

Raki nerki stanowią ok. 2 proc. nowych rozpoznań rakowych. Leczenie tego typu nowotworów jest trudne, gdyż są one niepodatne na chemioterapię, radioterapię i immunoterapię. Jedną z przyczyn trudności w leczeniu jest brak niezależnych i pewnych wskaźników nowotworowych, które pomogłyby przewidzieć współczynnik przeżycia i odpowiedni dobór terapii. Dzięki ciągłym poszukiwaniom zidentyfikowano cały szereg nowych markerów, głównie molekularnych, które w przyszłości pomogą odpowiedzieć na pytania dotyczące przyszłości pacjenta i jego szansy na wyleczenie.

Obecna klasyfikacja i rokowanie raków opiera się na konwencji z 1997 r., znanej jako system TNM (Tumour-Node-Metastasis). Stopień rozwoju raka jest najważniejszym wskaźnikiem nowotworowym, który koreluje z czasem przeżycia.

W poniższym artykule starano się podsumować i porównać tradycyjne wskaźniki nowotworowe, takie jak stopień nowotworu, ocena histologiczna i wskaźniki fazy ostrej z nowszymi, głównie molekularnymi markerami.

Słowa kluczowe: nowotwory nerki, rak jasnokomórkowy, markery nowotworowe.

Markery nowotworowe w raku nerki

Tumour markers in renal cell carcinoma

Agnieszka Michael, Angus Dalgleish

Oncology Department, St. George's Hospital Medical School, London

Malignant tumours of the kidney account for about 2% of all new cancer cases diagnosed each year. Up to 70% of the cancers arise from renal parenchyma (renal cell), and the rest from renal pelvis (15%), ureter (8%), urethra (4%) and other sites (3%). Renal cell carcinoma (RCC) is a resistant tumour that responds poorly to chemotherapy and immunotherapy. Lack of well-defined and reliable prognostic factors and tumour markers makes treatment very difficult. Multiple attempts to discover meaningful prognostic factors that correlate closely with life expectancy, overall survival and response to treatment, have identified a whole new range of molecular markers that may be helpful in diagnosis, as well as patient selection. The current review summarizes the conventional prognostic factors such as tumour size, stage, histological grade and acute phase reactants as well as the whole range of genetic and molecular markers.

The staging system for renal cell carcinoma is part of the 1997 Tumour-Node-Metastasis (TNM) system. The stage of the tumor remains the most important prognostic factor that correlates closely with survival. The TNM system defines tumour size, lymph node involvement and presence of metastases. The venous involvement is more controversial with one large study reporting decreased 5 year survival for patients with microscopic renal vein involvement [1]. According to tumour histology, renal cancers divide in four distinct types, the commonest type, clear cell carcinoma is also the most malignant, papillary and chromophobe RCC have a better prognosis and the last type, oncocytoma is usually benign. Prognostic histological markers are constantly evaluated, however their role in predicting prognosis and success of immunotherapy is questionable. Recent study by Magyarlaci [2] examined the role of tumour infiltrating lymphocytes TIL and tumoral immune complexes TIC. The study compared prognostic value of histology, classical clinicopathological data (grade, stage, metastasis) and immune markers (TIL, TIC) in a follow-up of 125 RCC

patients. Stage and grade were strongly predictive in metastatic versus non-metastatic cases, TIL and TIC however, did not correlate with clinicopathological data.

Acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ferritin, basic fetoprotein (BFP) and immunosuppressive acidic protein (IAP) are often thought to be useful in tumour staging and predicting survival. They belong to the so-called category I factors (as proposed by College of American Pathologists), which are well supported in the literature and used regularly to manage patients. Category II factors have been extensively studied in either clinical trials or in biologic and correlative studies. They show promise but have not been conclusively proven to be of value in multivariate analyses. Category III factors show promise but do not meet the above criteria. Recent study by Miyata [3] examines the role of ESR, CRP, ferritin, BFP and IAP in 92 patients with RCC. All markers, except for BFP, correlated with each other and with the clinical stage and nuclear grade. Multivariate analysis identified ferritin as the only independent and significant prognostic marker. When analyzed together with age, sex, clinical stage and nuclear grade, only clinical stage was an independent marker of prognosis.

Genetic alterations in RCC can be quite helpful for diagnostic purposes [4]. Alteration of the short arm of chromosome 3 (3p), either loss or inactivation is observed in clear cell carcinoma in more than 80% of patients. Von Hippel Lindau gene is associated with bilateral and early onset disease. Papillary RCC has normal chromosome 3p but frequently shows trisomy 3q, 7, 8, 12, 17 and 20 and loss of Y chromosome.

MN/CA9 gene belongs to carbonic anhydrase gene family and is very specific for clear cell and papillary carcinoma, it is not expressed in chromophobe RCC and oncocytoma. Study by McKiernan [5] examined MN/CA9 as a tool for detection of renal carcinoma cells in peripheral blood. The researches used an enhanced RT-PCR assay to assess 96 patients, 42 with renal

Malignant tumours of the kidney account for about 2% of all new cancer cases diagnosed each year. Renal cell carcinoma (RCC) is a resistant tumour that responds poorly to chemotherapy and immunotherapy. One of the reasons why treatment is difficult is lack of independent and reliable prognostic factors. Multiple attempts to discover meaningful prognostic factors that correlate closely with life expectancy, overall survival and response to treatment, have identified a whole new range of molecular markers that may be helpful in diagnosis, as well as treatment selection. The traditional markers such as tumour stage and histological grade belong to the most reliable markers that correlate with survival. Tumour infiltrating lymphocytes and tumoral immune complexes have been tested but they do not follow the clinicopathological data. Some of the acute phase reactants mainly ESR, CRP, ferritin and immunosuppressive acidic protein have been studied for their ability of survival prediction. Only one of them-ferritin turned out to be an independent and significant prognostic marker, however not as good as nuclear grade. The other examples of molecular markers that provide valuable information are genetic alterations in RCC. Some of them i.e. MN/CA9 can identify patients with recurrent disease on the basis of a blood test. Proliferation markers are also promising. Good example here is Ki-67, which correlates with biological aggressiveness in RCC. The next group belongs to adhesion molecules. Here CD44 is of main importance with studies suggesting that CD44 positive tumours are associated with shorter survival. Cadherins are also adhesion molecules that correlate with tumour invasiveness, metastatic potential and poor survival. Molecules that promote plasmin mediated tissue degradation, mainly urokinase-plasminogen activator are thought to be associated with the prevalence of distant metastasis and the development of new metastases postoperatively. Similarly growth factors such as vascular endothelial growth factor and intratumoral microvessel density may be of predictive value. Despite multiple attempts to identify new reliable markers of survival and metastatic potential, the strongest indicators of prognosis are still the tumour size and histological grade of RCC.

Key words: renal cell carcinoma, tumour marker, survival, prognosis.

tumours including 5 with benign renal lesions and 9 with metastatic tumours. 49% of cancer patients expressed MN/CA9, none of the patients with benign renal lesions tested positive and one out of 54 control patients expressed the gene. The above study demonstrates the potential of MN/CA9 in diagnosis as well as prediction of recurrent disease, there are however limitations mainly low sensitivity for all cancer patients – 47%, and patients with metastatic disease – 56%.

Proliferation markers also attract a lot of attention. The most common marker tested is Ki-67, a monoclonal antibody, which reacts with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. The nuclear antigen detected by Ki-67 is expressed only in the G1, S, G2 and M phases of cell cycle, which makes it a reliable marker of proliferation. De Riese and his colleagues [6] examined 58 patients with RCC. Proliferation rate (PR) in this study did not correlate with pT but there was significant correlation between PR and grade and disease-free survival. Similar results were obtained by Rioux-Leclercq [7] who examined 73 patients with RCC. She compared Ki-67 index with tumour size, nuclear grade, tumour stage and p53 immunostaining. Ki-67 appeared to be a prognostic indicator of biologic aggressiveness in RCC. Unfortunately others did not confirm the above results [8, 9]. Another marker of proliferation is called proliferating cell nuclear antigen (PCNA) which was found to correlate with tumour stage and grade, venous invasion and disease progression [10, 11].

Altered cell to cell adhesion is one of the mechanisms of tumour invasion and metastasis. CD44 represents a large family of adhesion molecules that are involved in interactions between the cell and extracellular matrix. CD44 has been shown to enhance the growth and metastatic capacities of several tumour cell lines [12, 13]. Study by Gilcrease looks into correlation of CD44 expression and recurrence or progression of clear cell RCC [14]. The researchers used two different monoclonal antibodies for detection of CD44 in 26 patients. Analysis of the results showed that 71% of patients, who expressed CD44 have subsequently developed recurrence or progression. Only one of the antibodies used gave the above result, the other one resulted in very different and non-conclusive staining. Paradis conducted a similar study with 66 RCC patients [15]. The CD44 positive tumours were associated with shorter survival. Unfortunately the results of both studies were influenced by differences in staining technique, monoclonal antibodies used, tissue preparation and quantification of immunohistochemical staining.

Cadherins also belong to adhesion molecules family and act in integrity with a

number of cytoplasmic proteins (α -, β -, γ -catenin and p120). Cadherin mediated adhesiveness is thought to correlate with tumour invasiveness, metastatic potential and poor survival. Shimazu and his colleagues looked at expression of E-cadherin, catenins and p120 protein in 90 RCC specimens [16]. He found a significant correlation between poor survival and decreased expression of α -, β - and γ -catenin, but there was no association between survival and E-cadherin or p120 expression.

Urokinase-plasminogen activator (U-PA) plays a key role in the metastatic process by promoting plasmin mediated tissue degradation. Its role as a prognostic factor in RCC has been evaluated in one study conducted by Hofmann [17]. He also looked at U-PA receptor (U-PA-R) and plasminogen activator inhibitors (PAI). One hundred and fifty two patients were examined and followed up for 23.9 months. PAI significantly correlated with the prevalence of distant metastasis and the development of new metastases postoperatively, however it showed no correlation with all traditional prognostic factors such as TNM staging and grading.

Neovascularization is critical for growth, progression and metastasis of solid tumours. Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor levels in RCC have been evaluated and they appear to correlate with histological grade and volume [18]. A measure of angiogenesis is defined as intratumoral microvessel density (iMVD). The prognostic value of iMVD, together with tumour cell proliferation rate, DNA content and p53 protein expression has been evaluated by Gelb in a study of 52 clear cell RCC confined to the kidney [19]. In this study, nuclear grade and tumour size was found to be independent predictors of survival, whereas MIB-1 (Ki-67), iMVD, DNA content and p53 expression did not contribute additional prognostic information.

Other markers, such as growth factors-EGF and TGF, IL-10, IL-6 and p53 expression have also been studied. Overexpression of EGF receptor is with high proliferative index and worse prognosis [20]. Elevated pretreatment levels of IL-10 predicted unfavorable outcome [21], the importance of IL-6 and p53 expression is questionable [22, 23, 24].

Despite multiple studies and many promising tumour markers and prognostic factors, the strongest indicators of prognosis and overall survival are still tumour size and histological grade. There is need for large trials to validate all currently available molecular markers before any of them are incorporated into clinical practice.

Nowotwory złośliwe nerki stanowią ok. 2 proc. nowych rozpoznań rakowych. Aż 70 proc. raków nerek wywodzi się z miąższu nerki (*adenocarcinoma*), 15 proc. z miedniczki nerkowej, 8 proc. z moczowodu, 4 proc. z cewki moczowej i 3 proc. z innych części układu moczowego. Najczęstszy typ, *adenoacarcinoma* jest rakiem trudnym do leczenia, niepodatnym na chemioterapię i na leczenie immunoterapią. Jedną z przyczyn trudności w leczeniu jest brak odpowiednich markerów nowotworowych. Liczne próby odnalezienia odpowiednich wskaźników rakowych, które pomogłyby przewidzieć współczynnik przeżycia i podatność na leczenie, zidentyfikowały cały szereg nowych markerów, które mogą być przydatne zarówno w diagnostyce, jak i w odpowiednim wyborze leczenia. W niniejszej recenzji starano się podsumować i porównać konwencjonalne wskaźniki, takie jak wielkość guza, stopień kliniczny, zróżnicowanie histologiczne i wskaźniki fazy ostrej, z nowszymi markerami, głównie molekularnymi i genetycznymi.

Obecna klasyfikacja i rokowanie raków opiera się na konwencji z 1997 r., znanej jako system TNM (*Tumour-Node-Metastasis*). Stopień rozwoju raka jest najważniejszym wskaźnikiem nowotworowym, który koreluje z czasem przeżycia. System TNM opisuje rozmiar guza, obecność komórek rakowych w węzłach chłonnych i odległe przerzuty. Zajęcie naczyń krwionośnych jest również uważane za wskaźnik negatywny, choć zostało to potwierdzone tylko w jednym badaniu [1], które stwierdza skrócony, 5-letni okres przeżycia wśród pacjentów z mikroskopowym wrastaniem raka nerki do żył nerkowych.

Histologicznie raki nerki można podzielić na 4 główne typy: rak jasnokomórkowy (*clear cell*), najbardziej złośliwy, brodawczak (*papillary*), rak barwnikooporny (*chromophobe*) i onkocytoza, który jest zazwyczaj łagodny. Poznano również wskaźniki histologiczne, ale ich rola w przewidywaniu podatności na leczenie raka jest ciągle niepewna. Badania przeprowadzone przez Magyarlaki [2] ewaluują rolę limfocytów rakowych (*tumour infiltrating lymphocytes* – TIL), a także kompleksów immunologicznych (*Tumoral immune complexes* – TIC) w ocenie prognozy raka nerki. Po przebadaniu 125 pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, autor porównał prognostyczną rolę wskaźników histologicznych, głównie stopnia rozwoju raka, obecność przerzutów i zróżnicowanie komórek rakowych ze wskaźnikami immunologicznymi – TIL i TIC. Żaden z nowych wskaźników nie okazał się lepszy od klasycznych danych histologicznych.

Wskaźniki fazy ostrej, takie jak OB (*erythrocyte sedimentation rate*), białko C (CRP), ferrytyna czy też fetoproteina (*basic feto-*

protein – BFP) lub proteina kwaśna (*immunosuppressive acidic protein* – IAP), są często pomocne w przewidywaniu średniej długości przeżycia. Powyższe wskaźniki należą do tzw. pierwszej kategorii wskaźników (zaproponowanej przez amerykańskich patologów), które są poparte literaturą i często używane w praktyce. Kategoria druga to wskaźniki, które były wielokrotnie badane, są obiecujące ale mało konkluzyjne. Kategoria trzecia to wskaźniki, które są interesujące, ale nie spełniają żadnych z powyższych wymagań.

Wskaźniki fazy ostrej, OB, CRP, ferrytyna, BFP i IAP były ostatnio przebadane przez Miyate [3] na przykładzie 92 pacjentów z rakiem nerki. Wszystkie wskaźniki, z wyjątkiem BFP, korelowały ze sobą, ze stanem klinicznym pacjenta i stopniem histopatologicznym. Wielopoziomowa analiza wykazała, że tylko ferrytyna jest niezależnym i znaczącym markerem prognostycznym. Po przeanalizowaniu wszystkich wskaźników razem z wiekiem pacjenta, stanem klinicznym i stopniem jądrowym (*nuclear grade*), stwierdzono, że tylko stan kliniczny okazał się wskaźnikiem niezależnym.

Mutacje genowe w raku nerki mogą być pomocne w diagnostyce klinicznej [4]. Zmiany w ramieniu krótkim chromosomu 3 (3p), zazwyczaj utratę całkowitą lub inaktywację, można znaleźć u 80 proc. pacjentów z rakiem jasnokomórkowym. Gen von Hippel Lindau jest zazwyczaj związany z rakiem obustronnym lub z wczesnym początkiem choroby. Brodawczaki mają normalny chromosom 3p, ale często wykazują inne zmiany, głównie trisomie 3q, 7, 8, 12, 17 i 20 i utratę chromosomu Y.

Gen MN/CA9 należy do rodziny anhidrazy węglanowej i jest specyficzny dla raka jasnokomórkowego i brodawczaka, nie znajduje się go natomiast w onkocytozie i raku barwnikoodpornym. McKiernan [5] wykorzystał MN/CA9 do wykrywania komórek rakowych we krwi obwodowej. Przy użyciu RT-PCR przeanalizował krew 96 pacjentów, 42 z guzami nerki (w tym 5 guzów łagodnych i 9 z przerzutami). MN/CA9 znaleziono u 49 proc. pacjentów z rakiem i u 1 z 54 pacjentów kontrolnych. Genu nie wykryto u żadnego z pacjentów z nowotworami łagodnymi. MN/CA9, jak wynika z powyższego badania, może się okazać pomocny zarówno w diagnostyce, jak i w przewidywaniu nawrotu choroby. Należy pamiętać, że pomimo obiecujących rezultatów, jest to badanie ograniczone małą czułością (*sensitivity*), 47 proc. dla wszystkich pacjentów z rakiem i 56 proc. dla pacjentów z przerzutami.

Kolejnymi markerami, które przyciągają wiele uwagi są wskaźniki podziału komórkowego. Najczęstszym wskaźnikiem jest Ki-67, przeciwciało monoklonalne,

które reaguje z antygenem jądrowym związanym z proliferacją komórek rakowych. Antygen wiązany przez Ki-67 działa jedynie w czterech fazach cyklu komórkowego, G1, S, G2 i M, dzięki czemu jest czułym wskaźnikiem podziału komórkowego. De Riese [6] wykorzystał Ki-67 do przebadania 58 pacjentów z rakiem nerki. Prędkość podziału komórkowego (*proliferation rate* – PR) korelowała ze stopniem histopatologicznym i czasem przeżycia bez choroby (*disease-free survival*), nie było natomiast związku z wielkością guza. Podobne wyniki uzyskała Rioux-Leclercq [7], która przeanalizowała 73 pacjentów z rakiem nerki. Autorka porównała wyniki Ki-67 z wielkością guza, stopniem zróżnicowania jądrowego (*nuclear grade*), stopniem klinicznym i obecnością p53. Ki-67 okazał się czułym wskaźnikiem agresywności biologicznej nowotworu. Inni badacze [8, 9] nie potwierdzili powyższych wniosków.

Podobnym wskaźnikiem podziału komórkowego jest tzw. PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), czyli antygen podziału komórkowego, który koreluje ze stopniem klinicznym i histopatologicznym, inwazją żył i postępem choroby [10, 11].

Jednym z mechanizmów przerzutów rakowych są zmiany w adhezji komórkowej. CD44 reprezentuje rodzinę cząsteczek przylepności (*adhesion molecules*), które biorą udział w regulacji pomiędzy komórką i istotą pozakomórkową. Przykładem jest CD44, który przyspiesza wzrost i powstawanie przerzutów w wielu liniach komórkowych [12, 13]. Badania przeprowadzone przez Gilcrease potwierdzają związek między CD44 i nawrotem lub progresją raka jasnokomórkowego [14]. CD44 wykryto przy pomocy dwóch różnych przeciwciał monoklonalnych, badając tkankę nowotworową 26 pacjentów. Wyniki przy użyciu jednego z przeciwciał były interesujące: u 71 proc. pacjentów z CD44 zdiagnozowano nawrót lub postęp choroby. Testy z drugim przeciwciałem dały wyniki niejasne i mało konkluzyjne. Podobne badania przeprowadził Paradise [15]. Po przeanalizowaniu 66 pacjentów okazało się, że obecność CD44 wiąże się z krótszym czasem przeżycia. Niestety, rezultaty tego typu badań są zależne od techniki, rodzaju przeciwciał, preparacji tkanki i metod ilościowego oznaczania barwienia immunohistologicznego.

Innym przykładem cząsteczek przylepności są tzw. kadheryny (*cadherins*), które współdziałają z różnymi białkami cytoplazmatycznymi (α -, β -, γ -cateniny i białko p120). Niektórzy uważają, że przylepność regulowana przez kadheryny jest w relacji z agresywnością raka, potencjałem przerzutowym i krótkim czasem przeżycia. Shimazu przeprowadził bada-

nia na 90 pacjentach z rakiem nerki i przeanalizował poziom E-kadheryny, katenin i proteiny p120 [16]. Niestety, wyniki badań nie potwierdziły relacji pomiędzy czasem przeżycia i poziomem E-kadheryny i p120.

Kolejnym wskaźnikiem agresywności raka jest aktywator urokinazy plasminogenu (*urokinase-plasminogen activator*, U-PA). Jest to czynnik, który wpływa na degradację tkanki za pomocą aktywacji plasminy. Rola U-PA jako wskaźnika prognostycznego w raku nerki została przebadana przez Hofmanna [17]. Oprócz U-PA autor przeanalizował także rolę receptora U-PA (U-PA-R) i wskaźników hamujących plasminogen (*plasminogen activator inhibitors* – PAI). W badaniu wzięto udział 152 pacjentów, którzy byli pod obserwacją przez 23,9 mies. PAI okazało się dobrym wskaźnikiem obecności przerzutów, ale nie wiązało się z żadnym z tradycyjnych markerów, takich jak stopień TNM i zróżnicowanie komórkowe.

Czynnikiem, który jest niezbędny dla wzrostu i przerzutów guza jest neowaskularyzacja. Poziom śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i czynnik wzrostu fibroblastów są w wyraźnej korelacji ze stopniem histologicznym i rozmiarem raka nerki [18]. Miarą wzrostu nowych naczyń krwionośnych jest gęstość naczyń wewnątrz nowotworu (*intratumoral microvessel density* – iMVD). Gęstość naczyń krwionośnych została przebadana przez Gelba na 52 pacjentach. Autor przeanalizował także proliferację komórkową, ilość DNA i obecność p53 [19]. Wyniki były mało interesujące, jedynie rozmiar guza i stopień zróżnicowania jądrowego okazały się użyteczne, gęstość naczyń (mierzona przy użyciu Ki-67), ilość DNA i obecność p53 nie miały wartości jako wskaźniki prognostyczne.

Powyższe wskaźniki stanowią tylko część badanych obecnie markerów. Wiele uwagi poświęca się czynnikom wzrostu – EGF i TGF, IL-10, IL-6 i p53. Obecność receptora EGF wiąże się z gorszą prognozą [20], również podwyższony poziom IL-10 rokuje gorzej [21]. Rola IL-6 i p53 jest niepewna [22, 23, 24].

Pomimo wielu badań i dużej ilości obiecujących wskaźników prognostycznych, najpewniejsze wyniki i możliwość rokowania czasu przeżycia daje rozmiar guza i stopień histologiczny. Potrzeba jeszcze wielu poszerzonych badań, aby któryś z obecnie znanych wskaźników molekularnych wszedł do codziennej praktyki medycznej.

PIŚMIENNICTWO

- Hermanek P, Schrott KM, et al. *Evaluation of the New Tumor, Nodes and Metastases Classification of Renal Cell Carcinoma*. J Urol 1990; 144: 238-42.
- Magyarlaki T. *Prognostic Histological and Immune Markers of Renal Cell Carcinoma*. Pathol Oncol Res 2001; 7 (2): 118-24.
- Miyata Y, Koga S. *Predictive value of acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive acidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma*. Urology 2001; 58 (2): 161-4.
- Zhou M, Rubin M. *Molecular markers for renal cell carcinoma: Impact on diagnosis and treatment*. Sem Uro Oncol 2001; 19 (2): 80-7.
- McKiernan J, Buttyan R. *The detection of Renal Cell Carcinoma Cells in the Peripheral Blood with an Enhanced Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay for MN/CA9*. Cancer 1999; 86 (3): 492-6.
- De Riese W, Crabtree W. *Prognostic Significance of Ki-67 Immunostaining in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma*. J Clin Oncol 1993; 11 (9): 1804-8.
- Riou-Leclercq N, Turlin B. *Value of Immunohistochemical Ki-67 and p53 Determinations as Predictive Factors of Outcome in Renal Cell Carcinoma*. Urology 2000; 55 (4): 501-5.
- Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K. *Correlation between DNA ploidy, Proliferation Marker Ki-67 and Early Tumour Progression in Renal Cell Carcinoma: A Prospective Study*. Eur Urol 1997; 31: 49-53.
- Gelb AB, Sudilovsky D. *Appraisal of Intratumoral Microvessel Density, MIB-1 score, DNA content and p53 Protein Expression as Prognostic Indicators in Patients with Locally Confined Renal Cell Carcinoma*. Cancer 1997; 80: 1768-75.
- Fisher C, Georg C, et al. *CD44s, E-cadherin and PCNA as Markers for Progression in Renal Cell Carcinoma*. Anticancer Res 1999; 19: 1513-17.
- Flint A, Grossman HB, et al. *DNA and PCNA Content of Renal Cell Carcinoma and Prognosis*. Am J Clin Pathol 1995; 103: 14-19.
- Gunthert U, Hofmann M, et al. *A New Variant of Glycoprotein CD44 Confers Metastatic Potential to Rat Carcinoma Cells*. Cell 1991; 65: 13-24.
- Thrasher JB. *Molecular Markers in Renal Cell Carcinoma*. Cancer 1999; 86 (11): 2195-7.
- Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, et al. *Correlation of CD44 Expression in Renal Clear Cell Carcinomas with Subsequent Tumour Progression or Recurrence*. Cancer 1999; 86: 2320-6.
- Paradis V, Ferlicot S, et al. *CD 44 is an Independent Prognostic Factor in Conventional Renal Cell Carcinoma*. J Urol 1999; 161 (6): 1984-97.
- Shimazu T. *Decreased expression of (-catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma*. Int J Cancer 1997; 74: 523-8.
- Hoffman R, Lehmer A. *Clinical relevance of Urokinase Plasminogen Activator, Its Receptor, and Its Inhibitor in Patients with Renal Cell Carcinoma*. Cancer 1996; 78 (3): 487-92.
- Sato K, Tsuchiya N, et al. *Increased Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Renal Cell Carcinoma*. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 874-9.
- Gelb A, Sudilovsky D. *Appraisal of Intratumoral Microvessel Density, MIB-1 Score, DNA content, and p53 Protein Expression as Prognostic Indicators In Patients with Locally Confined Renal Cell Carcinoma*. Cancer 1997; 80 (9): 1768-75.
- Moch H, Sauter G, et al. *Epidermal Growth Factor Receptor Expression is Associated with Rapid Tumour Cell Proliferation in Renal Cell Carcinoma*. Hum Pathol 1997; 28: 1255-9.
- Wittke F, Hoffman J. *Interleukin 10 (IL-10): an immunosuppressive factor and independent predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Brit J of Cancer 1999; 79 (7/8): 1182-4.
- Paule B, Belot J. *The importance of IL-6 Protein Expression in Primary Human Renal Cell Carcinoma: an Immunohistochemical Study*. J Clin Pathol 2000; 53: 388-90.
- Haitel A, Wiener H. *Biologic Behavior of and p53 Overexpression in Multifocal Renal Cell Carcinoma of Clear Cell Type*. Cancer 1999; 85 (7): 1593-8.
- Hofmoeckel G, Panagiotis T. *Significance of Conventional and New Prognostic Factors for Locally Confined Renal Carcinoma*. Cancer 1995; 76 (2): 296-306.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Agnieszka Michael MRCP
Oncology Department
St. George's Hospital Medical School
Jenner Wing
Cranmer Terrace
London SW17 ORE