL hiánya a HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha) lebontását akadályozza, és ez fokozott vaszkularitáshoz vezet a VEGF fokozott expressziója miatt (22). A világossejtes veserák előfordulhat a ritka, konstitucionálisan a 3-as kromoszóma transzlokációját hordozó szindrómában, ahol a kromoszómatörések különböző, de a VHL-től eltérő lokuszokon alakulnak ki. Az autoszomális domináns öröklődésű papilláris veserákot a MET gén (hepatocyt growth factor receptor) (7q31) aktiválódása „okozza”. Rosszabb prognózisú az öröklődő leiomyomatosis és veserák-szindróma, melyben a fumaráthidratáz gén (1q42.1) érintett. Sporadikus papilláris veserákban nem ritka a 7. és a 17. kromoszóma trisómiája, és az Y kromoszóma vesztese. A Britt-Hogg-Dubé-szindrómában (autoszomális domináns, 17p11.2) fordulhat elő a kromofób veserák és az oncocytoma, míg az angiolioma sclerosis tuberosával szövődnék, amely autoszomális domináns betegség és a TSC1 és TSC2 szuppresszor gének elvesztésével jár (9q34 és 16p13).

Több megfigyelés szerint a génexpressziós profilok alapján ugyanúgy lehet osztályozni a veserákot, mint a szövettan szerint (5, 11, 35, 37, 44, 45). A világossejtes veserákban az immunválaszban és angiogenezisben résztvevő gének fokozott expresszióját találták, a kromofób veserákban és az oncocytomában viszont az energiatermeléssel kapcsolatos génekét, beleértve a mitokondrium működéséhez kapcsolódókat is. Az előző a veserákok gazdag erezettségét, utóbbi a sok mitokondriumot magyarázhatja.

Ezeknek a tumoroknak a kiindulási eredete is eltér, a világossejtes és papilláris veserák a proximális tubulusok hámból, a kromofób veserák és az oncocytoma a disztális tubulusokból indulhat ki. Előbbieknek fokozott expressziót mutat a megalin és a cubilin (világossejtes), valamint az alfa-metilacil-CoA-racemáz (papilláris), míg a disztális szakaszból kiindulóknál a béta-defensin-1, parvalbumin, kloridcsatorna Kb, claudin-7, -8 és az EGFR. A génexpressziós profilok alapján végzett immunhisztokémiai reakciók a diagnosztikában is hasznosíthatók. Használhatónak látszik világossejtes veserák esetén a vimentin, adipophilin, CD10, glutathion-S-transzferáz-alfa és a CD74, papilláris veserákban az alfa-metilacil-CoA-racemáz és a citokeratin 7, míg kromofób veserák és oncocytoma esetén a béta-defensin-1, parvalbumin,

KIT, karbonanhidráz és claudin-7 (5). Az elkülönítést utóbbiaknál az expressziós profil sem könnyíti meg, bár igen fontos lenne, hiszen a kromofób veserák rossz prognózisú, az oncocyoma viszont jó. Felvetették, hogy míg az előbbi főleg a claudin-7 jellemezné, utóbbit az S100. Ajánlották a RON és a vesespecifikus cadherin alkalmazását, azonban ezt mások nem erősítették meg. Az eddigi szöveti microarray (TMA) vizsgálatok ismert fehérjéket – S100, ciklin D1, D3, E és p27 – javasolnak a veserák osztályozásában (10, 16).

A veserák célzott terápiája

Az epidermális növekedési faktort (EGFR/HER1) célzó gyógyszerek

E gyógyszer családba a receptorelles antitestek és a receptor tirozinkináz-aktivitását gátló inhibitorok tartoznak. Az anti-EGFR antitestek, Cetuximab (IMC-225) és Panitumumab (ABX-EGFR) fázis II vizsgálatban nem mutattak klinikai aktivitást előrehaladott veserákban (27). A kinázgátlókat is hasonlóan rossz prognózisú veserákos betegeken tesztelték. A Gefitinib (ZD1839: Iressa, 500 mg/nap dózis) fázis II vizsgálatban 50%-os betegségstabilizálódást okozott objektív válasz nélkül (14). Az Erlotinib (OSI-774: Tarceva, napi 150 mg/p.os. 28 napos ciklusokban) fázis II vizsgálatban is elsősorban betegségstabilizálódást okozott (2).

Angiogenezis-gátló modalitások

Anti-VEGF antitest, Bevacizumab (Avastin) randomizált dupla-vak, fázis II vizsgálatban (42, 43) 116 áttétes veserákos beteget vontak be, a három kar: 1) placebo (40 beteg); 2) alacsony dózisú, 3 mg/kg Bevacizumab 2 hetente (37 beteg); 3) magas dózisú, 10 mg/kg Bevacizumab 2 hetente (39 beteg). A 10 mg/kg és a 3 mg/kg dózisú Avastin-csoportban a progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a placebo-csoporthoz képest. 4 hónapos értékeléskor a 10 mg/kg-os dózissal 64%, a 3 mg/kg-os dózissal 39%, a placebo-csoportban 20% volt a progressziómentes betegek aránya. Bevacizumab + thalidomide kombinált antiangiogenikus terápiás vizsgálat (8) eredményei arra utaltak, hogy a thalidomide nem javította az Avastin hatásosságát. A VEGF és EGFR együttes gátlása elméletileg növelheti a biológiai és klinikai hatást. A Bevacizumab + Erlotinib fázis II vizsgálat szerint (9) a PR 25%, az MR 15%, az SD 47% volt, ami arra utal, hogy e kettős támadáspontú kezelés biológiailag aktív veserák ellen. A VEGF-receptor elleni monoklonális antitestet, az Infliximabot fázis II vizsgálatban citokinrezisztens metasztatikus veserákban elemezték, és 19 beteg közül 3-nál találtak parciális remissziót (19).

Egyéb támadáspontú gyógyszerek

A PDGFR-t és a c-KIT-et blokkoló Imatinib mesylate (Glivec: ST-571) fázis II vizsgálatában objektív remissziót nem találtak (40). Imatinib mesylate +

interferon- α fázis II vizsgálatban a betegek hetente háromszor 9 MU interferon- α -t és szájon át 600 mg Imatinib mesylate-ot kaptak; a betegek több mint 50%-ában alakult ki stabil állapot (28).

Az mTOR jelátviteli pályát blokkoló Temsirolimus (Torisel; CCI-779) randomizált fázis II vizsgálatban az A-karon Temsirolimust adtak 15 mg infúzióban hetente, míg a B-karon Temsirolimust 15 mg infúzióban hetente + 6 MU IFN- α -t hetente 3x, a veserák progressziójáig. 11%-ban észleltek objektív választ, míg a klinikai előny 41%-os volt. A Temsirolimus monoterápia a válaszártát tekintve előnyösebb volt, mint a Temsirolimus + IFN- α kezelés (12).

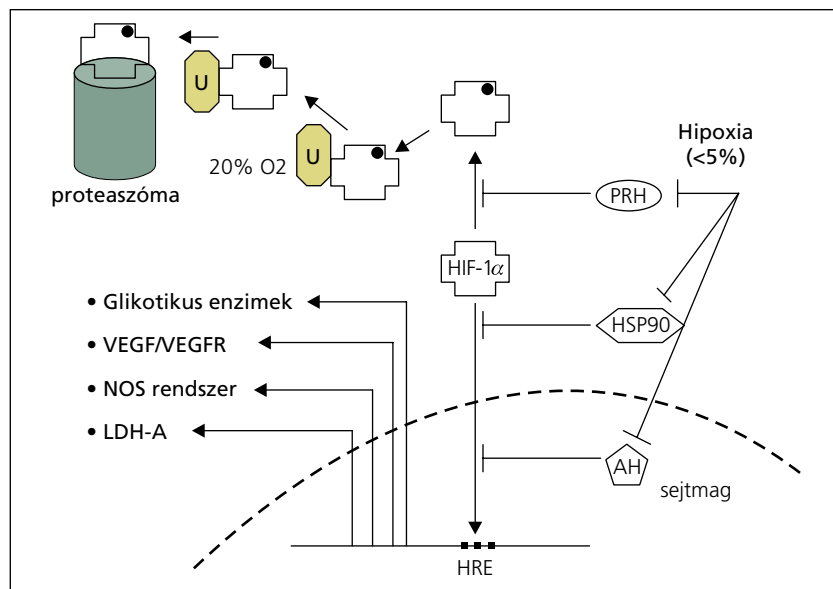
A többszörös kináz-gátlók közül a VEGFR-1, -2, -3-ra, a PDGFR- α , - β -ra, és a C-KIT-re ható GW 780604 (Pazopanib) fázis I vizsgálatban 7 citokinrezisztens vesesejtes carcinomás beteg közül 6-nál figyeltek meg PR vagy MR szintű tumorcsökkenést (36). A VEGF-receptorok, PDGFR- α és C-KIT tirozinkináz-inhibitor AG-013736 fázis II vizsgálata 52 előrehaladott, citokinrezisztens vesecarcinomás betegen történt. A legjobb válasz PR volt, amit 24 betegnél (46%) értek el (33). A VEGFR-1, -2 és PDGFR tirozinkináz-inhibitor PTK787/ZK222584 fázis I vizsgálatában citokinrezisztens, metasztatikus vesecarcinomásban szenvedő betegeket vontak be. 19%-ban észleltek PR-t vagy MR-t és a betegek 60%-ánál alakult ki stabil állapot (6).

Klinikailag hatékony többszörös célpontú tirozinkináz-gátlók

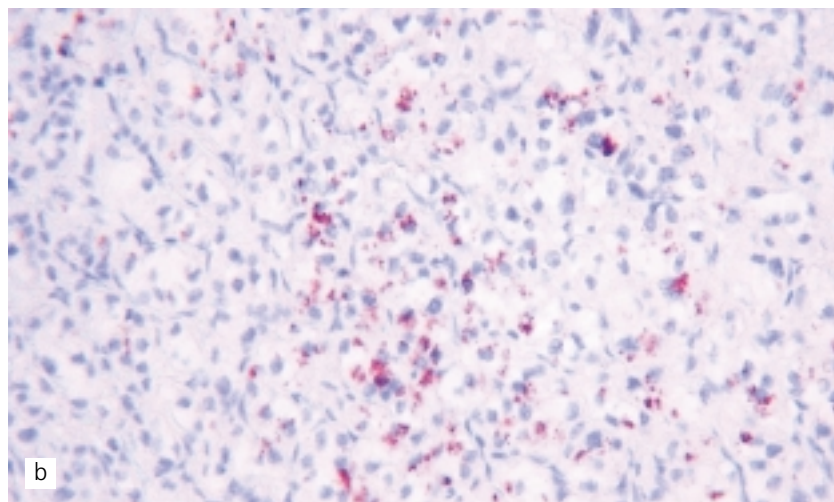
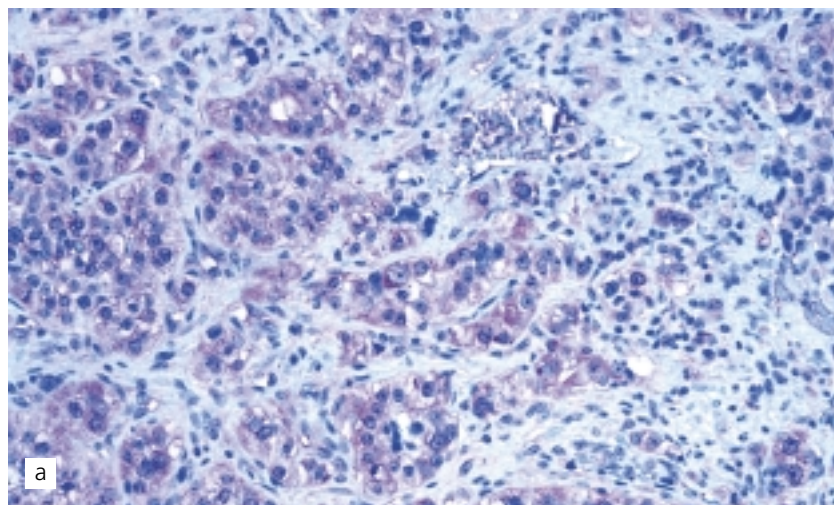
A Sunitinib (Sutent: SU11248, sunitinib malát) VEGFR, PDGFR, KIT, RET, FLT3 tirozinkináz-gátló. A szerrel két nyílt, multicentrikus fázis II vizsgálatot végeztek citokinrezisztens metasztatikus veserákban szenvedő betegeken (20, 21). Az első vizsgálatban a betegek száma 63, a másodikban 106 volt. A VSVR aránya az első vizsgálatban 87%, a másodikban 100% volt. Hasonlóan kiegyensúlyozott volt a két csoportban a terápia előtti nephrectomia és citokinterápia, valamint a metasztázisok helye, száma és a Motzer-féle kockázati faktorok is (0, 1). Másodvonalú kezelésként 4 hétig 50 mg/nap sunitinibet adtak, majd két hét szünetet tartottak. Az elsődleges hatásossági végpont az objektív remisszió válaszarány (ORR) volt. A legjobb objektív választ az első vizsgálatban 40%-nak, a másodikban 39%-nak találták. CR az első vizsgálatban nem volt, a másodikban pedig 1%, viszont a PR aránya az első vizsgálatban 40%, a másodikban 38% volt. Tovább menve, az SD az első vizsgálatban 28%, a másodikban 23% volt. A két vizsgálat összevont analízise alapján megállapítható, hogy az objektív remissziós arány (CR + PR) a Sutent-kezeléssel jobb, mint az elsővonalbeli citokinkezeléseké. Tekintettel a kitűnő eredményre, az FDA az USA területén 2006 januárjában másodvonalú kezelésként ideiglenes forgalombahozatali engedélyt adott. 2006. július 19-én az EMEA az EU területére a veserák másodvonalú kezelésére engedélyezte. A 2006-os ASCO-n számolt be Motzer* az

3. ábra. Hypoxia által szabályozott molekuláris mechanizmusok.

AH = arilhidroxiláz, HRE = HIF-reagáló elem a gén promoter régiójában, HSP = hő sokk-protein, NOS = nitrogén-oxid-szintáz, PRH = prolinhidroxiláz, U = ubikvitinligáz, VHL = von Hippel-Lindau fehérje



4. ábra. Világossejtes veserák angiogén fenotípusa; VEGF (a) és VEGFR2 (b) protein kimutatása VSVR-sejtekben. Immunhisztokémia: anti-humán VEGF ill. -VEGFR2 antitest (R&D), LSAB kit (Dako).



immunkemoterápia-naiv betegeken IFN- α -val és sunitinib/Sutenttel végzett randomizált elsővonalbeli kezelésről. A sunitinib az IFN- α -hoz viszonyítva szignifikánsan megnyújtotta a progressziómentes túlélést (11 hónap vs. 5 hónap), és szignifikánsan jobb objektív remissziót ért el a Sutent-karon (31% vs. 6%).

A B-Raf, C-Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, PDGFR, c-KIT gátló Sorafenib (Nexavar; BAY 43-9006) (1) fázis III multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatába 903 beteget vontak be. Az elsődleges végpontok a túlélés és a progressziómentes túlélés voltak. A betegek közepes és jó prognosztikai csoportba tartoztak. A sorafenib-csoportban a medián túlélés 19,3 hónap, a placebo-csoportban 15,9 hónap volt. A sorafenib-kezelés különösen a progressziómentes túlélésben hozott jelentős javulást (167 nap vs. 84 nap). A kezelés a progresszió kockázatát 56%-kal csökkentette (29).

Molekuláris diagnosztika/predikció

A VSVR klasszikus prognosztikus faktorai az aneuploidia és a magas S-fázis-frakció. Ezekhez újabban a p53-mutáció, AR- és caveolin-1-expresszió, valamint a XIAP-negativitás csatlakoztak, mint a kedvezőtlen prognózis markerei. Az adhéziós molekulák közül a cadherin-6 és a MUC1 expresszója rossz prognózist jelent az ADAM8 proteázával együtt (15).

A progrediáló metasztatikus VSVR kezelésének alapja mind a mai napig a citokinterápia volt (IL-2, IFN- α 2), azonban igen kevés adatunk van arról, hogy mi a molekuláris feltétele e terápiák sikerességének (25). A perifériás vérben a neutrofilek csökkenése, míg a tumorszövetben a CD4⁺ és/vagy CD8⁺ sejt infiltrátum fokozódása látszik összefüggésben állni a citokinterápia hatásosságával (4, 32). Miután a VSVR-sejtek IFN-érzékenységét a p53 mediálja és a HLA-I és -II indukciójához kapcsolható (13, 41), célszerű volna ebből a szempontból (is) ismerni a daganatok p53-mutációs státusát (ld. később).

A VSVR jellemzően konstitutívan expresszálja az EGFR-t, valószínűleg a HIF-1 α konstitutív aktivitása révén, miután sem mutáció, sem amplifikáció nem volt kimutatható ebben a génben (34, 39). Mindezek mellett VSVR-ben az EGFR igen heterogénen expresszálódik (2b. ábra). A Gefitinibbel folytatott vizsgálat során az EGFR-expresszió nem korrelált a klinikai válasz kialakulásával (14).

1. táblázat. Néhány emberi daganat érdeniztása (18)

	Primer tumor	Csonttáttét
Veserák	374,3 $\pm$ 112,7	271,0 $\pm$ 64,0
Tüdőrák (adenocarcinoma)	130,3 $\pm$ 26,0	194,3 $\pm$ 84,0
Emlőrák	122,9 $\pm$ 68,7	140,1 $\pm$ 110,6
Az adatok CD34 ⁺ érszám/mm ² -t jelölnék (átlag $\pm$ SD)		

A VSVR angiogén fenotípusának alapja a VHL gén mutációs vagy metilációs inaktiválódása és a következményes HIF-1 α -aktiválódás (15) (3. *ábra*). A HIF-1 α transzkripció aktivítása vezet a VEGF, IGF, a GLUT1 transzporter, glikolitikus enzimek, az LDH-A valamint a karbonanhidráz-IX fokozódó expressziójához (26). VSVR-ben az enormis VEGF-termelés (4a. *ábra*) vezet a nagyfokú tumorindukált angiogenezishez (1. *táblázat*) és az emberi daganatok között igen magas tumorális érzékszításhoz (18). Ugyanakkor a szérum-VEGF prognosztikus értéke bizonytalan (23), de a tumorsejtek VEGF-expressziója a veserák stádiumával és grádusával függ össze (13). Miután a VSVR angiogén fenotípusa a VHL gén inaktiválódásától függ, fontos lenne ismerni állapotát az egyes daganatokban, és hogy ez mennyiben befolyásolja a VEGF-expressziót. Előzetes vizsgálatok arra utalnak, hogy a VHL-mutáció illetve promoterének hipermetilációja az anti-VEGF illetve -VEGFR2 terápiák jobb hatásfokához társulnak (31). Az anti-VEGF terápia esetében a szérum-VEGF-szint változásai nem korreláltak a klinikai válasszal (30). Teoretikusan a VSVR VHL-, HIF-1 α - és p53-státusa tűnik olyan molekuláris marker-készletnek, amely befolyásolhatja az angiogén geno/fenotípust. A VEGFR2-t célzó kezelések szempontjából érdekes lehet, hogy a proliferáló daganattal asszociált endotélsejtek mellett maguk a VSVR-sejtek is expresszálhatják a VEGFR1-et és VEGFR2-t (4b. *ábra*) (17, 38), ami felveti annak a lehetőségét, hogy az erre ható gyógyszernek direkt antitumorális hatása is volna. Sajnos a Sutent klinikai vizsgálataiban ilyen adatok nem állnak rendelkezésre.

Következtetések

A világossejtes veserák iskolapéldáját szolgáltatja az onkológia paradigmaváltásának. A klinikai onkológia felgyorsuló fejlődésének alapja a molekuláris genetikai és a molekuláris patológiai ismeretek bővülése, melynek révén egy-egy daganat viselkedését meghatározó kritikus génhibákra derül fény. Ezek a génhibák szolgáltatnak „validált” célpontokat az új terápiák számára, melyek szerencsés esetben alapvetően megváltoztatják az adott daganat kezelését és a betegség kimeneteletét. Azt reméljük, hogy a veserákok fenti példája további daganatok célzott kezelésének kidolgozásához szolgáltat tanulságokat.

Köszönetnyilvánítás

Ezt a munkát az NKFP1-00024/2005 program támogatja.

Irodalom

- Adnane L, Traill PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar (R)), a dual-action inhibitor that targets FAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGRF in tumor vasculature. *Methods Enzymol* 407:597-612, 2005
- Beeram M, Rowinsky EK, Weiss GR, et al. Durable disease stabilization and antitumor activity with OSI-774 in renal cell carcinoma: a phase II, pharmacokinetic (PK) and biological correlative study with FGD-PET imaging. *J Clin Oncol* 22(Suppl 15):3050, 2004
- Beniers AJ, Peelen WP, Debruyne FM, Schalken JA. HLA-class-I and -class-II expression on renal tumor xenografts and the relation to sensitivity for alpha-IFN, gamma-IFN and TNF. *Int J Cancer* 48: 709-716, 1991
- Bromwich E, McMillan DC, Lamb GW, et al. The systemic inflammatory response, performance status and survival in patients undergoing alpha-interferon treatment for advanced renal cancer. *Br J Cancer* 91:1236-1238, 2004
- Chuang ST, Chu P, Sugimura J, et al. Overexpression of glutathione-S-transferase alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 102:925-932, 2005
- Dreys J, Müller-Driver R, Witting C, et al. PTK787/ZK 222584, a specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 62:4015-4022, 2002
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of kidney. In: WHO Classification of Tumours. Tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, France, 2004
- Elaraj DM, White DE, Steinberg SM, et al. A pilot study of antiangiogenic therapy with bevacizumab and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother* 27:259-264, 2004
- Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 23:7889-7896, 2005
- Hedberg Y, Ljungberg B, Roos G, Landberg G. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray. *Br J Cancer* 88:1417-1423, 2003
- Higgins JP, Shinghal R, Gill H, et al. Gene expression patterns in renal cell carcinoma assessed by complementary DNA microarray. *Am J Pathol* 162:925-932, 2003
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon- α plus temsirolimus for patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *N Engl J Med*, 2006 (in press)
- Jacobsen J, Grankvist K, Rasmussen T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 93:297-302, 2004
- Jermann M, Stahel RA, Salzberg M, et al. A phase II, open-label study of gefitinib (IRESSA) in patients with locally advanced, metastatic, or relapsed renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 57:533-559, 2006
- Kopper I, Tímár J. Genomics of renal cell cancer – Does it provide breakthrough? *Pathol Oncol Res* 12:5-11, 2006
- Lin F, Yang W, Betten M, et al. Expression of S-100 protein in renal cell neoplasms. *Hum Pathol* 37:462-470, 2006
- Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, et al. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 98:661-667, 2006
- Lőrincz T, Tímár J, Szendrői M. Alterations of microvascular density in bone metastases of adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res* 10:149-153, 2004
- Mancuso A, Sternberg CN. New treatment for metastatic kidney cancer. *Can J Urol* 12(Suppl 1):66-70, 2005
- Motzer R, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:16-24, 2006
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295:2516-2524, 2006
- Na X, Wu G, Ryan CK, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 α expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 170:588-592, 2003

23. Negrier S, Perol D, Menetier-Caux C et al. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 - from the Groupe Français d'Immunothérapie. *J Clin Oncol* 22:2371-2378, 2004
24. Ottó Sz, Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magyar Onkológia* 49:99-107, 2005
25. Padrik P. Prognostic factors of immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* 20:325-334, 2003
26. Pantuck AJ, Zeng G, Beldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 9:4641-4652, 2003
27. Patel PH, Chaganti RSK, Morzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 94:614-619, 2006
28. Polite BN, Desai AA, Manchen B, Stadler WM. Combination therapy of imatinib mesylate and interferon-alpha demonstrates minimal activity and significant toxicity in metastatic renal cell carcinoma: results of a single-institution phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 4:257-280, 2006
29. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:4669-4670, 2006
30. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23:1028-1043, 2005
31. Rini BI, Jaeger E, Weinberg V. clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status. *BJU Int* 98:756-762, 2006
32. Royston P, Sauerbrei W, Ritchie A. Is treatment with interferon-a effective in all patients with metastatic renal carcinoma? A new approach to the investigation of interactions. *Br J Cancer* 90:794-799, 2004
33. Rugo HS, Herbst R, Lin G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patient with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical result. *J Clin Oncol* 23:5474-5483, 2005
34. Sakaeda T, Okumura N, Gotoh A, et al. EGFR mRNA is upregulated, but somatic mutations of the gene are hardly found in renal cell carcinoma in Japanese patients. *Pharm Res* 22:1757-1761, 2005
35. Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB, et al. Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. *J Mol Diagn* =:206-218, 2005
36. Sternberg CN. Pazopanib (GV 780604): Phase 1 and clinical development. The First European International Kidney Cancer Symposium, Madrid, Spain, 2006
37. Takahashi M, Yang XJ, Sugimura J, et al. Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. *Oncogene* 22:6810-6818, 2003
38. Tsuchiya N, Sato K, Akao T, et al. Quantitative analysis of gene expression of vascular endothelial growth factor-related factors and their receptors in renal cell carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 195:101-113, 2001
39. Uhlman DL, Nguyen P, Manivel JC, et al. Epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha expression in papillary and nonpapillary renal cell carcinoma: correlation with metastatic behavior and prognosis. *Clin Cancer Res* 1:913-920, 1995
40. Vuky J, Fotoohi M, Isacson C, et al. Phase II trial of imatinib mesylate (formerly known as STI-571) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:1672, 2003 (abstract)
41. Wittnebel S, Jalil A, Thierry J, et al. The sensitivity of renal cell carcinoma cells to interferon alpha correlates with p53-induction and involves Bax. *Eur Cytokine Netw* 16:123-127, 2005
42. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349:427-434, 2003
43. Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res* 10:6367S-6370S, 2004
44. Yao M, Tabuchi H, Nagashima Y, et al. Gene expression analysis of renal carcinoma: adipose differentiation related protein as a potential diagnostic and prognostic biomarker for clear-cell renal carcinoma. *J Pathol* 205:377-387, 2005
45. Young AN, de Oliveira Salles PG, Lim SD, et al. Beta defensin-1, parvalbumin and vimentin: a panel from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol* 27:199-205, 2003

* Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Kim ST, Baum CM, Figlin RA and the SU11248 Study Group: Phase 3 Randomized Trial of Sunitinib malate (SU11248) versus Interferon-alfa as First-line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. 42nd ASCO Annual Meeting, 2006, LB3