

mTOR inhibítory v liečbe pokročilého karcinómu obličky

MUDr. Radovan Barilla, PhD.¹, MUDr. Zuzana Syčová-Milá²

¹ Onkologické a rádioterapeutické centrum, NsP Š. Kukuru, Michalovce

² Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Karcinóm obličky tvorí asi 4 % všetkých zhubných nádorov. V posledných rokoch sa výrazne zlepšili naše vedomosti o patogeneze karcinómov z obličkových buniek, najmä vďaka novým poznatkom o vzťahu medzi dysfunkciou génu VHL (von Hippel-Lindau) a vznikom ochorenia. *Mammalian target of rapamycin* (mTOR) reguluje nutričné zásobenie, bunkový rast a angiogénu reguláciou viacerých dôležitých proteínov, vrátane hypoxia indukčného faktora (HIF). Prakticky jediným preparátom do roku 2005, ktorý bol americkou *Food and Drug Administration* (FDA) schválený na terapiu pokročilého karcinómu obličky, bol vysokodávkovaný interleukín 2 patriaci medzi cytokíny. V ostatnom čase sa však objavili vďaka novým poznatkom v oblasti molekulárnej biológie nové možnosti liečby. Sunitinib a bevacizumab sa dnes považujú za liečbu prvej voľby u pacientov s dobrou a intermediárnou prognózou a sorafenib za liečbu voľby v 2. línii v rovnakej skupine pacientov predliečených cytokínmi s progresiou choroby. Temsirolimus a everolimus, analógy rapamycínu, boli skúšané v klinických štúdiách fázy III v 1. a 2. línii liečby pacientov s pokročilým metastatickým svetlobunkovým karcinómom obličky.

Kľúčové slová: karcinóm obličky, VHL gén, prognostické kritériá, rapamycín, mTOR inhibítory, temsirolimus, everolimus.

mTOR inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma

Renal Cell Carcinoma (RCC) accounts for approximately 4 % of all malignancies. Much is known about the pathogenesis of RCC because of studies examining its close relationship with dysfunction of the Von Hippel-Lindau gene (VHL) and hypoxia inducible factor (HIF). Mammalian target of rapamycin (mTOR) regulates nutritional needs, cell growth, and angiogenesis in cells by downregulating or up-regulating a variety of proteins including HIF. Until 2005, only a single agent high dose interleukin 2 was approved by Food and Drug Administration (FDA) for treatment of advanced renal cell carcinoma. More recently thanks to better knowledges in the field of molecular biology new treatment options appeared. Sunitinib and bevacizumab are currently considered to be treatment of first choice for patients in good and intermediate prognostic group and sorafenib is preferred second line treatment in the same patient population pretreated with cytokines after disease progression. Temsirolimus and everolimus, rapamycin analogues, have recently been tested in III trials in first and second line treatment in patients with advanced metastatic clear cell renal cell carcinoma.

Key words: renal cell cancer, VHL gene, prognostic criteria, rapamycin, mTOR inhibitors, temsirolimus, everolimus.

Onkológia (Bratisl.), 2009, roč. 4 (1): 33–37

Úvod

Karcinóm obličky tvorí približne 4 % všetkých zhubných nádorov a vzniká najčastejšie u ľudí starších ako 60 rokov. Ochorenie sa vyskytuje v pomere 3 : 2 v prospech mužského pohlavia. V čase stanovenia diagnózy približne 25 % pacientov má pokročilú chorobu. Za posledných tridsať rokov sme svedkami neustáleho nárastu incidencie karcinómu obličky, avšak príčinu zatiaľ nepoznáme (1). Približne 90 % všetkých prípadov tvoria karcinómy, z ktorých 85 % predstavuje svetlobunkový typ (*clear cell carcinoma*) (2).

V posledných rokoch sa výrazne zlepšili naše vedomosti o patogeneze karcinómov z obličkových buniek najmä vďaka novým poznatkom o vzťahu medzi dysfunkciou génu VHL (von Hippel-Lindau) a vznikom ochorenia. V patogeneze choroby má kľúčovú úlohu VHL gén, resp. jeho multiproteínový komplex a HIF (hypoxia indukčného faktora) alfa, ktoré regulujú expresiu niektorých génov v návaznosti na stresovú hypoxiu. Za normálnych okolností, keď nie je

mutácia VHL génu za podmienok normoxie, dochádza za účasti proteázomov k jeho degradácii a zníženiu expresie VEGF. Avšak hypoxia a mutácia VHL génu, naopak, vedie k hromadeniu HIF a vzniku komplexu HIF 1 alfa a HIF 1 beta, transportu komplexu do jadra, väzbe na HER (hypoxia responsibilný element) a zvýšenej sekrécie vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF). Výraznú úlohu tu hrajú tiež niektoré rastové faktory a faktory adhézie, ako mTOR, Raf, Ras, PI3K a ďalšie. Výsledkom tohto procesu okrem zvýšenej sekrécie VEGF sú aj zvýšené hladiny PDGF, TGF alfa a ďalších (3).

Karcinóm z obličkových buniek patrí k nádorom, ktoré sú rezistentné na terapiu. Možnosti jeho liečenia boli donedávna veľmi obmedzené. Prakticky jediným preparátom do roku 2005, ktorý bol americkou FDA (*Food and Drug Administration*) schválený na terapiu, bol vysokodávkovaný interleukín 2 patriaci medzi cytokíny (4). V rokoch 2005/2006 pribudli po schválení FDA do liečby 2 multityrozínkinázové inhibítory – sunitinib a sorafenib.

Prognostické skupiny podľa stupňa rizika u pacientov s karcinómom obličky

Na základe prognostického modelu navrhnutého Motzerom s kolektívom sa pacienti rozdeľujú na základe prítomnosti alebo chýbania určitých prognostických znakov do priaznivej, intermediárnej a nepriaznivej rizikovej skupiny. Tieto kritériá boli neskôr upravené Mekkhalom s prihliadnutím na výkonnosť stav, absolvovanie rádioterapie v minulosti a prítomnosť alebo chýbanie pečňových, pľúcnych a retroperitoneálnych metastáz, respektíve počet postihnutých lokalít. Prognostické kritériá a skupiny podľa rizika sú uvedené v tabuľkách 1, 2 (5, 6) a v tabuľke 3.

Inhibítory mTOR v liečbe karcinómu obličky: predklinické údaje

mTOR (*mammalian target of rapamycin* – mTOR) je špecifická serín/treonínová kináza s hmotnosťou 300 000 kDa, ktorá sa radí medzi

Tabuľka 1. Rizikové faktory podľa MSKCC (5).

Výkonnostný stav podľa Karnofského	< 80 %
Čas od stanovenia diagnózy po začatie liečby IFN alfa	< 12 mesiacov
Hemoglobín	< dolný limit normy
Laktát dehydrogenáza	> 1,5 x horný limit normy
Sérové kalcium	> 2,5 mmol/liter

Tabuľka 2. Rizikové faktory podľa CCF (Cleveland Clinic Foundation) (6).

Čas od stanovenia diagnózy po zaradenie do štúdie	12 mesiacov
Hemoglobín	< ako dolný limit normy
Laktát dehydrogenáza	> 1,5 x horný limit normy
Sérové kalcium	> 2,5 mmol/liter
Predchádzajúca rádioterapia	áno
Prítomnosť pečenných, pľúcnych metastáz alebo metastáz v retroperitoneálnych lymfatických uzlinách	2 alebo 3 lokality

fosfatidyl inozitolové (PIK) kinázy. Reguluje nutričné zásobenie, bunkový rast a angiogénu reguláciou viacerých dôležitých proteínov, vrátane HIF (7). Predklinické sledovania poukázali na úlohu mTOR ako aktivátora HIF 1 a potvrdili, že protinádorová aktivita rapamycínu je aspoň čiastočne sprostredkovaná inhibíciou bunkovej odpovede na hypoxický stres. Aktivitu mTOR inhibítorov, pozorovanú u karcinómu obličky, preto možno do istej miery chápať ako inhibíciu nadmernej aktivity HIF dôležitej v procese karcinogenézy.

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že temsirolimus – analóg rapamycínu, obmedzením aktivity HIF, inhibuje tvorbu VEGF, čo je dôležitý krok v obmedzení proliferácie nádorových buniek. Bola pozorovaná redukcia objemu nádorových buniek spolu s redukciami vaskularizácie.

Ďalším dôležitým faktorom pri vzniku karcinómov z obličkových buniek je PTEN (fosfatázový a tenzínový homológ), tumor-supresorový gén, ktorý defosforylizuje fosfatidylinozitol 3, 4, 5 trifosfát, produkt fosfatidylinozitol 3-kinázy (PI3K). Fosfatázová aktivita PTEN je pritom kľúčová pri jeho funkcii ako tumorového supresora (8). Strata tejto funkcie následkom niektorých mutácií vedie ku aktivácii PI3K a Akt. Nedávno sa potvrdila existencia 2 odlišných typov mTOR – typu 1, ktorý je senzitívny na rapamycín a typ 2, ktorý je na rapamycín insenzitívny.

In vitro štúdie ukázali, že bunkové línie s deficienciou PTEN funkcie sú extrémne senzitivne

Tabuľka 3. Prežívanie pacientov s neprediečeným karcinómom obličky u jednotlivých prognostických skupín.

Prognostické skupiny	MSKCC kritéria (2002) (5) medián prežívania	CCF kritéria (2005) (6) medián prežívania
Priaznivá	29,6 mesiaca	26,0 mesiaca
Intermediárna	13,8 mesiaca	14,4 mesiaca
Nepriaznivá	4,9 mesiaca	7,3 mesiaca
	Definícia prognostických skupín	Definícia prognostických skupín
	Priaznivá 0 rizikových faktorov	Priaznivá 0 – 1 rizikový faktor
	Intermediárna 1 – 2 rizikové faktory	Intermediárna 2 rizikové faktory
	Nepriaznivá > 3 rizikové faktory	Nepriaznivá > 2 rizikové faktory

na liečbu mTOR inhibítormi. Dokázalo sa, že 3 zo 4 PTEN deficientných plazmocytómov s konštitučne aktívnym Akt, boli výrazne senzitivne na podávanie temsirolimu a jeho podanie viedlo k cytoredukcii. Podávanie temsirolimu v kombinácii s rádioterapiou bolo spojené s pozorovaním výraznejšej miery apoptózy v bunkách karcinómu prostaty oproti bunkám, kde bola aplikovaná rádioterapia samotná. PTEN deficientné bunky sa teda pravdepodobne vyznačujú výraznou senzitivitou na podanie mTOR inhibítorov. PTEN stav, respektíve *Akt funkcia*, by teda mohli slúžiť ako vhodný prediktívny marker pri použití preparátov z tejto skupiny. Navyše, u pacientov s karcinómom obličky sa pozorovali znížené hladiny PTEN proteínov približne o 10 % oproti obvyklým hodnotám. To sa ukázalo ako nezávislý negatívny prognostický faktor pre prežívanie pacientov s metastatickým karcinómom obličky.

V predklinických štúdiách sa zistila aj významná antiangiogénna aktivita pri podávaní preparátov zo skupiny inhibítorov mTOR. K tejto inhibícii dochádza pravdepodobne viacerými mechanizmami. Temsirolimus inhibuje angiogénu jednak nepriamo – transkripciou inhibíciou HIF a jednak priamo – inhibíciou funkcií endotelových buniek v procese neoangiogenézy (9). Práve antiangiogénne vlastnosti mTOR inhibítorov pravdepodobne hrajú dôležitú úlohu pri jeho efektívite na predklinických modeloch karcinómu prsníka. Ich antiangiogénna aktivita však nebude pravdepodobne sprostredkovaná iba vďaka inhibícii tvorby VEGF. Pri experimentálnych sledovaniach na ľudskej umbilikálnej vene sa zistil priamy inhibičný efekt na proliferáciu endotelových buniek. Rapamycín, často nazývaný aj ako sirolimus, je makrolidové antibiotikum, ktorého imunopresívne vlastnosti sa využívajú v transplantológii na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu alebo kostnej drene. Možné protinádorové účinky

sirolimu boli objavené už v roku 1970 v *National Cancer Institute* v USA. Temsirolimus a everolimus sú štruktúrne a funkčne takmer identické s rapamycínom a niekedy sa preto označujú ako „rapalógy“.

Temsirolimus a karcinóm z obličkových buniek

Temsirolimus je špecifický inhibítor mTOR komplexu. Po aplikácii sa viaže na intracelulárny proteín (FKBP12) a následne spolu vytvoria komplex, ktorý inhibuje mTOR-kinázovú aktivitu (10). V nádorových bunkách podanie temsirolimu blokuje schopnosť mTOR fosforylovať kinázu p70S6 a ribozómový proteín S6, ktoré majú dôležitú úlohu pri prenose signálov na dráhe mTOR/PI3K a následne blokuje proces neoangiogenézy vyššie opísaným mechanizmom.

Na základe teoretických vedomostí a predklinických údajov bolo v minulosti vykonaných niekoľko štúdií fázy II s týmto preparátom. V Atkinsonovej štúdií bolo liečených 111 pacientov s pokročilým refraktérnym karcinómom obličky, ktorí boli liečení temsirolimom v dávke 25 mg, 75 mg alebo 225 mg raz týždenne v 30 minútovnej infúzii (11). Celková odpoveď sa pozorovala v 7 %, bola pozorovaná 1 kompletná remisia, 7 parciálnych remisii a ďalších 26 % menších odpovedí. Medián času do progresie choroby bol 5,8 mesiacov a medián prežívania 15 mesiacov. Pri stratifikácii pacientov podľa prognostických skupín sa zistilo, že pacienti v intermediárnej a zlej prognostickej skupine mali medián prežívania 1,6 – 1,7 krát vyšší ako identickí pacienti liečení v minulosti interferónom alfa. Temsirolimus bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný vo všetkých dávkovacích skupinách, pričom najčastejšou toxicitou stupňa 3/4 boli hyperglykémia (17 %) a hypofosfatémia (13 %). V ďalšej štúdií boli pacienti liečení týždenne v postupne sa zvyšujúcich dávkach

temsirolimu (5, 10, 15, 20 a 25 mg) v kombinácii s interferénom alfa (6 alebo 9 MIU), podávajú podkožne 3x v týždni (12). Najčastejšie sa pozorovali vedľajšie prejavy typu stomatitídy, nauzey, vomitu a únavy. Ako optimálna bola stanovená dávka temsirolimu 15 mg týždenne. Z 39 pacientov, liečených uvedenou dávkovou intenzitou 8 % dosiahlo parciálnu remisiu a 36 % stabilizáciu choroby trvajúcu aspoň 6 mesiacov. Medián prežívania bez progresie bol 9,1 mesiacov. Najčastejšou toxicitou stupňa 3/4 bola leukopénia a hypofosfatémia.

Dôležitým míľnikom pri skúmaní efektivity mTOR inhibítorov v liečbe karcinómov obličky bola štúdia fázy III *Global Advanced Renal Cell Carcinoma* (ARCC). V tejto štúdii bolo liečených 626 pacientov s predtým neliečeným pokročilým karcinómom obličky (13). Pacienti boli liečení temsirolimom, interferénom alfa alebo ich kombináciou. Ako pacienti so zlou prognózou boli definovaní tí, ktorí spĺňali aspoň 3 zo 6 kritérií (tabuľka 2).

Pacienti boli liečení temsirolimom 25 mg týždenne intravenózne, interferénom alfa 3 MIU podkožne 3x týždenne (so zvýšením až na 18 MIU) alebo kombináciou oboch preparátov v dávke temsirolimus 15 mg týždenne a interferón alfa 6 MIU v rovnakej frekvencii podávania. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie celkového prežívania v skupine liečených temsirolimom a skupine s kombinovanou liečbou proti pacientom liečeným len interferénom alfa. Zistilo sa, že pacienti liečení temsirolimom v monoterapii preživali dlhšie v porovnaní s pacientmi liečenými cytokínom v monoterapii alebo pacientmi liečenými kombináciou. Medián celkového prežívania bol 7,3 mesiaca; 10,9 mesiaca a 8,4 mesiaca pre pacientov liečených interferénom alfa, monoterapiou temsirolimom alebo ich kombináciou. Kožná toxicita typu raš, periférne opuchy, hyperglykémia a hypertriglyceridémia boli najčastejšími vedľajšími prejavmi pri liečení temsirolimom, zatiaľ čo asténia bola najčastejšia u pacientov liečených interferénom alfa. Bolo pozorovaných menej závažných vedľajších prejavov u pacientov liečených mTOR inhibítorom ako interferénom.

Nedávno bola publikovaná subanalýza výsledkov liečených temsirolimom (121 pacientov) alebo interferénom alfa (118 pacientov) v snahe nájsť spojitosť medzi hladinami PTEN a HIF 1 alfa stanovených imunohistochemicky v korelácii s parametrom prežívania bez progresie v návaznosti na teoretické predpoklady v úvode (14). Nepotvrdili sa nijaké štatisticky významné odlišnosti medzi liečbou a hladinami uvedených faktorov.

Everolimus a karcinóm z obličkových buniek

Everolimus (RAD-001), derivát sirolimu, sa podobne ako temsirolimus viaže na proteín FKBP-12. Jeho podanie mechanizmom mTOR inhibície vedie k zabrzdeniu aktivácie T-lymfocytov a proliferácie sprostredkovanej antigénmi (cytokínmi IL-2, IL-4, IL-15), a k inhibícii tvorby protilátok.

V minulosti sa používal najmä v rámci transplantčných programov na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu alebo kostnej drene. V klinickej štúdii fázy II sa liečilo 28 pacientov s metastatickým karcinómom obličky s predominciou histológie z jasných buniek (15). Everolimus bol podávaný denne v dávke 10 mg bez prerušenia s modifikáciou dávky podľa toxicity. 20 pacientov z nich bolo v minulosti liečených systémovou terapiou, 10 pacientov bolo liečených rádioterapiou a 1 pacient podstúpil nefrektómiu. Z 25 hodnotených pacientov u 9 bola pozorovaná parciálna remisia a 11 pacientov malo stabilizáciu choroby po dobu dlhšiu ako 3 mesiace. Medián trvania podávania terapie bol približne 7 mesiacov (od 1 do 9). Najčastejšou toxicitou stupňa 2 bola mukozitída a kožný raš s incidenciou výskytu do 30 %, vedľajšie prejavy zo strany tráviaceho traktu s incidenciou do 20 %. Boli prítomné laboratórne odchýlky, ktoré sú pre liečenie mTOR inhibítormi typické, teda hyperglykémia, hypofosfatémia, trombocytopénia, anémia a zvýšené hodnoty hepatálnych testov, ale nijaký vedľajší prejav nedosiahol stupeň 3 toxicity u viac ako 20 % pacientov.

Do medzinárodnej multicentrickej klinickej štúdie fázy III RECORD 1 bolo zaradených 410 pacientov s pokročilým karcinómom obličky v minulosti liečených multityrozínkinázovým inhibítorom sunitinibom alebo sorafenibom (povolená v minulosti bola aj liečba cytokínmi alebo bevacizumabom), ktorí boli randomizovaní v pomere 2 : 1 v prospech aktívne liečených (16). Pacienti po stratifikácii podľa rizikových skupín dostávali denne everolimus v dávke 10 mg perorálne + najlepšia podporná liečba oproti najlepšej podpornej liečbe samotnej. Medián v parametri prežívania bez progresie choroby bol 4 mesiace oproti 1,9 mesiacov v prospech pacientov liečených mTOR inhibítorom. Najčastejšou toxicitou bola stomatitída (40 % vs 8 %) a anémia (28 % vs 7 %). V skupine liečených everolimom muselo pre toxicitu liečbu ukončiť 10 % pacientov a k zníženiu dávky došlo u 4 % pacientov.

Súčasný výskum a nezodpovedané otázky

Vzhľadom na dokázanú efektívitu mTOR inhibítorov na pokročilý karcinóm obličky prebieha niekoľko klinických štúdií s kombináciami cielených liekov. V klinickej štúdii fázy I/II sa liečilo 12 pacientov s histológiou konvenčného typu kombináciou temsirolimus a bevacizumab. Z 12 pacientov zaradených vo fáze I parciálna remisia bola zistená u 7 pacientov a stabilizácia choroby u 3 pacientov (17). Stupeň 3 toxicity zahŕňal hypertriglyceridémiu, hypertenziu a mukozitídu. V klinickej štúdii fázy II dostávalo 14 pacientov kombináciu everolimu a imatinibu (18). Po troch mesiacoch liečby, 3 pacienti ostali bez progresie choroby. U 7 pacientov bola zaznamenaná stabilizácia ochorenia. Najčastejšie vedľajšie prejavy boli nauzea, opuchy a zvýšenie hladiny kreatinínu v sére. mTOR inhibítory sa skúšajú v 1. aj 2. línii liečby v kombinácii so sunitinibom a sorafenibom.

Vo svetle nových poznatkov vyvstáva do popredia otázka stanovenia prediktívnych faktorov a monitorovania odpovede. Medzi najviac nádejné patrí karboanhydráza IX (CA IX), PTEN a p53, ktoré sa skúmajú vo včasných fázach klinických štúdií s ďalším mTOR inhibítorom AP23573, ktorý sa nazýva deforolimus (19). Otázkou do budúcnosti teda ostáva stanoviť vhodnú sekvenciu liečby a určiť prípadne vhodné kombinácie.

Záver

V posledných rokoch došlo v liečbe pokročilého karcinómu obličky k výrazným pokrokom. Multikinázové inhibítory sunitinib a sorafenib rovnako ako kombinácia bevacizumabu s interferénom alfa sú dnes na základe klinických štúdií fázy III odporúčané na liečbu rešpektovanými odbornými spoločnosťami ako je *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) atď.

Vzhľadom na skutočnosť, že mTOR hrá dôležitú úlohu v procese prenosu signálov v rámci karcinogézy, sa jeho inhibícia ukázala byť dôležitou liečebnou stratégiou. Významnou sa ukazuje skutočnosť, že mTOR inhibítory sú efektívne i tam, kde iné preparáty bývajú menej účinné, teda u pacientov zaradených do skupiny so zlou prognózou podľa všeobecne akceptovaných Motzerových kritérií. Aktuálne je temsirolimus schválený v Slovenskej republike ako liečba prvej voľby u pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek, ktorí majú aspoň 3 zo 6 rizikových prognostických faktorov. Everolimus (RAD001) v klinickej štúdii fázy III potvrdil svoju účinnosť oproti placebo v 2. línii u pacientov po zlyhaní iniciálnej liečby pokročilého karcinómu

z obličkových buniek multityrozínkinázovými inhibítormi. Výsledky štúdií v budúcnosti určia možnosti kombinácie cieľených preparátov v liečbe pokročilého karcinómu obličky a možnosti využitia mTOR inhibítorov u neuroendokrinných nádorov a ďalších typov zhubných ochorení.

Literatúra

1. Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005; 23: 240–255.
2. Karumanchi SA, Merchan J, Sukhatme VP. Renal Cancer: molecular mechanism and newer therapeutic options. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11: 37–42.
3. Motzer J Robert, Bukowski M Ronald. *J Clin Oncol* 2006; 24(35): 5601–5608.
4. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma-molecular pathways and therapies. *N Engl J Med*. 2007; 356: 185–187.
5. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289–296.
6. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factor model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 832–841.
7. Gibbons JJ, Discafani C, Peterson R. The effect of CCI-779, a novel macrolid antitumor agent, on growth of human tumorcells in vitro and in nude mouse xenografts in vivo. Program and abstracts of the 90th Annual Meeting of the

American Association of Cancer Research; April 10-14, 1999; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 2000.

8. Majumder PK, Febbo PG, Bikoff R et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways. *Nat Med* 2004; 10: 594–601.
9. Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio et al. Antiangiogenic potential of the Mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res*. 2006; 66: 5549–5554.
10. Harding MW. Immunophilins, mTOR, and pharmacodynamic strategies for a targeted cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2882–2886.
11. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 5: 909–918.
12. Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD et al. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3598–3964.
13. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2271–2281.
14. Figlin RA, De Souza P, McDermott D et al. Analysis of PTEN and HIF-1 and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon. Program and Abstracts of the 99th Annual Meeting of the American Society for Cancer Research; April 12-16, 2008; San Diego, California, Abstract 4477.
15. Amato RJ, Misellati A, Khan M, Chiang S. A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Program and Abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 4530.

16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFR-TKI therapy: results from a randomized, double blind, multicenter phase III-study. Program and Abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 30-June 3, 2008; Chicago, Illinois. Abstract LBA 5026.

17. Merchan JR, Liu G, Fitch T, et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma. Phase I safety and activity results. Program and Abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology ; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 5034.

18. Chan JS, Vuky J, Besaw LA, Beer TM, Ryan CW. A phase II study of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor RAD001 plus imatinib mesylate (IM) in patients with previously treated renal cell carcinoma (RCC). Program and Abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology ; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 1560

19. Mita MM, Mita AC, Chu QS et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 361–367.

MUDr. Radovan Barilla, PhD.

NsP Š. Kukuřu v Michalovciach n. o.

Onkologické a rádioterapeutické centrum

Špitálska 1, 071 01 Michalovce
barila1470@stonline.sk



- Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
- Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave
- 2. detská klinika LF UK a DFNsP v Bratislave
- Slovenská pediatrická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- časopis *Pediatria* pre prax

Vás pozývajú na

Pediatria

PRE PRAX

49. pediatrické dni

venované 90. výročiu založenia LF UK

17. – 18. apríl 2009

City Hotel Bratislava, Bratislava



www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

GENERÁLNY PARTNER

NUTRICIA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION