

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát disertační práce

Molekulární biologie nádorů ledvin v klinickém využití
Molecular biology of renal tumours in clinical use

Ivan Trávníček

Plzeň 2017

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* doktorského studijního programu Chirurgie na LF UK v Plzni.

Uchazeč: *MUDr. Ivan Trávníček, Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*

Předseda oborové rady: *prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.*

Školitel: *prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA., Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*

Konzultant: *prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D., Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

Oponenti:

doc. MUDr. Viktor Soukup, Ph.D., Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu *Chirurgie*

se koná:

Místo obhajoby: Plzeň

Tato disertační práce vznikla za podpory grantu IGA NT 12010-5/ 2011 a MZ ČR RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Obsah

1 Úvod	6
2 Hypotézy práce	7
3 Cíl	7
4 Materiál a metody	7
4.1 Histologické a imunohistochemické vyšetření	11
5 Výsledky	11
5.1 Shrnutí výsledků	13
6 Diskuse	13
7 Závěr	14
Literatura	15
Seznam publikací v databázi PubMed	28
Seznam publikací v českých periodících	30
Seznam přednáškové činnosti na státních a mezinárodních kongresech	32

Molekulární biologie nádorů ledvin v klinickém využití

Souhrn

Cíl: Cílem práce je identifikovat možné tkáňové biomarkery ke zhodnocení efektu sunitinibu v léčbě metastatického světlobuněčného renálního karcinomu.

Materiál a metody: Retrospektivně hodnocená studie. Ze 119 pacientů léčených v naší nemocnici cílenou léčbou pro metastatický karcinom ledviny (mRCC) od 2005 do 2012 bylo 45 vhodných k další analýze. Z nich 42 (93,3%) bylo světlobuněčných (CCRCC), jeden papilární (PRCC), jeden chromofóbní (CHRCC) a jeden neklasifikovaný RCC. Ze skupiny mCCRCC bylo 40 léčeno sunitinibem, u 14 pacientů (32,6%) byl sunitinib podán po selhání léčby cytokiny (INF- α a IL-2), u 4 pacientů (10%) byl sunitinib druhou linií po sorafenibu. Při operačním výkonu pro primární tumor byly odebrány vzorky tkáně tumoru a zdravého parenchymu ledviny, následně byly vyšetřeny imunohistochemicky a semikvantitativně byla hodnocena přítomnost sledovaných biomarkerů: mTOR, p53, VEGF, HIF1, HIF2, CAIX. Průměrná míra exprese tkáňových markerů byla hodnocena ve vztahu k odpovědi tumoru na podávanou léčbu, ve skupinách pacientů bez odpovědi na léčbu (progrese) a pacientů s odpovědí na léčbu (stabilní onemocnění či regrese tumoru), hodnocení při první kontrole po zahájení léčby po 3 až 7 měsících. Výsledky jsme hodnotili pomocí Studentova T-testu.

Výsledky: Statisticky významný rozdíl byl v expresi v tkáni tumoru oproti zdravé tkáni u skupiny bez progrese u mTOR (4% vs. 16,7%; $p < 0,05$), p53 (4% vs. 12,7%; $p < 0,05$), VEGF (62,7% vs. 45%; $p < 0,01$), CAIX (45% vs. 15,33%; $p < 0,01$). Statisticky významný rozdíl mezi tumorem a zdravou tkání byl v expresi p53 a CAIX také ve skupině s progresí onemocnění (3% vs. 21,3%; $p < 0,05$ respektive 36,3% vs. 12%; $p < 0,05$). V porovnání skupin pacientů s odpovědí na léčbu a s progresí onemocnění nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi testovanými tkáněmi. Statisticky významný rozdíl byl také v porovnání četnosti vysoké exprese znaku mezi tkání tumoru a zdravou tkání (více než 60%) u VEGF (65% vs. 35%; $p < 0,05$) a CAIX (42% vs. 8%; $p < 0,01$) ve skupině bez progrese. CAIX je významně více exprimována ve tkáni tumoru oproti zdravé tkáni ve všech skupinách.

Závěr: Významně vyšší exprese VEGF ve tkáni tumoru oproti zdravé tkáni ledviny může predikovat lepší odpověď na podávání sunitinibu a naopak vysoká exprese VEGF ve zdravé tkáni ledviny může být prediktorem horší odpovědi na léčbu.

Molecular biology of renal tumours in clinical use

Summary

Aim: To identify tissue biomarker that are predictive of the therapeutic effect of sunitinib in treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma (mCRCC).

Material and methods: Our study included 39 patients with mCRCC; these were selected from 119 patients who received sunitinib in our hospital between the years 2005 – 2012 according to inclusion criteria of the study. Patients were stratified into two groups based on their response to sunitinib treatment; non-responders (progression), and responders (stable disease, regression). The effect of treatment was measured by comparing imaging studies performed before the initiation of treatment, with those done between 3rd and 7th months of treatment. Histological samples of tumour tissue and healthy renal parenchyma, acquired during surgery of the primary tumour, were examined with immunohistochemistry to detect tissue biomarkers (mTOR, p53, VEGF, HIF1, HIF2, CAIX). The average levels of biomarker expression in both, tumour tissue, as well as in healthy renal parenchyma were compared between the two groups of patients. Results were evaluated using Student's T-test.

Results: When considering the results of the group of responders, statistically significant differences in marker expression in tumour tissue versus healthy parenchyma were found for mTOR (4% vs. 16.7%; $p=0,01031$), p53 (4% vs. 12,7%; $p=0,042019$), VEGF (62,7% vs. 45%; $p=0,019836$) and CAIX (45% vs. 15,33%; $p=0,001624$). A further significant difference was found in the frequency of high expression (more than 60%) between tumour tissue and healthy parenchyma in VEGF (65% vs. 35%; $p=0,026487$) and CAIX (42% vs. 8%; $p=0,003328$). In the group of non-responders, a statistically significant difference was evident in p53 a VEGF expression in tumour versus healthy tissue (3% vs. 21.3%; $p=0,02824$ resp. 36.3% vs. 12%; $p=0,011921$).

Conclusion: A significantly higher expression of VEGF in CRCC in comparison to healthy parenchyma, can predict a better response to sunitinib. On the other hand, the high expression of VEGF in healthy renal parenchyma can predict worse response to treatment.

Molekulární biologie nádorů ledvin v klinickém využití

1 Úvod

Incidence zhoubných nádorů ledvin celosvětově narůstá. Nádory ledvin představují 2,4% všech ročně hlášených nádorů celosvětově a 3,8% v Evropě s incidencí přepočtenou na světový standard (ASR-W) 11,6 na 100 tisíc a rok (data za rok 2012) (1). V České republice je však incidence dlouhodobě nejvyšší a dosahuje hodnoty 30,0 absolutně, v přepočtu na světový standard pak 15,4, data za rok 2014 (2). Nárůst incidence je převážně na vrub zvyšujícímu se zachytu nádorů ve stadiu I (T1N0M0), kterých v roce 2001 bylo 29,2% ze všech hlášených zhoubných nádorů ledviny a v roce 2014 již 54,6%. Rozdíly v incidenci ostatních stádií nejsou tak markantní. Dlouhodobě však činí incidence zhoubných nádorů ledviny stádia IV, tedy lokálně pokročilých nebo metastazovaných, přibližně jednu pětinu (2). Zhoubné nádory ledvin jsou onemocněním převážně starší populace s maximem incidence v 6. až 7. dekádě života. V rámci České republiky je dlouhodobě nejvyšší incidence v Plzeňském a Jihočeském kraji a na Vysočině. Mortalita u nádorů ledvin dlouhodobě klesá, v roce 2000 dosahovala 7,21 úmrtí na 100 tisíc a rok (ASR-W), v roce 2014 pak již 4,8. Trendu klesající mortality je dosaženo především nárůstem incidence nižších stádií nádorů a také možností jejich efektivní chirurgické léčby. Mortalita nádorů metastazovaných je však dlouhodobě vysoká. V roce 2000 tak odpovídala hodnotě 0,89 a v roce 2014 hodnotě 0,86.

Systémová léčba metastatického karcinomu ledviny (mRCC) v současné době využívá především preparáty tzv. cílené terapie (angl. *targeted therapy*). Jedná se o paliativní léčbu, chirurgické odstranění masy tumoru je dosud jedinou kurativní možností. Tato moderní léčba prodlouží přežití bez progresu (PFS, *progression-free survival*) velké části pacientů až dvojnásobně ve srovnání s cytokinovou terapií a nežádoucí účinky (palmoplantární erytrodysestézie – tzv. *hand-foot syndrome*, hypertenze, únava, zvracení atd.) jsou méně závažné než u cytokinové léčby („*flu-like*“ syndrom, kardiovaskulární obtíže, neurologické symptomy, hematologická a hepatotoxicita), efekt na celkové přežití (OS, *overall survival*) není tak výrazný. V obsáhlých metaanalýzách proběhlých studií a při porovnání OS u pacientů léčených v éře cytokinové léčby s těmi léčenými cílenými preparáty bylo dosaženo zlepšení celkového přežití v řádu měsíců, prodloužení OS o 1/4 až 1/3 (3)(4).

Léčba je dosud velice nákladná a míra jejího efektu je prakticky nepředvídatelná. Možnost odhadnutí odpovědi na cílenou léčbu by zlepšila a zrychlila strategii léčby a v neposlední řadě by léčbu i zlevnila. Karcinom ledviny je však heterogenní skupinou jak do počtu histopatologických typů, tak i z pohledu genetické variability v rámci jedné histologické kategorie a dokonce i v rámci jednoho nádoru. Snaha o nalezení vhodného molekulárního markeru je navíc ztížena i komplexností a provázáním signálních drah růstu a angiogeneze nádorů. Není tedy zatím k dispozici žádný specifický biomarker, který by predikci umožnil. Přesná diagnostika nádoru se v současné době neobejde bez genetického vyšetření a právě genetické mapování tkáně tumoru zřejmě bude klíčem k personalizovanému přístupu v léčbě mRCC.

2 Hypotézy práce

Cílená léčba zasahuje do signálních drah kontrolujících převážně neoangiogenezi, dále proliferaci a přežívání nádorových buněk. V případě renálního karcinomu obecně je nejpodstatnější hyperaktivita proangiogenní dráhy VEGF hyperstimulované nadbytkem HIF 1 α při defektu *VHL* (genu Von Hippel-Lindau) a nedostatku pVHL (proteinu VHL). Pro nádory ledvin je charakteristická tkáňová hypoxie při vyšší spotřebě než přísunu kyslíku. Neoangiogeneze je u karcinomu ledviny oproti jiným solidním nádorům výraznější (81). Předpokládáme souvislost mezi aktivitou signálních drah a mírou efektu léčby do těchto drah zasahující.

Stanovili jsme přítomnost a semikvantitativně zhodnotili úroveň exprese klíčových proteinů signálních drah VEGF/VEGFR (vaskulární endoteliální růstový faktor/VEGF receptor) pomocí imunohistochemie. Zaměřili jsme se na rozdílnosti mezi tkání primárního tumoru a zdravého parenchymu ledviny u pacientů léčených pro metastatický renální karcinom a také jsme porovnali jednotlivé tkáně mezi skupinami pacientů, u kterých byla či nebyla prokázána objektivní odpověď na léčbu nejčastěji používaným tyrosinkinázovým inhibitorem – sunitinibem.

3 Cíl

Identifikovat možné tkáňové biomarkery v nádorové tkáni světlobuněčného renálního karcinomu, které by bylo možné využít k predikci efektu léčby sunitinibem ve fázi generalizovaného onemocnění.

4 Materiál a metody

Stanovili jsme panel proteinů, které jsou součástí signálních drah angiogeneze, růstu a přežívání nádorových buněk. Byly zahrnuty klíčové proteiny VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) signální dráhy a molekuly podstatné pro hypoxický metabolismus tumoru: hypoxií indukovaný faktor alfa 1 (HIF-1 α), hypoxií indukovaný faktor alfa 2 (HIF-2 α), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), karboanhydráza IX (CAIX), savčí rapamycinový receptor (mTOR) a protein 53 (p53). Pomocí imunohistochemického vyšetření histologických řezů byla stanovena aktivita těchto proteinů jak v tkáni tumoru, tak ve zdravé tkáni ledviny. Vzorky tkáně tumoru a ledvinného parenchymu byly získány z preparátu odstraněného primárního nádoru. Tkáně byly poté uchovány v parafinových bločcích k dalšímu zpracování.

Do studie bylo zahrnuto 39 pacientů s metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem (mCCRCC). Tito byli vybráni z celkového počtu 119 pacientů, kteří byli léčeni sunitinibem v onkologickém centru naší nemocnice pro metastatický renální karcinom v letech 2005-2012. Pacienti byli selektováni podle inkluzních kritérií studie, která zahrnovala jednotný histologický typ nádoru, světlobuněčný renální karcinom. Dále dobu podávání sunitinibu alespoň 3 měsíce, hodnocení efektu léčby v pravidelných intervalech pomocí RECIST kritérií 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) (194) a přítomnost dostatečného množství uchované tkáně nádoru a zdravého parenchymu ledviny ve formě parafinových bločků v tkáňovém archivu k imunohistochemickému vyšetření.

Z celkového počtu 119 pacientů léčených v onkologickém centru naší nemocnice sunitinibem pro metastatický renální karcinom (mRCC) pouze u 45 byly k dispozici vzorky tkáně tumoru a zdravého parenchymu ledviny. Z nich byli 3 vyloučeni pro odlišný histologický typ nádoru (1x papilární RCC typ 1 dle Delahunta, 1x chromofobní RCC, 1x neklasifikovaný RCC), 1 pacient pro nedostatečně dlouhou dobu užívání sunitinibu (méně než 2 cykly) a 2 pacienti pro insuficientní data ve fázi sledování onemocnění. Pacienti zařazení do studie byli pro primární nádor operováni mezi lety 2002 a 2012.

Ihned po operačním výkonu standardně odebíráme vzorky tkáně tumoru a zdravé tkáně ledviny, které jsou následně hluboce zmrazeny a uchovány pro potřebu možného dalšího zpracování především genetické analýzy. Odběr tkání, jejich uchovávání i následné použití pro vědeckou práci je legislativně ošetřeno a schváleno lokální etickou komisí Fakultní nemocnice (FN) Plzeň. Pacienti před plánovanou operací pro nádor ledviny na Urologické klinice FN Plzeň podepisují informovaný souhlas s využitím odebraných tkání k vědeckým účelům.

V naší studii však byly použity tkáňové bločky po fixaci tkáně formaldehydem a fixované v parafinu (FFPE, *formalin-fixed paraffin-embedded*), získané v rámci zpracování samotného preparátu nefrektomované ledviny nebo resekovaného tumoru před histopatologickým vyšetřením. Takto byly uchovány v archivu ústavu patologické anatomie naší nemocnice. Dostatečné množství uchované tkáně k imunohistochemickému vyšetření bylo jednou z podmínek zařazení do studie.

Charakteristiky pacientů zařazených do studie shrnuje tabulka 1.

Sunitinib byl podáván perorálně v jedné denní dávce 50 mg v 1.-28. dnu šestitýdenního cyklu. Dle tolerance léčby či výskytu vedlejších účinků léčby byly dávky individuálně upraveny na 37,5mg nebo 25mg. Redukce dávky nebyla v hodnocení efektu a délky trvání léčby zohledněna, jedná se o standardizovaný léčebný režim.

Ve 14 případech (14/39; 36%) byli pacienti před zahájením léčby sunitinibem léčeni imunochemoterapií (5-fluorouracil + interferon α + interleukin 2) a to alespoň 1 měsíc. Ve 4 případech (4/39; 10%) byl sunitinib podán ve druhé linii cílené léčby po sorafenibu. Průměrná doba od operačního výkonu primárního tumoru do diagnózy metastatického postižení byla 18,2 měsíce (0,0-74,3 měsíce), průměrná doba od průkazu metastatického postižení do zahájení léčby sunitinibem byla 10,2 měsíce (0,2-49,2 měsíce). Průměrné trvání léčby sunitinibem v celé skupině bylo 15,8 měsíce (3,4-57,4 měsíce), ve skupině respondérů 19,4 měsíce (3,9-57,4 měsíce), ve skupině non-respondérů pak 4,9 měsíce (3,4-8,5 měsíce).

Efekt léčby byl hodnocen porovnáním vývoje sledovaných metastatických lézí pomocí komparabilních zobrazovacích metod (CT, RTG plic, celotělová 18-FDG PET-CT) a hodnocen dle RECIST kritérií (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 (194). Vyšetření byla provedena po 2-5 cyklech léčby, průměrně 4,3 měsíce od zahájení léčby (2,6-6,8 měsíce). Tato byla porovnána s vyšetřením

provedeným před léčbou, průměrný interval mezi porovnávanými vyšetřeními byl 5,4 měsíce (2,7-9,1 měsíce).

Progrese onemocnění byla zaznamenána u 11 (11/39; 28,2%) pacientů. Podle RECIST kritérií byl jako progrese onemocnění stanoven nárůst součtu nejdelších rozměrů měřených lézí o více než 20% oproti vstupnímu vyšetření, nebo nález nových metastatických ložisek. Pacienti s progresí onemocnění tvořili skupinu tzv. non-respondérů na léčbu. V 19 (19/39; 48,7%) případech byl vývoj onemocnění hodnocen jako regrese ložisek, a to v případě zmenšení součtu nejdelších rozměrů ložisek o 30% a více, v soulasu s RECIST. Celkem 9 (9/39; 23,1%) případů, kdy nedošlo ani k signifikantní progresi ani regresi ložisek, bylo hodnoceno jako stabilní onemocnění. Případy s popsanou regresí ložisek a stabilním onemocněním byly zařazeny do skupiny tzv. respondérů. Kompletní remise onemocnění nebyla zaznamenána.

Následně byli pacienti rozděleni do skupin podle přežití bez progrese (PFS, progression free survival) na skupinu s PFS kratším než 1 rok (PFS<1y) a PFS delším než 1 rok (PFS≥1y). Přežití bez progrese jsme definovali jako čas od zahájení léčby sunitinibem do prvního pozorování známek progrese onemocnění. Ve skupině PFS<1y bylo 18 pacientů (18/39; 46,2%) s PFS průměrně 5,6 měsíců (od 3,4 do 9,8 měsíců). Ve skupině PFS≥1y bylo pacientů 21 (21/39; 53,8%), průměrná PFS zde dosahovala 26,5 měsíců (od 12,2 do 56,8 měsíců).

Tabulka 1 - Charakteristiky pacientů

Parametr		Počet
Počet pacientů celkem		39 (100%)
Pohlaví	muži	27 (69%)
	ženy	12 (31%)
Věk v době operace (roky)		56,7 (39,6-71,1)
Věk při zahájení léčby (roky)		59,1 (41,0-78,3)
pT	1	7
	2	6
	3a	14
	3b	11
	4	1
Fuhrmanové grade	1	13
	2	21
	3	2
	4	3
Generalizace v době diagnózy	N+ či M+	11 (28%)
Stádium onemocnění v době diagnózy	I	7
	II	5
	III	15
	IV	12

Tabulka 2 - Data o léčbě

Čas od operace do generalizace (měsíce)		18,2 (0,0-74,3)
Čas od generalizace do zahájení léčby (měsíce)		10,2 (0,2-49,2)
Pacienti předléčení imunochemoterapií		14 (36%)
Délka podávání sunitinibu	celkem (měsíce)	15,8 (3,4-57,4)
	skupina s objektivní odpovědí	19,4 (3,9-57,4)
	skupina v progresi	4,9 (3,4-8,5)

4.1 Histologické a imunohistochemické vyšetření

Pro potřeby histologického vyšetření byly tkáňové vzorky po odběru fixovány v pufovaném 4% formaldehydu a zality do parafinových bločků. Histologické řezy o tloušťce 5 µm byly následně barveny hematoxylinem a eosinem. Pomocí světelné mikroskopie byly vybrány přibližně stejně velké řezy jak nádorové tak nenádorové tkáně z každého vyšetřovaného případu. Imunohistochemická vyšetření byla provedena pomocí automatického obarvovače Ventana Benchmark XT (Ventana Medical System, Inc., Tucson, AZ, USA).

K vyšetření byly užity následující protilátky: mTOR (polyklonální, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA, 1:50), p53 (DO-7, monoklonální, Dako, Glostrup, Denmark, 1: 50), VEGF (Y103, monoklonální, ABCAM, Cambridge, UK, 1:50), HIF 1 (ESEE 122, monoklonální, ABCAM, Cambridge, UK, 0,5: 150), HIF 2 (ep190b, monoklonální, ABCAM, Cambridge, UK, 1:30), karboanhydráza IX (rhCA9, monoklonální, RD systems, Abingdon, GB, 1:100). Každá série vyšetření byla kontrolována pozitivními a negativními vzorky.

Stanovili jsme stupně obarvení vzorků tkání odpovídající přítomnosti sledovaných markerů. Negativní nálezy, pokud žádné zbarvení při imunohistochemickém vyšetření nebylo přítomno; ojedinělá pozitivita, pokud pouze několik buněk tkáně je jasně pozitivní (méně než 5%); fokální pozitivita, kdy velké skupiny buněk nebo souvislý okresek tkáně (do 50 %) je pozitivní v tkáni jinak negativní; difuzní pozitivita, kdy s protilátkou reaguje většina buněk. Intenzitu zbarvení při pozitivním nálezu jsme kvantifikovali poměrným číslem 1-3, kdy hodnota 3 odpovídá maximální míře zbarvení dle porovnání s pozitivní kontrolou, tedy 100%. Čísla 1 a 2 pak poměrně odpovídala míře zbarvení 33% respektive 66%. V jednotlivých skupinách pak byla vyhodnocena průměrná pozitivita a vyjádřena procentuálně.

V případech positivity jen ojedinělých buněk byly tyto v celkovém výsledku zanedbány a takový vzorek hodnocen jako celkově negativní. V případě středně silně a silně intenzivní fokální positivity, kdy množství pozitivní tkáně sice není ve vzorku majoritní, ale není zanedbatelné, jsme hodnotili takový vzorek jako slabě celkově pozitivní, hodnotou 1, v procentuálním vyjádření 33%.

5 Výsledky

U všech pacientů v souboru jsme stanovili délku přežití bez progresu (PFS; progression free survival) a celkového přežití (OS; overall survival), po rozdělení do skupin dle efektu léčby hodnoceného dle RECIST kritérií jsme potvrdili delší PFS i OS ve skupině respondérů (R) oproti non-respondérům (NR).

Průměrné PFS ve skupině R dosahovalo 21,4 měsíců (8,5-56,8 měsíců), ve skupině NR (non-respondérů) pak 5,4 měsíců (3,4-8,5 měsíců), rozdíl je statisticky významný, $p=0,0003218$. Stejně i rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami byl statisticky významný, OS ve skupině R (respondérů) bylo 35,1 měsíců (4,6-83,4 měsíce), ve skupině NR (non-respondérů) pak 17,0 měsíců (5,5-30,3 měsíců), $p=0,00187421$.

Ve skupině R (n=26; 19 regrese, 7 stabilní onemocnění) při porovnávání míry exprese jednotlivých sledovaných markerů mezi tkání tumoru a zdravým parenchymem jsme získali statisticky významné výsledky pro následující markery. Signifikantně nižší exprese ve tkáni tumoru oproti zdravému parenchymu byla u mTOR a p53. Průměrná pozitivita mTOR byla 4% ve tkáni tumoru, ve zdravém parenchymu pak 16,7% (p=0,01031), u p53 pak 4% v tumoru, 12,7% ve zdravé tkáni (p=0,042019). Naopak vyšší exprese v tumoru oproti zdravé tkáni byla pozorována u VEGF (62,7% tumor, 45% zdravá tkáň; p=0,019836) a u CAIX (45% tumor, 15,3% zdravá tkáň; p=0,001624). Rozdíly v expresi HIF1 a HIF2 nebyly statisticky signifikantní (p=0,66677 resp. p=0,843603).

Ve skupině NR (n=11) byly statisticky významné rozdíly nalezeny u p53 a CAIX. Exprese p53 byla v tumorózní tkáni nižší oproti zdravé tkáni (3% tumor, 21,3% zdravá tkáň; p=0,02824), u CAIX byla však aktivita v tumorózní tkáni vyšší než ve zdravé (36,3% tumor, 12% zdravá tkáň; p=0,011921). U ostatních vyšetřovaných markerů signifikantní rozdíly nalezeny nebyly. Marker VEGF byl v obou druzích tkáně ve skupině non respondérů exprimován stejnou měrou (tumor 57,7%, zdravá tkáň 57,7%, p=1,00).

Data jsme analyzovali také hodnocením četnosti vysoké exprese. Hodnoty celkové exprese markerů vyšší než 2+, procentuálně více než 60%, byly uvažovány jako celkové pozitivní nález. Signifikantní rozdíly byly nalezeny u VEGF (65% tumor, 35% zdravá tkáň, p=0,026487) a CAIX (42% tumor, 8% zdravá tkáň, p=0,003328) ve skupině respondérů.

Následně jsme stratifikovali pacienty dle doby do progresse onemocnění (*progression free survival*, PFS). Medián PFS celé skupiny pacientů byl 12,7 měsíců, v rozmezí od 3,4 do 56,8 měsíců. Medián celkového přežití (*overall survival*, OS) byl 29,9 měsíců, v rozmezí od 4,6 do 83,4 měsíců. V době hodnocení výsledků bylo 15 pacientů stále naživu (38,5%). Tři z nich pokračovali v léčbě sunitinibem. Analyzovali jsme expresi sledovaných markerů po rozdělení do skupin PFS kratší než 1 rok (PFS<1 rok; n=18; medián PFS 4,9 měsíce, od 3,4 do 9,8 měsíců) a PFS delší 1 roku včetně (PFS≥1 rok; n=21; medián PFS 26,7 měsíců, od 12,2 do 56,8 měsíců). V obou skupinách byla zjevná vyšší exprese CAIX ve tkáni tumoru v porovnání se zdravou tkání. Ve skupině PFS<1 rok, průměrná exprese dosahovala 33,3% ve tkáni tumoru, ve zdravé tkáni pak 9,8% (p=0,00169647). Ve skupině pacientů PFS≥1 rok pak v tumoru 50,0% a 18,3% ve zdravé tkáni (p=0,00187404). Opačné rozdíly pak byly nalezeny u p53, kde nižší exprese byla nalezena ve tkáni tumoru oproti zdravé tkáni, jak ve skupině PFS<1 rok (5,9% tumor, 15,9% zdravá tkáň; p=0,04237081), tak ve skupině s PFS≥1 rok (1,7% tumor, 13,3% zdravá tkáň; p=0,0035556). Dále statisticky signifikantní výsledky byly získány pro mTOR ve skupině PFS≥1 rok (1,7% tumor, 13,3% zdravá tkáň; p=0,00547403). Ve skupině PFS<1 rok pak byl nalezen pouze statistický trend (5,9% tumor, 17,6% zdravá tkáň; p=0,09153799).

U markeru VEGF byly výsledky po rozdělení podle PFS srovnatelné s výsledky v rozdělení dle objektivního efektu léčby. Signifikantní rozdíl v expresi byl

zaznamenán ve skupině s PFS \geq 1 rok (60% tumor, 45% zdravá tkáň; $p=0,04599199$), ve skupině s PFS $<$ 1 rok výsledky nebyly významné (62,8% tumor, 52,9% zdravá tkáň; $p=0,12992678$).

5.1 Shrnutí výsledků

Prokázali jsme významné rozdíly v expresi p53 a CAIX mezi tumorózní tkání CCRCC a zdravým parenchymem ledviny ve všech porovnávaných skupinách. Ve všech skupinách byla produkce p53 v nádorové tkáni potlačena a jeho přítomnost byla v tumoru signifikantně nižší oproti zdravé tkáni. V případě CAIX byly výsledky opačné, ve všech skupinách je exprese v tumoru signifikantně vyšší. Tyto vlastnosti jsou pro CCRCC typické.

Významnější výsledek jsme získali u VEGF, kde signifikantní rozdíl mezi vyšší expresí v tumorózní tkáni oproti nízké expresi ve tkáni zdravé se jeví jako znak tumorů dobře reagujících na léčbu sunitinibem.

6 Diskuze

Tyto výsledky přinášejí doplňující informace k dosavadním poznatkům o prediktivních a prognostických biomarkerech renálního karcinomu.

Rini et al. prokázal 60% výskyt alterací *VHL* genů u pacientů s mRCC, objektivní odpověď na léčbu TKI mělo 48% z nich oproti 35% pozitivních odpovědí u pacientů s normálním *VHL* genem. Také našel vysoké procento, 89,2%, alterovaného *VHL* genu u sporadických karcinomů (136). Přítomnost nealterovaného *VHL* genu či mutace *VHL* s vyšší produkcí VEGF korelovalo se špatnou prognózou a agresivnějším fenotypem tumoru (137).

Hypoxií indukovaný faktor α (HIF- α) je jako prediktivní marker přežití u mRCC nejistý. Lindgren et al. v r. 2006 vztah mezi expresí HIF-1 α a přežitím mRCC neprokázal (142). Klatte et al. v r. 2007 publikoval opačné závěry, v souboru 141 pacientů měla skupina s vysokou expresí HIF-1 α signifikantně horší přežití, než pacienti s nízkou expresí (13,5 měsíců versus 24,4 měsíce) (143). Lepší odpověď na léčbu sunitinibem (parciální i kompletní regrese) byla pozorována u pacientů s vysokou expresí HIF-1 α nebo HIF-2 α ve tkáni tumoru, např. objektivní odpověď byla zaznamenána u 76 % pacientů s vysokým stupněm exprese HIF-2 α a jen u 13% s nedetekovatelným HIF-2 α (144, 145).

VEGF je dimerický glykoprotein podporující angiogenezi tumoru. Jeho zvýšená exprese ve tkáni tumoru je spojena agresivnějším fenotypem tumoru a signifikantně kratším přežitím (148). V kombinaci se stanovením hladin dalších proteinů inkorporovaných do signálních drah angiogeneze (například cyklooxygenáza 1 - COX-1, karboanhydráza IX - CAIX apod.), může být VEGF využit i jako prognostický marker onemocnění i predikci efektu TKI zpřesněna (151–153).

Často jsou studovány defekty genů pro VEGF nebo VEGF receptor (VEGFR) na podkladě polymorfismů jednotlivých nukleotidů (SNP, *single-nucleotide polymorphism*). Popsány byly jednotlivé SNP se signifikantním vztahem k PFS a OS

u pacientů léčených sunitinibem, např. VEGFA CC rs 699947, VEGFA CC rs2010963, VEGFR3 CG rs6877011 (154), VEGFA CT rs 833061, VEGFA GC rs2010963 (155) či VEGFR3 rs307826 a VEGFR3 rs307821. Imunohistochemicky prokázány zvýšená exprese VEGFR2 pak korelovala s prodloužením PFS i objektivní odpovědí na léčbu (157).

Karboanhydráza IX je HIF-1 α regulovaný transmembránový protein regulující intracelulární a extracelulární pH v podmínkách. U renálního karcinomu, lokalizovaného i metastatického, je popisován vztah vysoké exprese CAIX s příznivější prognózou (134, 151, 160), na rozdíl od většiny solidních nádorů (158, 159). Nízká exprese CAIX zvláště ve spojení s vysokou expresí VEGF (151) a absencí mutace VHL genu (134) ukazuje na agresivní fenotyp a špatnou prognózu renálního karcinomu. Jako prediktor efektu biologické léčby je CAIX zřejmě jen omezeně využitelná.

Signální cesta tzv. savčího rapamycinového receptoru (mTOR – mammalian target of rapamycin) reguluje buněčný růst, přežívání a angiogenezi. Výraznější exprese mTOR ve vzorcích mRCC korelovala s lepší prognózou (166).

Je nutno však uvést, že ve světle současných poznatků o vnitřní morfologii nádorové tkáně a intratumorální heterogenitě má vyšetření malého vzorku tkáně jakoukoliv metodikou jen omezenou vypovídající hodnotu o vlastnostech nádoru jako celku.

7 Závěr

Renální karcinom vykazuje obecně vysoký maligní potenciál, zatím jedinou kurativní metodou je kompletní odstranění nádoru z těla. Současná sofistikovaná systémová léčba je schopna inhibovat buněčné signální dráhy přenosu informace. Od počátku užívání této léčby je snaha o nalezení biomarkerů schopných predikovat efekt léčby, nebo prognózu pacienta. Tato snaha je stejně intenzivní jako vývoj nových léčiv a přesná diagnostika mapováním nádorové tkáně pomocí molekulárně biologických metod bude zřejmě nezbytná pro přiblížení se konceptu personalizované medicíny v léčbě metastatického renálního karcinomu. Naše výsledky mohou přispět k porozumění chování renálního karcinomu a doplňují informace k problematice nádorových biomarkerů. Zatím však tyto postupy nelze k vlastní indikaci léčby použít a je třeba dalších studií a prohloubení znalostí k praktickému využití biomarkerů v predikci efektu cílené léčby mRCC.

Literatura

- 1 GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- 2 Dusek L, Muzik J, Kubasek M, Koptikova J, Zaloudik J and Vyzula R: Epidemiology of malignant tumours in Czech Republic (online). SVOD.cz, 2005. Available from: www.svod.cz.
- 3 Macleod LC, Tykodi SS, Holt SK, Wright JL, Lin DW, Tretiakova MS, True LD and Gore JL: Trends in Metastatic Kidney Cancer Survival From the Cytokine to the Targeted Therapy Era. *Urology* 86: 262–268.
- 4 Beisland C, Johannesen TB, Klepp O, Axcrona U, Torgersen KM, Kowalski J, Solli O, Sandin R and Oldenburg J: Overall survival in renal cell carcinoma after introduction of targeted therapies: a Norwegian population-based study. *OncoTargets Ther* 10: 371–385, 2017.
- 5 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA and Swanton C: Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 366: 883–892, 2012.
- 6 Hayflick L: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*: 614–636, 1965.
- 7 Vinagre J, Pinto V, Celestino R, Reis M, Pópulo H, Boaventura P, Melo M, Catarino T, Lima J, Lopes JM, Máximo V, Sobrinho-Simões M and Soares P: Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker? *Virchows Arch* 465: 119–133, 2014.
- 8 Pivovarcikova K, Pitra T, Vanecek T, Alaghebandan R, Gomolcakova B, Ondic O, Peckova K, Rotterova P, Hora M, Dusek M, Michal M and Hes O: Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue. *Ann Diagn Pathol* 24: 7–10.
- 9 Klener P jr. and Klener P: Principy systémové protinádorové léčby. Praha, Grada Publishing a.s., 2013.
- 10 Kawaciuk I: Prognóza karcinomu ledviny. první. Praha, Galén, 1995.
- 11 Knudson AG: Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68: 820–823, 1971.
- 12 Novotný J, Vítek P, Kleibl Z and a kol.: Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 2. vydání. Praha, Mladá fronta a.s., 2016.
- 13 Gao D, Herman JG and Guo M: The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer. *Oncotarget* 7: 37331–37346, 2016.
- 14 Auer H, Mobley J, Ayers L, Bowen J, Chuaqui R, Johnson L, Livolsi V, Lubensky I, McGarvey D, Monovich L, Moskaluk C, Rumpel C, Sexton K, Washington M, Wiles K, Grizzle W and Ramirez N: The effects of frozen tissue storage conditions on the integrity of RNA and protein. *Biotech Histochem Off Publ Biol Stain Comm* 89: 518–528, 2014.
- 15 Foretová L, Svoboda M and Slabý O: Molekulární genetika v onkologii. Aesculap. Praha, Mladá fronta a.s., 2014.
- 16 Branžovský J, Martínek P, Bauleth K, Trávníček I, Stránský P, Vaněček T, Hora M and Hes O: Využití molekulární genetiky v diferenciální diagnostice nádorů ledvin. (The Usage of Molecular Genetics in Differential Diagnosis of Renal Tumours). *Čes Urol* 16: 2014–21, 2012.
- 17 Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P and The ISUP Renal Tumor Panel: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 37, 2013.
- 18 Magers MJ, Udager AM and Mehra R: MiT Family Translocation-Associated Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Update With Emphasis on Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Mimics. *Arch Pathol Lab Med* 139: 1224–1233, 2015.
- 19 Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE and Ulbright TM: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70: 93–105, 2016.

- 20 Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE and Russo P: PROGNOSTIC IMPACT OF HISTOLOGICAL SUBTYPE IN PATIENTS WITH SURGICALLY TREATED LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA. *J Urol* 182: 2132–2136, 2009.
- 21 Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS and Pantuck AJ: Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *J Clin Oncol* 23: 2763–2771, 2005.
- 22 Kawaciuk I: *Urologie. První. Praha, Galén, 2009.*
- 23 Furhman S, Lasky L and Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6: 655–63, 1982.
- 24 Lee C, Park J-W, Suh JH, Nam KH and Moon KC: Histologic Variations and Immunohistochemical Features of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Korean J Pathol* 47: 426–432, 2013.
- 25 Maher ER, Neumann HP and Richard S: von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19: 617–623, 2011.
- 26 Maher ER, Yates JR and Ferguson-Smith MA: Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet* 27: 311–314, 1990.
- 27 Semenza GL: HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev* 20: 51, 2010.
- 28 Stebbins CE, Kaelin WG and Pavletich NP: Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB Complex: Implications for VHL Tumor Suppressor Function. *Science* 284: 455, 1999.
- 29 Brugarolas J: Molecular Genetics of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 32: 1968–1976, 2014.
- 30 Klatte T, Rao PN, de Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Zomorodian N, Said J, Kabbavar FF, Belldegrun AS and Pantuck AJ: Cytogenetic Profile Predicts Prognosis of Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 746–753, 2009.
- 31 Delahunt B and Eble JN: Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 10: 537–44, 1997.
- 32 Leroy X, Zini L, Leteurtre E, Zerimech F, Porchet N, Aubert J-P, Gosselin B and Copin M-C: Morphologic Subtyping of Papillary Renal Cell Carcinoma: Correlation with Prognosis and Differential Expression of MUC1 between the Two Subtypes. *Mod Pathol* 15: 1126–1130.
- 33 Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, Kristiansen G, Lüders C, Nesi G, Compérat E, Sibony M, Berney DM, Mehra R, Brimo F, Hartmann A, Husain A, Frizzell N, Hills K, Maclean F, Srinivasan B and Gill AJ: Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol* 40, 2016.
- 34 Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M, Mina M, Boudova L, Menestrina F and Martignoni G: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 10: 133–139.
- 35 Procházková K, Staehler M, Trávníček I, Pitra T, Eret V, Üрге T, Eberlová L, Roušarová M, Hošek P, Chudáček Z, Ferda J, Hes O and Hora M: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urol Int*: Epub ahead of print, 2016.
- 36 Balint I, Szponar A, Jauch A and Kovacs G: Trisomy 7 and 17 mark papillary renal cell tumours irrespectively of variation of the phenotype. *J Clin Pathol* 62: 892–895, 2009.
- 37 Yap NY, Rajandram R, Ng KL, Pailoor J, Fadzli A and Gobe GC: Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms. *BioMed Res Int* 2015: 476508, 2015.
- 38 Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S and Motzer RJ: Cabozantinib versus

everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17: 917–927.

39 Courthod G, Tucci M, Di Maio M and Scagliotti GV: Papillary renal cell carcinoma: A review of the current therapeutic landscape. *Crit Rev Oncol Hematol* 96: 100–112.

40 Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM and Merino MJ: Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 37: 74–80, 2013.

41 Ooi A, Wong J-C, Petillo D, Roossien D, Perrier-Trudova V, Whitten D, Min BWH, Tan M-H, Zhang Z, Yang XJ, Zhou M, Gardie B, Molinié V, Richard S, Tan PH, Teh BT and Furge KA: An Antioxidant Response Phenotype Shared between Hereditary and Sporadic Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell* 20: 511–523.

42 Udager AM, Alva A, Chen Y-B, Siddiqui J, Lagstein A, Tickoo SK, Reuter VE, Chinnaiyan AM and Mehra R: Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC): a rapid autopsy report of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 38: 567–577, 2014.

43 Haas NB and Nathanson KL: Hereditary Renal Cancer Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 21: 10.1053/j.ackd.2013.10.001, 2014.

44 Linehan WM and Rouault TA: Molecular Pathways: Fumarate Hydratase-Deficient Kidney Cancer: Targeting the Warburg Effect in Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 19: 3345–3352, 2013.

45 Frezza C, Zheng L, Folger O, Rajagopalan KN, MacKenzie ED, Jerby L, Micaroni M, Chaneton B, Adam J, Hedley A, Kalna G, Tomlinson IPM, Pollard PJ, Watson DG, Deberardinis RJ, Shlomi T, Ruppin E and Gottlieb E: Haem oxygenase is synthetically lethal with the tumour suppressor fumarate hydratase. *Nature* 477: 225–228, 2011.

46 Kamai T, Abe H, Arai K, Murakami S, Sakamoto S, Kaji Y and Yoshida K-I: Radical nephrectomy and regional lymph node dissection for locally advanced type 2 papillary renal cell carcinoma in an at-risk individual from a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report. *BMC Cancer* 16: 232, 2016.

47 Buelow B, Cohen J, Nagymanyoki Z, Frizzell N, Joseph NM, McCalmont T and Garg K: Immunohistochemistry for 2-Succinocysteine (2SC) and Fumarate Hydratase (FH) in Cutaneous Leiomyomas May Aid in Identification of Patients With HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome). *Am J Surg Pathol* 40, 2016.

48 Ulamec M, Skenderi F, Zhou M, Krušlin B, Martínek P, Grossmann P, Peckova K, Alvarado-Cabrero I, Kalusova K, Kokoskova B, Rotterova P, Hora M, Daum O, Dubova M, Bauleth K, Slouka D, Sperga M, Davidson W, Rychly B, Perez Montiel D, Michal M and Hes O: Molecular Genetic Alterations in Renal Cell Carcinomas With Tubulocystic Pattern: Tubulocystic Renal Cell Carcinoma, Tubulocystic Renal Cell Carcinoma With Heterogenous Component and Familial Leiomyomatosis-associated Renal Cell Carcinoma. *Clinicopathologic and Molecular Genetic Analysis of 15 Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol* 24, 2016.

49 Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, Cunico SC, Longo N, Martignoni G, Minervini A, Mirone V, Simonato A, Terrone C, Zattoni F, Ficarra V and members of the Surveillance and Treatment Update on Renal Neoplasms (SATURN) Project – Leading Urological Non-Profit Foundation for Advanced Research (LUNA) Foundation: Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int* 110: 76–83, 2012.

50 Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH and Moch H: Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Histomorphologic Characteristics and Evaluation of Conventional Pathologic Prognostic Parameters in 145 Cases. *Am J Surg Pathol* 32, 2008.

51 Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, Kasahara K, Naruse K, Yamada Y, Hatanaka K, Shinohara N, Nagashima Y, Mikami S, Oya M, Hamashima T, Michal M and Hes O: Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol* 46: 49–55, 2013.

- 52 Sperga M, Martinek P, Vanecek T, Grossmann P, Bauleth K, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, Nevidovska K, Lietuvielis V, Hora M, Michal M, Petersson F, Kuroda N, Suster S, Branzovsky J and Hes O: Chromophobe renal cell carcinoma—chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases. *Virchows Arch* 463: 563–573, 2013.
- 53 Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H and Lyles RH: A Novel Tumor Grading Scheme for Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility and Comparison With Fuhrman Nuclear Grade. *Am J Surg Pathol* 34, 2010.
- 54 Foix MP, Dunatov A, Martinek P, Mundó EC, Suster S, Sperga M, Lopez JI, Ulamec M, Bulimbasic S, Montiel DP, Alaghehbandan R, Peckova K, Pivovarcikova K, Ondrej D, Rotterova P, Skenderi F, Prochazkova K, Dusek M, Hora M, Michal M and Hes O: Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant. *Virchows Arch* 469: 669–678, 2016.
- 55 Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotohda H, Kawakami F, Moritani S, Ota S, Hora M, Michal M, Hes O and Nakatani Y: Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol* 65: 93–99, 2014.
- 56 Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, Duray P, Merino M, Choyke P, Pavlovich CP, Sharma N, Walther M, Munroe D, Hill R, Maher E, Greenberg C, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B and Schmidt LS: Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2: 157–164.
- 57 Baba M, Hong S-B, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, Esposito D, Gillette WK, Hopkins RF, Hartley JL, Furihata M, Oishi S, Zhen W, Burke TR, Linehan WM, Schmidt LS and Zbar B: Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 15552–15557, 2006.
- 58 Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM and Merino MJ: Renal Tumors in the Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Am J Surg Pathol* 26, 2002.
- 59 Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, Turner M, Choyke P, Merino MJ, Pinto PA, Steinberg SM, Schmidt LS and Linehan WM: BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 45: 321–331, 2008.
- 60 Davis CJJ, Mostofi FK and Sesterhenn IA: Renal Medullary Carcinoma The Seventh Sickle Cell Nephropathy. *Am J Surg Pathol* 19, 1995.
- 61 Nouh MAAM, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, Taniguchi S, Nomura I, Inui M, Sugimoto M and Kakehi Y: Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int* 105: 620–627, 2010.
- 62 Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H and Amin MB: Spectrum of Epithelial Neoplasms in End-Stage Renal Disease: An Experience From 66 Tumor-Bearing Kidneys With Emphasis on Histologic Patterns Distinct From Those in Sporadic Adult Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 30, 2006.
- 63 Zhang Y, Yong X, Wu Q, Wang X, Zhang Q, Wu S and Yu D: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma and solid variant papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic comparative analysis of four cases with similar molecular genetics datum. *Diagn Pathol* 9: 194, 2014.
- 64 Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, Suster S, Curík R, Sokol L, Ondic O, Mikulášťík J, Betlach J, Peychl L, Hrabal P, Kodet R, Straka L, Ferák I, Vrabec V and Michal M: Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/ spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology* 41: 549–555, 2002.
- 65 Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, Andresen PA, Kedziora A, Clarkson A, Toon CW, Sioson L, Watson N, Chou A, Paik J, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG, Benn DE, Hills K, Maclean F, Niemeijer ND, Vlatkovic L, Hartmann A, Corssmit EPM, van Leenders GJLH, Przybycin C, McKenney JK, Magi-Galluzzi C, Yilmaz A, Yu D, Nicoll KD, Yong JL, Sibony M, Yakirevich E, Fleming S,

- Chow CW, Miettinen M, Michal M and Trpkov K: Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity: A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. *Am J Surg Pathol* 38, 2014.
- 66 Kim E, Wright MJ, Sioson L, Novos T, Gill AJ, Benn DE, White C, Dwight T and Clifton-Bligh RJ: Utility of the succinate: Fumarate ratio for assessing SDH dysfunction in different tumor types(). *Mol Genet Metab Rep* 10: 45–49, 2017.
- 67 Smith SC, Trpkov K, Chen Y-B, Mehra R, Sirohi D, Ohe C, Cani AK, Hovelson DH, Omata K, McHugh JB, Jochum W, Colecchia M, Amin M, Divatia MK, Hes O, Menon S, Werneck da Cunha I, Tripodi S, Brimo F, Gill AJ, Osunkoya AO, Magi-Galluzzi C, Sibony M, Williamson SR, Nesi G, Picken MM, Maclean F, Agaimy A, Cheng L, Epstein JI, Reuter VE, Tickoo SK, Tomlins SA and Amin MB: Tubulocystic Carcinoma of the Kidney With Poorly Differentiated Foci: A Frequent Morphologic Pattern of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40, 2016.
- 68 Steiner P, Hora M, Stehlik J, Martinek P, Vanecek T, Petersson F, Michal M, Korabecna M, Travnicek I and Hes O: Tubulocystic renal cell carcinoma: is there a rational reason for targeted therapy using angiogenic inhibition? Analysis of seven cases. *Virchows Arch* 462: 183–192, 2013.
- 69 Davis IJ, Kim JJ, Oszolak F, Widlund HR, Rozenblatt-Rosen O, Granter SR, Du J, Fletcher JA, Denny CT, Lessnick SL, Linehan WM, Kung AL and Fisher DE: Oncogenic MITF dysregulation in clear cell sarcoma: Defining the MiT family of human cancers. *Cancer Cell* 9: 473–484.
- 70 Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R and Kirkali Z: 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* 49: 798–805, 2006.
- 71 Hora M, Üрге T, Trávníček I, Ferda J, Chudáček Z, Vaněček T, Michal M, Petersson F, Kuroda N and Hes O: MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *SpringerPlus* 3: 245, 2014.
- 72 Klatte T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, Waldert M, Marberger M, Susani M and Haitel A: Renal Cell Carcinoma Associated With Transcription Factor E3 Expression and Xp11.2 Translocation Incidence, Characteristics, and Prognosis. *Am J Clin Pathol* 137: 761–768, 2015.
- 73 Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Migita T, Ishikawa Y, Kurata M, Nakamura T and Fukui I: Adult Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma Diagnosed by Cytogenetics and Immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 15: 1170, 2009.
- 74 Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, Eble JN, Bonsib SM, Jimeno M, Lloreta J, Billis A, Hicks J, De Marzo AM, Reuter VE and Ladanyi M: Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma in Adults: Expanded Clinical, Pathologic, and Genetic Spectrum. *Am J Surg Pathol* 31, 2007.
- 75 Xu Y, Rao Q, Xia Q, Shi S, Shi Q, Ma H, Lu Z, Chen H and Zhou X: TMED6-COG8 is a novel molecular marker of TFE3 translocation renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 2690–2699, 2015.
- 76 Hora M, Hes O, Üрге T, Eret V, Klečka J and Michal M: A distinctive translocation carcinoma of the kidney [“rosette-like forming,” t(6;11), HMB45-positive renal tumor]. *Int Urol Nephrol* 41: 553–557, 2009.
- 77 Argani P, Laé M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, Tomaszewski JE, Brooks JSJ, Acs G, Bridge JA, Vargas SO, Davis IJ, Fisher DE and Ladanyi M: Renal Carcinomas With the t(6;11)(p21;q12): Clinicopathologic Features and Demonstration of the Specific Alpha-TFEB Gene Fusion by Immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 29, 2005.
- 78 Argani P: MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 32: 103–113.
- 79 Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, Pfaffenroth E, Merino M, Vocke CD, Toro JR, Bottaro D, Neckers L, Schmidt LS and Srinivasan R: Hereditary kidney cancer. *Cancer* 115: 2252–2261, 2009.
- 80 Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, Furuya M and Yao M: Birt–Hogg–Dubé syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. *Int J Urol* 23: 204–210, 2016.
- 81 Vaupel P and Mayer A: Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 26: 225–239, 2007.
- 82 Banumathy G and Cairns P: Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 10: 658–664, 2010.

- 83 Pópulo H, Lopes JM and Soares P: The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int J Mol Sci* 13: 1886–1918, 2012.
- 84 Armengol G, Rojo F, Castellví J, Iglesias C, Cuatrecasas M, Pons B, Baselga J and Ramón y Cajal S: 4E-Binding Protein 1: A Key Molecular “Funnel Factor” in Human Cancer with Clinical Implications. *Cancer Res* 67: 7551, 2007.
- 85 Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, Valtorta E, Schiavo R, Buscarino M, Siravegna G, Bencardino K, Cercek A, Chen C-T, Veronese S, Zanon C, Sartore-Bianchi A, Gambacorta M, Gallicchio M, Vakiani E, Boscaro V, Medico E, Weiser M, Siena S, Di Nicolantonio F, Solit D and Bardelli A: Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 486: 532–536, 2012.
- 86 Gollob JA, Wilhelm S, Carter C and Kelley SL: Role of Raf Kinase in Cancer: Therapeutic Potential of Targeting the Raf/MEK/ERK Signal Transduction Pathway. *Semin Oncol* 33: 392–406.
- 87 Adnane L, Trail PA, Taylor I and Wilhelm SM: Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), a Dual-Action Inhibitor That Targets RAF/MEK/ERK Pathway in Tumor Cells and Tyrosine Kinases VEGFR/PDGFR in Tumor Vasculature. *In: Methods in Enzymology*. Academic Press, pp 597–612, 2006.
- 88 Reeves DJ and Liu CY: Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 64, 2009.
- 89 Shang D, Yang P, Liu Y, Song J, Zhang F and Tian Y: Interferon- α Induces G1 Cell-Cycle Arrest in Renal Cell Carcinoma Cells Via Activation of Jak-Stat Signaling. *Cancer Invest* 29: 347–352, 2011.
- 90 Shang D, Liu Y, Ito N, Kamoto T and Ogawa O: Defective Jak–Stat activation in renal cell carcinoma is associated with interferon- α resistance. *Cancer Sci* 98: 1259–1264, 2007.
- 91 Bhagat TD, Zou Y, Huang S, Park J, Palmer MB, Hu C, Li W, Shenoy N, Gircz O, Choudhary G, Yu Y, Ko Y-A, Izquierdo MC, Park ASD, Vallumsetla N, Laurence R, Lopez R, Suzuki M, Pullman J, Kaner J, Gartrell B, Hakimi AA, Greally JM, Patel B, Benhadji K, Pradhan K, Verma A and Susztak K: Notch Pathway Is Activated via Genetic and Epigenetic Alterations and Is a Therapeutic Target in Clear Cell Renal Cancer. *J Biol Chem* 292: 837–846, 2017.
- 92 Naito S, Yokomizo A and Koga H: Mechanisms of drug resistance in chemotherapy for urogenital carcinoma. *Int J Urol* 6: 427–439, 1999.
- 93 Naito S, Sakamoto N, Kotoh S, Goto K, Matsumoto T and Kumazawa J: Expression of P-glycoprotein and multidrug resistance in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 24, 1993.
- 94 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A and Ferrara J: Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 17: 2530–2530, 1999.
- 95 Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P and Mazumdar M: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 20: 289–296, 2002.
- 96 Leibovich BC, Han K, Bui MHT, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA and Belldegrun A: Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 98: 2566–2575, 2003.
- 97 Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, Pantuck AJ, Zigeuner R and Karakiewicz PI: Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol* 60: 644–661, 2011.
- 98 Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Müller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T and Reitz M: Interleukin-2- and Interferon Alfa-2a-Based Immunochemotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22: 1188–1194, 2004.
- 99 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A and Bex A: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol*.

- 100 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ and Metz EM: Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 1928–1935, 2000.
- 101 Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigel BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI and Choueiri TK: Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 27: 5794–5799, 2009.
- 102 Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan M-H, Rha S-Y, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI and Choueiri TK: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14: 141–148, 2013.
- 103 Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno, Masarykův onkologický ústav, 2016.
- 104 Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A and Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.
- 105 IntronA 3MIU/0,5ml. Souhrn údajů o přípravku.
- 106 Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I and Motzer RJ: Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 26: 3763–3769, 2008.
- 107 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay J-O, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A and Moore N: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet* 370: 2103–2111.
- 108 Molina AM and Motzer RJ: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Today and Tomorrow. *The Oncologist* 16: 45–50, 2011.
- 109 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM and Figlin RA: Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356: 115–124, 2007.
- 110 Porta C, Gore ME, Rini BI, Escudier B, Hariharan S, Charles LP, Yang L, DeAnnunzio L and Motzer RJ: Long-term Safety of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*.
- 111 Fishman MN, Tomshine J, Fulp WJ and Foreman PK: A Systematic Review of the Efficacy and Safety Experience Reported for Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the Post-Approval Setting. *PLoS ONE* 10: e0120877, 2015.
- 112 Sutent 50mg. Souhrn údajů o přípravku.
- 113 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R and Bukowski RM: Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125–134, 2007.
- 114 Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S and Motzer RJ: Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 32: 760–767, 2014.
- 115 Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ and Rini BI: 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.
- 116 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X and Figlin RA: Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 3584–3590, 2009.
- 117 Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczyluk C, McCann L, Rubin SD, Chen M and Davis ID: A randomised, double-blind phase III

- study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 49: 1287–1296.
- 118 Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN and Choueiri TK: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 369: 722–731, 2013.
- 119 Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F and Cella D: Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 32: 1412–1418, 2014.
- 120 Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou Y-C, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S and Motzer RJ: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 378: 1931–1939.
- 121 Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierek J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim H-J, Wood K, Dutcus C and Larkin J: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16: 1473–1482.
- 122 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A and Group for the R-1 S: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 116: 4256–4265, 2010.
- 123 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IGH, Barbarash O, Gokmen E, O’Toole T, Lustgarten S, Moore L and Motzer RJ: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271–2281, 2007.
- 124 Sunshine J and Taube JM: PD-1/PD-L1 inhibitors. *Cancer • Immunomodulation* 23: 32–38, 2015.
- 125 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu L-A, Waxman IM and Sharma P: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015.
- 126 Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, Patnaik A, Ribas A, Robert C, Gangadhar TC, Joshua AM, Hersey P, Dronca R, Joseph R, Hille D, Xue D, Li XN, Kang SP, Ebbinghaus S, Perrone A and Wolchok JD: Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 34: 1510–1517, 2016.
- 127 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM and Sznol M: Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med* 366: 2443–2454, 2012.
- 128 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM and Hammers HJ: Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2014.
- 129 Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles R, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Volpe A and Bex A: Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol* 69: 4–6, 2016.
- 130 Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, Baum CM and Kattan MW: Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 113: 1552–1558, 2008.

- 131 Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, Sneller V and Escudier B: Prediction of Progression-Free Survival Rates After Bevacizumab Plus Interferon Versus Interferon Alone in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Comparison of a Nomogram to the Motzer Criteria. *Eur Urol* 60: 48–56, 2011.
- 132 Gontero P, Sun M, Antonelli A, Bertini R, Carini M, Carmignani G, Longo N, Martorana G, Minervini A, Mirone V, Morgia G, Novara G, Oderda M, Simeone C, Simonato A, Siracusano S, Tizzani A, Volpe A, Karakiewicz P and Ficarra V: External validation of the preoperative Karakiewicz nomogram in a large multicentre series of patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 31: 1285–1290, 2013.
- 133 Yao M, Yoshida M, Kishida T, Nakaigawa N, Baba M, Kobayashi K, Miura T, Moriyama M, Nagashima Y, Nakatani Y, Kubota Y and Kondo K: VHL Tumor Suppressor Gene Alterations Associated With Good Prognosis in Sporadic Clear-Cell Renal Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 94: 1569–1575, 2002.
- 134 Patard J-J, Fergelot P, Karakiewicz PI, Klatter T, Trinh Q-D, Rioux-Leclercq N, Said JW, Belldegrun AS and Pantuck AJ: Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 123: 395–400, 2008.
- 135 Schraml P, Struckmann K, Hatz F, Sonnet S, Kully C, Gasser T, Sauter G, Mihatsch MJ and Moch H: VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 196: 186–193, 2002.
- 136 Rini BI, Jaeger E, Weinberg V, Sein N, Chew K, Fong K, Simko J, Small EJ and Waldman FM: 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.
- 137 Patard J-J, Rioux-Leclercq N, Masson D, Zerrouki S, Jouan F, Collet N, Dubourg C, Lobel B, Denis M and Fergelot P: Absence of VHL gene alteration and high VEGF expression are associated with tumour aggressiveness and poor survival of renal-cell carcinoma. *Br J Cancer* 101: 1417–1424, 2009.
- 138 Ke Q and Costa M: Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 70: 1469, 2006.
- 139 Eisengart LJ, MacVicar GR and Yang XJ: Predictors of Response to Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 136: 490–495, 2012.
- 140 Wiesener MS, Münchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, Jürgensen JS, Gruber G, Maxwell PH, Löning SA, Frei U, Maher ER, Gröne H-J and Eckardt K-U: Constitutive Activation of Hypoxia-inducible Genes Related to Overexpression of Hypoxia-inducible Factor-1 α in Clear Cell Renal Carcinomas. *Cancer Res* 61: 5215, 2001.
- 141 Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Vasko J and Ljungberg B: The Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α Is a Favorable Independent Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 11: 1129–1135, 2005.
- 142 Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A and Ljungberg B: Hypoxia-Inducible Factor 1 α Expression in Renal Cell Carcinoma Analyzed by Tissue Microarray. *Eur Urol* 50: 1272–1277, 2006.
- 143 Klatter T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, Yu H, Kabbinavar FF, Pantuck AJ and Belldegrun AS: Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 13: 7388, 2007.
- 144 Patel SA and Simon MC: Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease. *Cell Death Differ* 15: 628–634, 2008.
- 145 Choueiri TK, Fay AP, Gagnon R, Lin Y, Bahamon B, Brown V, Rosenberg JE, Hutson TE, Baker-Neblett KL, Carpenter C, Liu Y, Pandite L and Signoretti S: The role of aberrant VHL/HIF pathway elements in predicting clinical outcome to pazopanib therapy in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 19: 5218–5226, 2013.
- 146 Toschi A, Lee E, Gadir N, Ohh M and Foster DA: Differential Dependence of Hypoxia-inducible Factors 1 α and 2 α on mTORC1 and mTORC2. *J Biol Chem* 283: 34495–34499, 2008.

- 147 Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, Letrero R, Parekh KN, Oquendo CE, Greenberg RA, Flaherty KT, Rathmell WK, Keith B, Simon MC and Nathanson KL: HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 14: 435–446, 2008.
- 148 NA XI, WU G, RYAN CK, SCHOEN SR, di' SANTAGNESE PA and MESSING EM: 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. Part 1 2 170: 588–592, 2003.
- 149 Paradis V, Ben Lagha N, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, Benoît G, Jardin A and Bedossa P: Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 436: 351–356, 2000.
- 150 Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, Leray E, Jouan F, Bellaud P, Epstein JI and Patard J-J: Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 38: 1489–1495.
- 151 Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Kamei S, Deguchi T and Hirose Y: Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 20: 525–530, 2008.
- 152 Liang Y-X, He H-C, Han Z, Bi X-C, Dai Q-S, Ye Y-K, Qin W-J, Zeng G-H, ZHU G, XU C-L and Zhong W: CD147 and VEGF Expression in Advanced Renal Cell Carcinoma and Their Prognostic Value. *Cancer Invest* 27: 788–793, 2009.
- 153 Osman WM and Youssef NS: Combined use of COX-1 and VEGF immunohistochemistry refines the histopathologic prognosis of renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 8165–8177, 2015.
- 154 Scartozzi M, Bianconi M, Faloppi L, Loretelli C, Bittoni A, Del Prete M, Giampieri R, Maccaroni E, Nicoletti S, Burattini L, Minardi D, Muzzonigro G, Montironi R and Cascinu S: VEGF and VEGFR polymorphisms affect clinical outcome in advanced renal cell carcinoma patients receiving first-line sunitinib. *Br J Cancer* 108: 1126–1132, 2013.
- 155 Bianconi M, Scartozzi M, Faloppi L, Giampieri R, Maccaroni E, Bittoni A, Del Prete M, Loretelli C, Belvederesi L, Conti A, Minardi D, Burattini L, Montironi R and Cascinu S: The role of tumor vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) polymorphisms in the prediction of clinical outcome for patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line sunitinib. *J Clin Oncol* 30: 380–380, 2012.
- 156 Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-García LJ, Castellano DE, del Alba AG, Climent MA, Arranz JA, Gallardo E, Puente J, Bellmunt J, Mellado B, Martínez E, Moreno F, Font A, Robledo M and Rodríguez-Antona C: Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol* 12: 1143–1150.
- 157 You D, Song SH, Cho YM, Lee J-L, Jeong IG, Song C, Hong JH, Kim C-S and Ahn H: Predictive role of tissue-based molecular markers in patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 33: 111–118, 2015.
- 158 Måseide K, Kandel RA, Bell RS, Catton CN, O'Sullivan B, Wunder JS, Pintilie M, Hedley D and Hill RP: Carbonic Anhydrase IX as a Marker for Poor Prognosis in Soft Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res* 10: 4464–4471, 2004.
- 159 Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, Moons J, Goethals L, Haustermans K, Nafteux P, Penninckx F, Geboes K, Lerut T and Ectors N: Expression of Carbonic Anhydrase IX (CA IX), a Hypoxia-Related Protein, Rather Than Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF), a Pro-Angiogenic Factor, Correlates With an Extremely Poor Prognosis in Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Ann Surg* 243: 334–340, 2006.
- 160 Bui MHT, Seligson D, Han K, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, Horvath S, Leibovich BC, Chopra S, Liao S-Y, Stanbridge E, Lerman MI, Palotie A, Figlin RA and Belldegrun AS: Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma: Implications for Prognosis and Therapy. *Clin Cancer Res* 9: 802–811, 2003.

- 161 Choueiri TK, Regan MM, Rosenberg JE, Oh WK, Clement J, Amato AM, McDermott D, Cho DC, Atkins MB and Signoretti S: Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 106: 772–778, 2010.
- 162 Chaux A, Schultz L, Albadine R, Hicks J, Kim JJ, Allaf ME, Carducci MA, Rodriguez R, Hammers H-J, Argani P, Reuter VE and Netto GJ: Immunoexpression status and prognostic value of mammalian target of rapamycin and hypoxia-induced pathway members in papillary cell renal cell carcinomas(). *Hum Pathol* 43: 2129–2137, 2012.
- 163 Schultz L, Chaux A, Albadine R, Hicks J, Kim JJ, De Marzo AM, Allaf ME, Carducci MA, Rodriguez R, Hammers H-J, Argani P, Reuter VE and Netto GJ: Immunoexpression Status and Prognostic Value of mTOR and Hypoxia-induced Pathway Members in Primary and Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinomas. *Am J Surg Pathol* 35: 1549–1556, 2011.
- 164 Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, O’Toole T, Gibbons J, Belldegrun AS and Figlin RA: Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma. *Cancer* 109: 2257–2267, 2007.
- 165 Cho D, Signoretti S, Dabora S, Regan M, Seeley A, Mariotti M, Youmans A, Polivy A, Mandato L, McDermott D, Stanbridge E and Atkins M: Potential Histologic and Molecular Predictors of Response to Temsirolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 5: 379–385.
- 166 Abou Youssif TM, Tanguay S, Alam-Fahmy M, Koumakpayi IH and Sircar K: EXPRESSION OF PI3K/AKT/mTOR PATHWAY IN RENAL CELL CARCINOMA METASTASES: CORRELATION WITH PATHOLOGIC FINDINGS AND SURVIVAL. *J Urol* 179: 210.
- 167 Velickovic M, Delahunt B, McIver B and Grebe SKG: Intragenic PTEN/MMAC1 Loss of Heterozygosity in Conventional (Clear-Cell) Renal Cell Carcinoma is Associated with Poor Patient Prognosis. *Mod Pathol* 15: 479–485.
- 168 Merseburger AS, Hennenlotter J, Kuehs U, Simon P, Kruck S, Koch E, Stenzl A and Kuczyk MA: Activation of PI3K Is Associated with Reduced Survival in Renal Cell Carcinoma. *Urol Int* 80: 372–377, 2008.
- 169 Figlin RA, de Souza P, McDermott D, Dutcher JP, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Boni J and Hudes G: Analysis of PTEN and HIF-1 α and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon- α . *Cancer* 115: 3651–3660, 2009.
- 170 Paule B, Bastien L, Deslandes E, Cussenot O, Podgorniak M-P, Allory Y, Naïmi B, Porcher R, de La Taille A, Menashi S, Calvo F and Mourah S: Soluble Isoforms of Vascular Endothelial Growth Factor Are Predictors of Response to Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinomas. *PLoS ONE* 5: e10715, 2010.
- 171 Niers TMH, Richel DJ, Meijers JCM and Schlingemann RO: Vascular Endothelial Growth Factor in the Circulation in Cancer Patients May Not Be a Relevant Biomarker. *PLoS ONE* 6: e19873, 2011.
- 172 Závada J, Závadová Z, Zat’ovičová M, Hyršl L and Kawaciuk I: Soluble form of carbonic anhydrase IX (CA IX) in the serum and urine of renal carcinoma patients. *Br J Cancer* 89: 1067–1071, 2003.
- 173 Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J and Zhou M: Quantification of Carbonic Anhydrase IX Expression in Serum and Tissue of Renal Cell Carcinoma Patients Using Enzyme-linked Immunosorbent Assay: Prognostic and Diagnostic Potentials. *Urology* 75: 257–261.
- 174 Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C and Tostain J: Serum Carbonic Anhydrase 9 Level is Associated With Postoperative Recurrence of Conventional Renal Cell Cancer. *J Urol* 180: 510–514.
- 175 Porta C, Paglino C, De Amici M, Quaglini S, Sacchi L, Imarisio I and Canipari C: Predictive value of baseline serum vascular endothelial growth factor and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in advanced kidney cancer patients receiving sunitinib. *Kidney Int* 77: 809–815.
- 176 Barresi V, Ieni A, Bolignano D, Magno C, Buemi M and Barresi G: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin immunoexpression in renal tumors: Correlation with histotype and histological grade. *Oncol Rep* 24: 305–310, 2010.

- 177 Steffens S, Köhler A, Rudolph R, Eggers H, Seidel C, Janssen M, Wegener G, Schrader M, Kuczyk MA and Schrader AJ: Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer* 12: 399–399, 2012.
- 178 Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI and Bukowski RM: Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 110: 543–550, 2007.
- 179 Brookman-May S, May M, Ficarra V, Kainz MC, Kappel-Kettner K, Kohlschreiber S, Wenzl V, Schneider M, Burger M, Wieland WF, Otto W, Tilki D, Gilfrich C, Hohenfellner M, Pahernik S, Chromecki TF, Stief C and Zigeuner R: Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series. *World J Urol* 31: 1309–1316, 2013.
- 180 Mancuso P, Burlini A, Pruneri G, Goldhirsch A, Martinelli G and Bertolini F: Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood* 97: 3658, 2001.
- 181 Ronzoni M, Manzoni M, Mariucci S, Loupakis F, Brugnatelli S, Bencardino K, Rovati B, Tinelli C, Falcone A, Villa E and Danova M: Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as predictive markers of clinical response to bevacizumab-based first-line treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 21: 2382–2389, 2010.
- 182 Gruenewald V, Beutel G, Schuch-Jantsch S, Reuter C, Ivanyi P, Ganser A and Haubitz M: Circulating endothelial cells are an early predictor in renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. *BMC Cancer* 10: 695–695, 2010.
- 183 Farace F, Gross-Goupil M, Tournay E, Taylor M, Vimond N, Jacques N, Billiot F, Mauguén A, Hill C and Escudier B: Levels of circulating CD45(dim)CD34(+)VEGFR2(+) progenitor cells correlate with outcome in metastatic renal cell carcinoma patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 104: 1144–1150, 2011.
- 184 Farace F, Massard C, Borghi E, Bidart J-M and Soria J-C: Vascular disrupting therapy-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells. *Ann Oncol* 18: 1421–1422, 2007.
- 185 Prior C, Perez-Gracia JL, Garcia-Donas J, Rodriguez-Antona C, Guruceaga E, Esteban E, Suarez C, Castellano D, del Alba AG, Lozano MD, Carles J, Climent MA, Arranz JA, Gallardo E, Puente J, Bellmunt J, Gorpide A, Lopez-Picazo JM, Hernandez AG, Mellado B, Martínez E, Moreno F, Font A and Calvo A: Identification of Tissue microRNAs Predictive of Sunitinib Activity in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PLoS ONE* 9: e86263, 2014.
- 186 Lukamowicz-Rajska M, Mittmann C, Prummer M, Zhong Q, Bedke J, Hennenlotter J, Stenzl A, Mischo A, Bihl S, Schmidinger M, Vogl U, Blume I, Karlo C, Schraml P and Moch H: MiR-99b-5p expression and response to tyrosine kinase inhibitor treatment in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget* Vol 7 No 48, 2016.
- 187 Khella HWZ, Butz H, Ding Q, Rotondo F, Evans KR, Kupchak P, Dharsee M, Latif A, Pasic MD, Lianidou E, Bjarnason GA and Yousef GM: miR-221/222 Are Involved in Response to Sunitinib Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Mol Ther* 23: 1748–1758, 2015.
- 188 Kaya K, Ayan S, Gokce G, Kilicarslan H, Yildiz E and Gultekin EY: Urinary nuclear matrix protein 22 for diagnosis of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 39: 25–29, 2005.
- 189 Morrissey JJ, London AN, Luo J and Kharasch ED: Urinary Biomarkers for the Early Diagnosis of Kidney Cancer. *Mayo Clin Proc* 85: 413–421, 2010.
- 190 Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS and Motzer RJ: Hypertension as a Biomarker of Efficacy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *JNCI J Natl Cancer Inst* 103: 763–773, 2011.
- 191 Nakaigawa N, Kondo K, Tateishi U, Minamimoto R, Kaneta T, Namura K, Ueno D, Kobayashi K, Kishida T, Ikeda I, Hasumi H, Makiyama K, Kubota Y, Inoue T and Yao M: FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUVmax predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 16: 67, 2016.

- 192 Ueno D, Yao M, Tateishi U, Minamimoto R, Makiyama K, Hayashi N, Sano F, Murakami T, Kishida T, Miura T, Kobayashi K, Noguchi S, Ikeda I, Ohgo Y, Inoue T, Kubota Y and Nakaigawa N: Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course. *BMC Cancer* *12*: 162–162, 2012.
- 193 Horn KP, Yap JT, Agarwal N, Morton KA, Kadmas DJ, Beardmore B, Butterfield RI, Boucher K and Hoffman JM: FDG and FLT-PET for Early measurement of response to 37.5 mg daily sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* *15*: 15, 2015.
- 194 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D and Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* *45*: 228–247.

Seznam publikací v databázi PubMed

1. Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice. Hora M, Eret V, Trávníček I, Procházková K, Pitra T, Dolejšová O, Hes O, Petersson F. *Cent European J Urol.* 2016;69(4):341-346.
2. Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. Procházková K, Staehler M, Trávníček I, Pitra T, Eret V, Üрге T, Eberlová L, Roušarová M, Hošek P, Chudáček Z, Ferda J, Hes O, Hora M. *Urol Int.* 2016 Sep 30. [Epub ahead of print] (IF 1,313)
3. **Tissue Biomarkers in Predicting Response to Sunitinib Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma.** Trávníček I, Branžovský J, Kalusová K, Hes O, Holubec L, Pele KB, Üрге T, Hora M. *Anticancer Res.* 2015 Oct;35(10):5661-6. (IF 1,895)
4. Laparoscopic urinary bladder diverticulectomy combined with photoselective vaporisation of the prostate. Hora M, Eret V, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Chudáček Z, Petersson F, Hes O, Chłosta P. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2015 Apr;10(1):62-7. doi: 10.5114/wiitm.2015.49671. Epub 2015 Mar 10. (IF 1,092)
5. Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy - own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. Hora M, Üрге T, Stránský P, Trávníček I, Pitra T, Kalusová K, Dolejšová O, Petersson F, Krčma M, Chłosta P. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014 Dec;9(4):596-602. (IF 1,092)
6. Position of laparo-endoscopic single-site surgery nephrectomy in clinical practice and comparison (matched case-control study) with standard laparoscopic nephrectomy. Hora M, Eret V, Stránský P, Trávníček I, Urge T, Ferda J, Petersson F, Hes O. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014 Sep;9(3):371-9. (IF 1,092)
7. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. Hora M, Urge T, Trávníček I, Ferda J, Chudáček Z, Vaněček T, Michal M, Petersson F, Kuroda , Hes O. *Springerplus.* 2014 May 13;3:245.
8. Laparoscopic adrenalectomy for metachronous ipsilateral metastasis following nephrectomy for renal cell carcinoma. Stránský P, Eret V, Urge T, Trávníček I, Chudáček Z, Hes O, Hora M. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013 Sep;8(3):221-5. (IF 1,092)
9. Managing urine leakage following laparoscopic radical prostatectomy with active suction of the prevesical space. Hora M, Stránský P, Klečka J, Trávníček I, Urge T, Eret V, Ferda J, Petersson F, Hes O. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013 Mar;8(1):49-54. (IF 1,092)
10. Tubulocystic renal cell carcinoma: is there a rational reason for targeted therapy using angiogenic inhibition? Analysis of seven cases. Steiner P, Hora M, Stehlik J, Martinek P, Vanecek T, Petersson F, Michal M, Korabecna M, Travnicek I, Hes O. *Virchows Arch.* 2013 Feb;462(2):183-92. (IF 3,423)

11. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours: a surgical perspective. Hora M, Stránský P, Trávníček I, Urge T, Eret V, Kreuzberg B, Baxa J, Mírka H, Petersson F, Hes O, Ferda J. *World J Urol.* 2013 Oct;31(5):1171-6. (IF 3,423)
12. Complete laparoscopic nephroureterectomy with intravesical lockable clip. Hora M, Eret V, Urge T, Klečka J, Trávníček I, Hes O, Petersson F, Stránský P. *Cent European J Urol.* 2012;65(2):75-9.

Seznam publikací v českých periodících

1. Cystické tumory ledvin

Tomáš Pitra, Kristýna Pivovarčíková, Ivan Trávníček, Kristýna Procházková, Ondřej Hes, Hynek Mírka, Radek Tupý, Milan Hora
Ces Urol 2016, 20(3):204-213

2. Černý adenom nadledviny

Miroslav Polák, Petr Stránský, Ivan Trávníček, Michal Krčma, Ondřej Daum, Ondřej Hes, Mirka Hynek, Radek Tupý, Milan Hora
Ces Urol 2016, 20(2):141-147

3. Fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP) s laparoskopickou divertikulektomií (LD) močového měchýře

Milan Hora, Viktor Eret, Petr Stránský, Ivan Trávníček, Olga Dolejšová, Kristýna Kalusová, Tomáš Pitra, Zdeněk Chudáček, Ondřej Hes
Ces Urol 2015, 19(3):185-187

4. Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu

Kristýna Kalusová, Ivan Trávníček, Lada Eberlová, Kristýna Pivovarčíková, Ondřej Hes, Viktor Eret, Tomáš Pitra, Milan Hora
Ces Urol 2015, 19(1):64-68

5. Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu

Milan Hora, Ivan Trávníček, Kristýna Kalusová, Ondřej Hes, Karel Pizinger, Tomáš Fikrle, Jan Říčař, Dmitry Kazakov, Denisa Kacerovská, Michal Michal
Ces Urol 2014, 18(3):199-207

6. Radikální prostatektomie - analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-Mount Section)

Kristýna Pivovarčíková, Jindřich Branžovský, Kevin Bauleth, Ivan Trávníček, Olga Dolejšová, Alžběta Šobrová, Viktor Eret, Jiří Ferda, Milan Hora, Ondřej Hes
Ces Urol 2014, 18(1):26-32

7. Využití dvoufázové 3 T MRI angiografie v plánování operační léčby u nádorů ledvin

Milan Hora, Petr Stránský, Ivan Trávníček, Tomáš Üрге, Viktor Eret, Boris Kreuzberg, Jan Baxa, Hynek Mírka, Ondřej Hes, Jan Kastner, Jiří Ferda
Ces Urol 2013, 17(3):183-192

8. Současné možnosti predikce účinnosti systémové léčby metastatického karcinomu ledviny

Ivan Trávníček, Milan Hora, Ondřej Hes, Luboš Holubec
Ces Urol 2013, 17(4):227-237

9. Využití molekulární genetiky v diferenciální diagnostice nádorů ledvin
Jindřich Branžovský, Petr Martínek, Kevin Baulet, Ivan Trávníček, Petr Stránský,
Tomáš Vaněček, Milan Hora, Ondřej Hes
Ces Urol 2012, 16(4):214-221

10. Jednoportová laparoskopie v urologii (laparoendoscopic single-site surgery,
LESS) - nová hranice miniinvazivity?
Viktor Eret, Marek Schmidt, Petr Stránský, Ivan Trávníček, Olga Dolejšová, Milan
Hora
Ces Urol 2012, 16(3):146-156

Seznam přednáškové činnosti na státních a mezinárodních kongresech

3-Tesla magnetická rezonance ve stagingu karcinomu penisu

komentovaný poster

Ivan Trávníček, Jan Kastner, Milan Hora, Ondřej Hes

61. výroční konference České Urologické Společnosti JEP

21.-23.10.2015, Olomouc, Česká Republika

Tissue biomarkers in predicting response to sunitinib treatment of metastatic renal cell carcinoma

nekomentovaný poster

Ivan Trávníček, Jindřich Branžovský, Kristýna Kalusová, Tomáš Pitra, Ondřej Hes,

Luboš Holubec, Jiří Polívka jr., Kevin Bauleth Pele, Tomáš Üрге, Milan Hora

35th Congress of the Societe Internationale d'Urologie (SIU)

15.-18.10.2015, Melbourne, Austrálie

Treatment of metastatic renal cell carcinoma

vyzvaná přednáška

Ivan Travnicek

15th Central European Meeting of European Association of Urology

2.-4.10. 2015, Budapešť, Maďarsko

3T - Magnetic resonance in staging of penile cancer

komentovaný poster

Ivan Trávníček, Jan Kastner, Milan Hora, Ondřej Hes

15th Central European Meeting of European Association of Urology

2.-4.10. 2015, Budapešť, Maďarsko

Laparoscopic adrenalectomy for metachronous ipsilateral metastasis following nephrectomy for renal cell carcinoma

komentovaný poster

Ivan Trávníček, Petr Stránský, Milan Hora, Tomáš Üрге, Olga Dolejšová,

Kristýna Kalusová, Michal Krčma, Ondřej Hes

14 th Central European Meeting of European Association of Urology

10.-12.10. 2014, Krakov, Polsko

Laparoscopic adrenalectomy for metachronous ipsilateral metastasis following nephrectomy for renal cell carcinoma

komentovaný poster

Ivan Trávníček, Petr Stránský, Milan Hora, Tomáš Üрге, Olga Dolejšová,

Kristýna Kalusová, Michal Krčma, Ondřej Hes

World Congress of Endourology

3.-7.9.2014, Taipei, Taiwan

Využití 18FDG PET-CT k detekci metastatického postižení lymfatických uzlin u karcinomu penisu

komentovaný poster

Trávníček I., Hora M., Ferda J., Hes O., Stránský P., Šobrová A., Běhounek P.
59. výroční konference České Urologické Společnosti JEP
30.10.-1.11.2013, Karlovy Vary, Česká republika

Vybrané molekulární markery tkáně tumoru a možnosti jejich využití v predikci účinnosti systémové léčby metastatického karcinomu ledviny

komentovaný poster

Trávníček I., Hora M., Stránský P., Hes O., Branžovský J., L. Holubec
59. výroční konference České Urologické Společnosti JEP
30.10.-1.11.2013, Karlovy Vary, Česká republika

Selected molecular markers of tumour tissue and their use in predicting the efficacy of targeted therapy of metastatic renal cell carcinoma

komentovaný poster

Trávníček I., Hora M., Stránský P., Hes O., Branžovský J., L. Holubec
13th Central European Meeting of European Association of Urology
4.-6.10.2013, Praha, Česká republika

Use of 18FDG PET-CT in detection of lymph node involvement in penile cancer

komentovaný poster

Trávníček I., Hora M., Ferda J., Hes O., Stránský P., Šobrová A., Běhounek P.
13th Central European Meeting of European Association of Urology
4.-6.10.2013, Praha, Česká republika

Preoperative Assessment of the Vascular Supply in Renal Tumours by Three Tesla MRI Biphasic Angiography

komentovaný poster

Trávníček I., Hora M.
12th Central European Meeting of European Association of Urology
12-13.10.2012, Drážďany, Německo