

ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER RENAL

Miguel Angel Jiménez Ríos¹ y Mario E. Solares Sánchez¹

¹ Departamento de Urología, Instituto Nacional de Cancerología

RESUMEN •

EL CÁNCER RENAL es una de las neoplasias urológicas más comunes, representando aproximadamente el 3% de los tumores en el hombre. En el año 2000 se diagnosticaron 30,000 casos nuevos en los Estados Unidos y más de 20,000 en la Unión Europea. Entre 25 y 30% de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico y un 20 a 30% tendrán recurrencia después del tratamiento, con una supervivencia a 5 años menor del 10%. El tratamiento en esta fase de la enfermedad tradicionalmente se limita a citocinas, interferón y quimioterapia con respuestas parciales y de corta duración entre el 20 y 35%. La investigación en la angiogénesis del cáncer renal ha mostrado importantes avances para entender la biología tumoral y establece la razón para la terapia actual con nuevas drogas antiangiogénicas. La angiogénesis es un proceso biológico a través del cual los tumores obtienen aporte sanguíneo para su crecimiento y les confiere capacidad para metastatizar. En el presente artículo se hace una revisión sobre los mecanismos moleculares de la angiogénesis en el cáncer renal, los factores de crecimiento y su importancia pronóstica en este tumor, finalmente se analiza la utilidad clínica de este fenómeno en el desarrollo de nuevos medicamentos antiangiogénicos que actualmente ofrecen una esperanza a pacientes con cáncer renal metastásico para los cuales no había ninguna opción terapéutica que ofrecerles.

Palabras Clave: *cáncer renal metastásico, angiogénesis, tratamiento antiangiogénico.*

Correspondencia a:
Miguel Angel Jiménez Ríos
Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22,
Col. Sección XVI. CP 14080.
Del. Tlalpan. México, D.F.
e-Mail: drmajr@prodigy.net.mx



ABSTRACT •

Renal cell carcinoma is a common urological tumor, and accounts for approximately 3% of all human malignancies. 30,000 new cases were diagnosed in 2000 in the USA and more than 20,000 in the European Union. It is estimated that 25 to 30% of patients have metastases at presentation, and 20 to 30% will relapse after treatment, with a global survival at 5 years of 10%. Treatment in this stage of disease is with cytokines, interferon and chemotherapy, presenting partial and short responses between 20 to 35% of patients. Research on angiogenesis in renal carcinoma has brought important advances to understand tumor biology and to

INTRODUCCIÓN •

El cáncer renal es uno de los tumores urológicos más comunes y representa aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos, y su incidencia continúa aumentando en los últimos años. En el año 2000 se diagnosticaron más de 30,000 casos nuevos en los Estados Unidos de América y más de 20,000 en Europa (1). Un aspecto importante a considerar es que este es el tumor urológico que representa una mayor mortalidad, se estima que entre 25 y 30% de los pacientes a su diagnóstico presentan metástasis y aún después de la resección completa del tumor primario con nefrectomía radical, hay recurrencia en 20 a 30%, y aquellos pacientes con metástasis tienen una supervivencia a 5 años menor al 10%. (2) El cáncer renal no es sensible a las drogas citotóxicas habituales ni tampoco a la radioterapia (3, 4).

La angiogénesis es un factor indispensable en el desarrollo y metástasis del cáncer renal, de aquí la importancia de este tema, ya que el tratamiento actual del cáncer renal metastático está dirigido hacia la inhibición de este proceso biológico (4). La vascularidad aumentada del cáncer renal es bien conocida, de hecho en estudios de angiografía, el patrón de neovascularización es característico y diagnóstico; experimentalmente también se ha demostrado que este tumor depende de la angiogénesis para su pro-

allow us development of new antiangiogenic drugs. Angiogenesis is a biological process that allows the tumor to obtain blood for its growth and lets the chance for metastasis. In this paper we review the molecular mechanism of angiogenesis in renal cancer, the growth factors, and the prognosis factors of this tumor, finally we analyzed the clinical utility of this biological process in the development of new antiangiogenic drugs that offer a new hope in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Key words: *metastatic renal cell carcinoma, angiogenesis, antiangiogenic drugs.*

gresión (5). Investigación con ratones a los que se inocularon líneas celulares de cáncer renal humano, mostraron una disminución significativa del crecimiento tumoral e inhibición de la enfermedad metastásica al administrarles el inhibidor de la angiogénesis TNP-470 (6, 7).

EVALUACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS •

Existen tres formas de evaluar la angiogénesis tumoral: a) histológicamente (directa), radiológicamente (indirecta), y serológicamente con marcadores de actividad angiogénica (alternativa).

La evaluación histológica es comúnmente usada y con ella se realiza la medición de la angiogénesis y la densidad microvascular (MVD). Se evalúa observando áreas seleccionadas al azar contando las zonas de mayor densidad vascular. De manera alternativa, la MVD puede ser cuantificada en las áreas de mayor neovascularización, llamadas "focos calientes". Se pueden emplear diferentes métodos de tinción incluyendo técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos para CD31, CD34, antígeno Factor VII relacionado (8).

La evaluación radiológica de la angiogénesis per-

mite una medición adecuada de la microvascularidad tumoral que puede ser realizada utilizando métodos convencionales de imagen como el ultrasonido doppler (USD), la resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía computada (TAC), y la tomografía por emisión de positrones (PET). La utilización de realzadores vasculares mejora la imagen en estas modalidades.

Los ecorealzadores utilizados en el ultrasonido han demostrado que incrementan la sensibilidad en la identificación de tumores prostáticos aunque se requiere mejorarlos para precisar la cuantificación de MVD. Las imágenes obtenidas por RMN pueden resaltarse utilizando gadolinio como medio de contraste molecular lo cual incrementa la agudeza en la medición de MVD. Se utiliza además otro método mediante el cual se aplica oxigenación sanguínea, midiendo los cambios en la señal en T2 y la variación en la concentración de desoxihemoglobina la cual depende no solamente de MVD, sino también de la oxigenación, volumen y flujo sanguíneo. Por otro lado, el uso de TAC es un método poco sensible para evaluar directamente la microvasculatura, pero utilizando trazadores intravasculares se puede estimar el grado de perfusión tumoral; sin embargo, se requieren estudios en el futuro para su mayor desarrollo. El PET mide la hiperperfusión tisular debido al aumento de la microvasculatura y evalúa de manera indirecta el metabolismo y la distribución de anticuerpos tumorales específicos endoteliales. Su accesibilidad es limitada. Finalmente, se han identificado diversos factores de crecimiento endotelial en los tumores urológicos. Particularmente en cáncer renal, el factor básico de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento α y β (5).

DENSIDAD MICROVASCULAR (MVD) •

En cuanto al significado pronóstico de la MVD en el cáncer renal es controversial. En una serie de 84 pacientes con baja MVD este parámetro fue un predictor para encontrarse libre de metástasis y

una mayor sobrevida total en etapas tempranas de cáncer renal (28). Otro estudio con 97 pacientes demostró que no hay correlación entre la MVD y la etapa, grado o sobrevida (29). Delahunt y colaboradores valoraron la MVD promedio en una serie de 150 casos encontrando una correlación positiva entre la angiogénesis y la sobrevida con los casos que tenían una baja MVD mostraban una menor sobrevida, esto es similar a lo que han reportado otros investigadores en los que un grado histológico elevado se asocia a una baja MVD en cánceres T1 y T2 (30,31). Investigaciones subsecuentes han apoyado el significado pronóstico favorable entre la baja MVD, sin embargo, han sido muestras pequeñas incapaces de reproducir estos hallazgos (8).

REGULACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS •

La angiogénesis difícilmente ocurre en tejidos maduros en condiciones fisiológicas normales y esta actividad está regulada por el equilibrio entre los factores inductores de angiogénesis y los factores inhibidores (*Figura 1*). Actualmente se han identificado diversas sustancias que inducen la angiogénesis, muchas de estas son secretadas por los tumores o por la infiltración de células inmunes. Algunas enzimas, como el factor de crecimiento de fibroblastos y péptidos derivados de la proteólisis de la membrana basal y algunos oligosacáridos derivados del ácido hialurónico son también inductores de la angiogénesis. Los estímulos para que estos promotores funcionen son el estrés metabólico como la hipoxia, acidosis e hipoglucemia, así como la tensión por el crecimiento tumoral, la inflamación o la respuesta inmune entre otros (5, 8, 9).

Muchos son factores de crecimiento y citocinas con efectos ya conocidos sobre una gran variedad de tipos celulares. Otros como el factor de crecimiento vascular endotelial tienen receptores principalmente sobre la célula endotelial y funcionan casi exclusivamente para regular la angiogénesis. En los tumores urológicos se han identificado una gran cantidad de estos factores los que principalmente se encuentran en el cáncer renal (*Figura 2*).

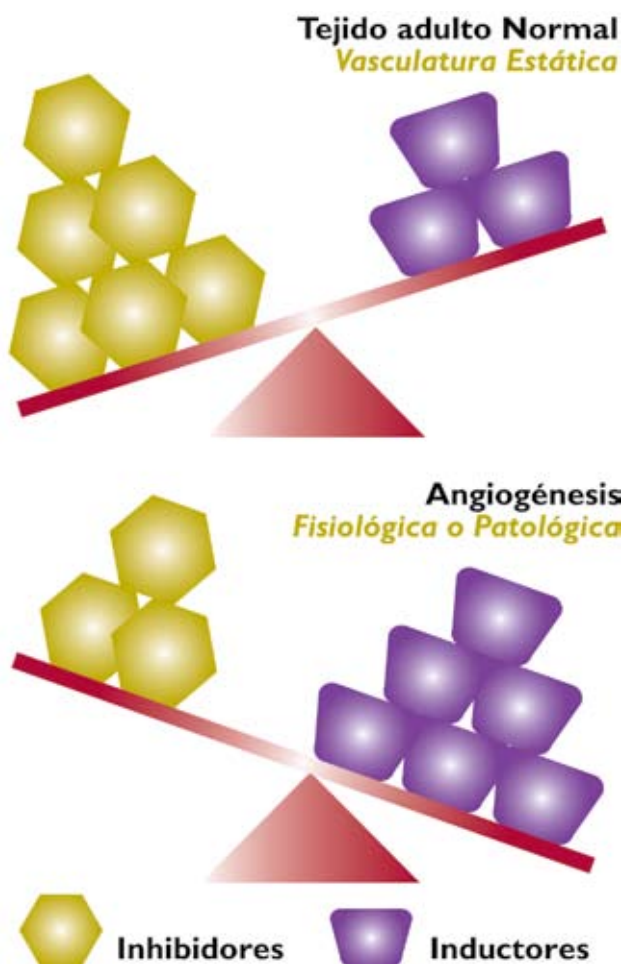


FIGURA 1 •

En el adulto normal los factores inhibidores predominan y se mantiene el reposo vascular. Los tumores inducen angiogénesis alterando el balance a favor de los inductores.

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR •

Los principales factores asociados a la inducción de la angiogénesis en cáncer renal incluyen al factor de crecimiento endotelial vascular tipo A (VEGF), también conocido como factor de permeabilidad vascular, el cual es una glicoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). En el artículo de Martínez-Ezquerro y Herrera, en este número, se describe con mayor

detalle el papel del VEGF así como de su receptor en la angiogénesis tumoral. En resumen, el VEGF es el factor más importante en la angiogénesis tanto normal como en la asociada a tumores. El VEGF incrementa la permeabilidad microvascular a las proteínas plasmáticas, induce la migración y división de células endoteliales, y promueve la supervivencia de estas protegiéndolas de la apoptosis. En los pacientes con cáncer renal se encuentran niveles elevados de RNA para este factor en la mayoría de los tumores hipervascularizados, mientras que los tumores hipovascularizados muestran niveles bajos de expresión de VEGF (5, 10, 11). El VEGF ejerce su efecto biológico a través de la interacción con receptores presentes en la superficie de la célula. Estos receptores transmembranales tienen una función de tirosina cinasa, el VEGFR-1 (Flt-1) y el VEGFR-2 (KDR/Flk-1) se expresan selectivamente en las células del endotelio vascular, mientras que el VEGFR-3 (Flt-4) está presente tanto en células del endotelio vascular y como del linfático, finalmente se encuentra el receptor neuropilina (NRP-1) el cual se expresa en el endotelio vascular y en las neuronas. Una vez que el VEGF se une al dominio extracelular del VEGFR ocurre la dimerización y autofosforilación del dominio intracelular tirosina cinasa del receptor, desencadenando la activación de la cascada de señalización (12).

La expresión del VEGF está regulada por varios factores entre los cuales se encuentra la subexpresión del gen supresor tumoral von Hippel-Lindau (VHL). La enfermedad de VHL es un síndrome autosómico dominante en el cual existe una gran susceptibilidad para desarrollar tumores vasculares como angiomas retinales, hemangioblastomas del sistema nervioso central y carcinoma renal de células claras (9). El gen VHL se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26) (13, 14), y codifica para una proteína supresora de tumores, por lo que de acuerdo con la hipótesis de Knudson de los dos hits, se requiere de la inactivación de ambos alelos de este gen para que se pierda la actividad supresora (15). La pérdida de los alelos puede darse básicamente

por tres mecanismos: pérdida de la heterocigocidad en 84-98% de los casos, mutaciones entre 34 y 57%, y metilación de la región promotora del gen VHL entre 5 y 19% (16, 17, 18).

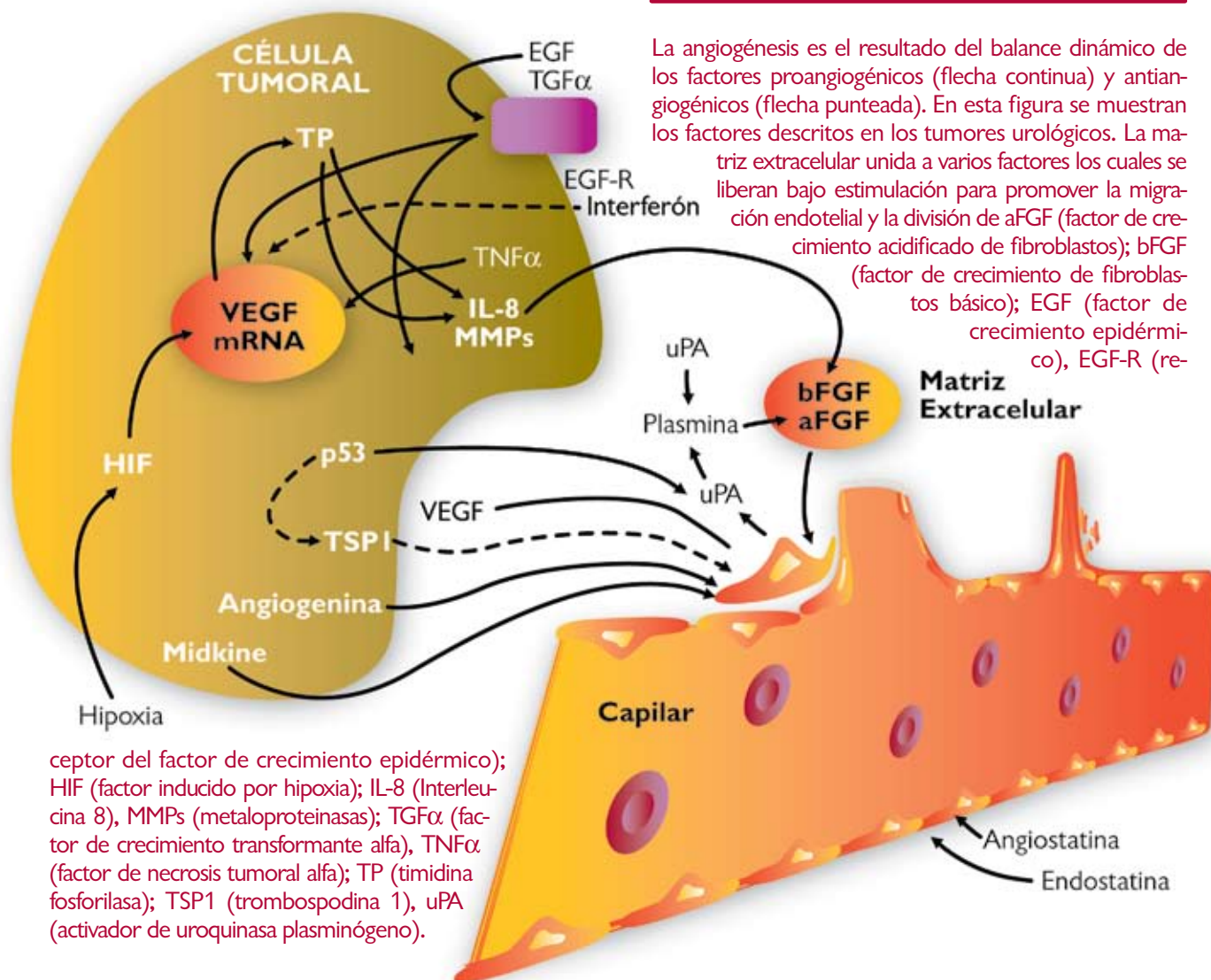
¿Cuál es la consecuencia biológica de la inactivación del gen VHL en el cáncer renal? El gen VHL codifica una proteína de 213 aminoácidos (pVHL). En condiciones de normoxia y funcionamiento normal del gen VHL, la pVHL es el componente con función de sustrato de reconocimiento de un complejo ubiquitina-ligasa el cual tiene como molécula blanco al factor inducible por hipoxia (HIF-1) promoviendo su proteólisis (19, 20). HIF es un factor de transcripción compuesto por dos subunidades HIF1 α y HIF1 β . La

subunidad HIF1 α está regulada por el oxígeno y es el componente que se une a pVHL. En casos de hipoxia o de que pVHL sea anormal, la interacción de HIF α y pVHL no es funcional, por lo que HIF1 α no sufre proteólisis y es translocado al núcleo donde se dimeriza con HIF1 β , uniéndose al DNA, promoviendo así la transcripción de genes que responden a hipoxia como VEGF (21).

La importancia clínica de esto es que los pacientes con cáncer renal presentan niveles séricos elevados de VEGF, lo que a su vez se asocia con progresión de la enfermedad. Por otro lado se ha demostrado que el VEGF y las metaloproteinasas (MMP) 2 y 9 se sobre-expresan en los tejidos con cáncer renal, y esta

FIGURA 2.

La angiogénesis es el resultado del balance dinámico de los factores proangiogénicos (flecha continua) y antiangiogénicos (flecha punteada). En esta figura se muestran los factores descritos en los tumores urológicos. La matriz extracelular unida a varios factores los cuales se liberan bajo estimulación para promover la migración endotelial y la división de aFGF (factor de crecimiento acidificado de fibroblastos); bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico); EGF (factor de crecimiento epidérmico), EGF-R (re-



ceptor del factor de crecimiento epidérmico); HIF (factor inducido por hipoxia); IL-8 (Interleucina 8), MMPs (metaloproteinasas); TGF α (factor de crecimiento transformante alfa), TNF α (factor de necrosis tumoral alfa); TP (timidina fosforilasa); TSP1 (trombospodina 1), uPA (activador de uroquinasa plasminógeno).

expresión correlaciona con la etapa de la enfermedad. Por lo tanto la inactivación de VEGF puede ser considerada una herramienta en el tratamiento del cáncer renal (5, 22, 23).

Diferentes estudios clínicos y experimentales han demostrado que la angiogénesis es un prerrequisito para que los tumores sólidos puedan crecer y metastatizar, una vez que el tumor crece hasta el punto donde la simple difusión no puede nutrirlo (106 células aproximadamente), la expansión subsecuente de la población de células tumorales requiere la inducción de nuevos capilares. De tal manera que las metástasis son más frecuentes en los pacientes con cáncer renal hipervascularizado, debido a la extensa diseminación por vía hematogéna y por otro lado los depósitos metastásicos presentan hipervascularidad similar a la del tumor primario (10).

FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS Y FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE α Y β

Los factores de crecimiento de fibroblastos y transformante α y β , tienen un papel más circunstancial en el proceso angiogénico. El factor de crecimiento de fibroblastos se encuentra en el suero de pacientes con cáncer renal y se ha reportado su correlación con etapas avanzadas de la enfermedad (24); estudios de inmunohistoquímica sugieren que se puede almacenar en la matriz extracelular del carcinoma de células renales. Singh demostró la importancia del fenómeno epigenético en la expresión de este factor, ya que las líneas celulares de cáncer renal que crecen en el modelo de ratón expresan el factor y se vuelven hipervasculares cuando se implantan en el riñón y no cuando crecen subcutáneas (25).

Los factores de crecimiento transformante α y β muestran una regulación a la alta en pacientes con cáncer renal, sin embargo, se desconoce su relevancia fisiológica (5).

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa en una gran variedad de tumores epiteliales. Su activación ocurre cuando algunos ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante- α , epiregulina, betacelulina, se unen a su dominio extracelular, promoviendo efectos como la proliferación celular, diferenciación y angiogénesis (26). De aquí que este receptor se haya considerado como un blanco para la terapia antiangiogénica. Se ha encontrado una expresión elevada de este receptor en algunas piezas de patología de pacientes con cáncer renal, y una asociación con tumores de alto grado, y una pobre sobrevida enfermedad específica (27).

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA

Algunas drogas antiangiogénicas han sido investigadas, como segunda línea en cáncer renal metastático (9). A continuación se mencionan algunas de las más relevantes.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa directamente contra todas las isoformas del VEGF, su vida media es prolongada, en promedio 17 a 21 días. Yang y colaboradores presentaron los resultados de un estudio fase II en pacientes con cáncer renal metastático el cual tenía 3 grupos: placebo, 3 mg/Kg y 10 mg/Kg. El tiempo a progresión se incrementó: 4.8 meses vs. 2.5 meses (en pacientes con dosis altas vs. dosis bajas). Las probabilidades de encontrarse libre de progresión, en los grupos de placebo, 3 y 10 mg/Kg fueron 20%, 39% y 64% a 4 meses y 5%, 14% y 30% a 8 meses respectivamente. Este estudio se suspendió por las diferencias observadas en la sobrevida libre de progresión entre estos grupos (32). Dentro de los principales efectos adversos asociados al tratamiento se encontraron hipertensión, malestar y proteinuria, sobre todo en los pacientes con dosis altas.

En otro estudio se intentó el bloqueo de VEGF, EGFR, PDGF con un tratamiento combinado a base de bevacizumab, erlotinib e imatinib, obteniendo un 9% de respuestas parciales y un 61% de enfermedad estable, sin embargo, se asoció a una gran toxicidad (33).

SU11248 (sunitinib) es un inhibidor de múltiples cinasas, entre ellas destaca la tirosina cinasa. Es una molécula pequeña, que se ingiere por vía oral, con actividad antitumoral y antiangiogénica con diversos blancos selectivos de inhibición: PDGFR, VEGFR, KIT y FLT3. Actualmente existen resultados de 2 estudios fase II como tratamiento de segunda línea, en cáncer renal metastático. La respuesta global reportada en estos estudios fue de 40% y 44%, se encontró enfermedad estable a 3 meses o más en 23 y 28%, lo que representa un 66% de beneficio clínico. El tiempo a presentar progresión fue de 8.1 y 8.7 meses, y solamente un estudio presentó una supervivencia total de 16.4 meses. Los efectos adversos asociados a este tratamiento son fatiga, diarrea, náusea, estomatitis, alteraciones en laboratorio grado 3/4 neutropenia, anemia, trombocitopenia, hiperamilasemia (34, 35).

BAY 43-9006 (sorafenib) es un medicamento oral, inhibidor multikinasa, con actividad anti-tumoral en modelos xenoinjerto, originalmente inhibidor de Raf-1 serina/treonina cinasa, tiene también actividad contra B-Raf y otros receptores tirosina cinasa incluyendo VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 y c-Kit. La dosis recomendada en base a estudios fase I fue de 400 mg vía oral 2 veces al día. Las res-

puestas obtenidas con este tratamiento se reportan entre 40-42% y enfermedad estable entre 30 a 50% (36, 37). Los efectos adversos reportados son rash, descamación, diarrea, reacción cutánea en manos y pies, fatiga.

CONCLUSIONES •

La angiogénesis es un proceso biológico indispensable para el crecimiento tumoral, y proporciona capacidad metastásica a los tumores. Este proceso puede valorarse de manera histológica, radiológica y serológicamente a través de marcadores de actividad angiogénica. El cáncer renal es el tumor urológico con mayor mortalidad, se estima que entre el 25 a 30% presentan metástasis al momento de su diagnóstico, lo que representa una supervivencia a 5 años menor del 10%. Una característica de este tipo de tumores es el incremento en su vascularidad. Diferentes factores se han implicado en este proceso biológico en cáncer renal dentro de los cuales se han estudiado el VEGF, el factor de crecimiento de fibroblastos y transformantes α y β , así como el factor de crecimiento epidérmico. En base a esto, actualmente se han desarrollado medicamentos antiangiogénicos como el bevacizumab, el sunitinib y el sorafenib, los cuales son una opción terapéutica para los pacientes a quienes no se les ofrecía ningún tratamiento. Indudablemente la nueva era del tratamiento del cáncer renal ha comenzado y tanto los urólogos como los oncólogos deben estar informados del progreso en el tratamiento, con el fin de ofrecer una opción terapéutica a los pacientes con cáncer renal metastático.

REFERENCIAS •

1. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan M: Recent advances in Kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int.* 2001; 88:818-824 •
2. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD001425 •
3. Schrader A, Varga Z, Pfoertner S, et al: Treatment targeted at vascular endothelial growth factor: a promising approach to managing metastatic kidney cancer. *BJU International.* 2006; 97:461-465 •
4. Heuser M, Herrman R, Zoeller G, et al: Dynamic assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma spheroids by intravital microscopy. *J Urol.* 2003; 169:1267-1270 •
5. Campbell S: Advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology. *J Urol.* 1997; 158:1663-1674 •
6. Fujioka T, Hasegawa M, Ogiu K, et al: Antitumor effects of angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl) fumagillol (TNP-470) against murine renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996; 155:1775 •
7. Choi H, Kim S, Moon W, et al: Inhibition of tumor growth and metastasis of renal cell carcinoma by angiogenesis inhibitor TNP-470. *J Urol.* 1995; 153:402A abstract 696 •
8. Streeter E, Crew J: Angiogenesis as a diagnostic and therapeutic tool in urological malignancy. In *Hot Topics in Urology.* 2004, Ed. Saunders: 47-64 •
9. Patard J, Leclercq N, Fergelot P: Understanding the Importance of Smart Drugs in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2006; 49:633-643 •
10. Nicol D, Su-Ing H, Walsh M, et al: Vascular endothelial growth factor expresión is increased in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 157: 1482-1486 •
11. Takahashi A, Sasaki H, Kim S, et al: Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res.* 1994; 54:4233 •
12. Rini B: VEGF-Targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *The Oncologist.* 2005; 10:191-197 •
13. Seizinger B, Rouleau G, Ozelius L, et al: Von Hippel Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature.* 1988; 332:268-9.
14. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al: Identification of the Von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993 ;260 :1317-20 •
15. Knudson A: VHL gene mutation and clear cell renal carcinomas. *Cancer J Sci Am.* 1995; 1:180 •
16. Gnarr J, Troy K, Weng Y, et al: Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994; 7:85-90 •
17. Shin T, Kondo K, Torigoe S, et al: Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel Lindau tumor suppressor gene in primary human cell carcinomas. *Cancer Res.* 1994; 54:2852-2855 •
18. Herman J, Latif F, Weng Y, et al: Silencing of the VHL tumour sippressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:9700-9704 •
19. Maxwell P, Wiesener M, Chang G, et al: Th tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399:271-275 •
20. Cockman M, Masson N, Mole D, et al: Hypoxia inducible factor alpha binding and ubiquitylation by the VHL tumor suppressor protein. *J Biol Chem.* 2000; 275:25733-25741 •
21. Gnarr J, Zhou S, Merrill, et al: Post transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:10589-10594 •
22. Simonelli C, Talamini R, Bearz A, et al: Interleukin-2 continuous infusion and angiogenesis surrogate markers in metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology.* 2006. Letter to the editor •
23. Zhang X, Yamashita M, Uetsuki H, et al: Angiogenesis in renal cell carcinoma: evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases. *Int J Urol.* 2002; 9:509-514 •
24. Fujimoto K, Ichimori Y, Yakizoe T, et al: Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in patients with renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Comm.* 1991; 180:386 •
25. Singh R, Bucana C, Gutman M, et al: Organ site dependent expression of basic fibroblast

growth factor in human renal cell carcinoma cells. *Amer J Path.* 1994; 145:365 •

26. Asakuma J, Sumitomo M, Asano T, et al: Modulation of tumor growth and tumor induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 171:897-902 •

27. Craft P, Harris A: Clinical prognostic significance of tumour angiogenesis. *Ann Oncol.* 1994; 5:305-31 •

28. Yoshino S, Kato M, Okada K: Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 1995; 2:156-160 •

29. MacLennan G, Bostwick D: Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology.* 1995; 46:27-30 •

30. Delahunt B, Bethwaite P, Thornton A, et al: Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal carcinoma. *Br J Urol.* 1997; 80:401-404 •

31.-Kohler H, Barth P, Siebel A, et al: Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol.* 1996; 77:650-654 •

32. Yang J, Haworth L, Sherry R, et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:427-434 •

33. Hainsworth J, Sosman J, Spigel D, et al: Bevacizumab, erlotinib and imatinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase I/II trial. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (abstract 4542) •

34. Motzer R, Michaelson M, Redman B, et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:16-24

35. Motzer R, Rini B, Michaelson M, et al: Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. ASCO Annual meeting. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (abst. 4508) •

36. Ratain M, Flanerty K, Stadler W, et al: Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). ASCO annual meeting. *J. Clin Oncol.* 2004; 22 (abs. 4501) •

37. Ahmad T, Eisen T: Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Can Res.* 2004; 10:6388S-92S •

FE DE ERRATAS

En el Volúmen 1, Número 1, Página 32, Figura 1 dice Estómago 2854 (18.2%), debe decir 2854 (8.2%).

En el Volúmen 1, Número 1, Página 61, Figura 2 dice Poliformismos TS, debe decir Polimorfismos TS.