

Raki nerki stanowią w Polsce 3,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,6% u kobiet. Z roku na rok obserwuje się wzrost zachorowalności na raka nerki – szacuje się, iż jest to 2–4% rocznie. Najczęściej występującym nowotworem złośliwym nerki jest jasnokomórkowy rak nerki. Czynniki wpływające na powstanie i rozwój raka mogą być zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Szacuje się, że ok. 4% raków nerki to tzw. *nowotwory dziedziczne*, definiowane jako powstające na bazie wysokiego ryzyka raka spowodowanego konstytucyjnymi zaburzeniami genetycznymi. Kliniczne formy dziedziczne charakteryzują się wieloogniskowością, w wielu przypadkach obustronnością. Charakterystyczne jest też występowanie pionowej transmisji. Wiek pacjentów ze zdiagnozowanymi formami dziedzicznego raka nerki jest też niższy w porównaniu do osób, u których wystąpiły tzw. formy sporadyczne. Do dzisiaj opisano ponad 20 dziedzicznych zespołów, w przebiegu których może występować nowotwór nerki, ale tylko w czterech – zespół von Hippel-Lindaua (VHL), dziedziczny rak jasnokomórkowy nerki, dziedziczny rak papilarny nerki (HPRC – *hereditary papillary renal carcinoma*) i zespół HLRCC – określono jednoznacznie genetyczną predyspozycję do powstawania raka nerki. Jest to głównie predyspozycja jednogenna. Szybki rozwój genetyki molekularnej pozwoli zapewne na identyfikację genów w złożonych wielogenowych schorzeniach w niedalekiej przyszłości. Wiedza o genetycznym podłożu choroby ma ogromne znaczenie nie tylko dla zrozumienia mechanizmów powstawania i rozwoju nowotworów, ale również daje możliwości opracowania testów, pozwalających na zidentyfikowanie osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka i objęcie ich badaniami diagnostycznymi.

**Słowa kluczowe:** rak nerki, zespół VHL, dziedziczny rak jasnokomórkowy nerki, dziedziczny rak papilarny nerki (HPRC), zespół HLRCC.

## Genetyka dziedzicznego raka nerki

### *The genetics of hereditary renal cancers*

Joanna Matyjasik, Jan Lubiński

Zakład Genetyki i Patomorfologii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Najczęstszym nowotworem złośliwym nerki, występującym u dorosłych, jest rak komórkowy nerki (RCC – *renal cell carcinoma*), wywodzący się z nabłonka kanalików nerkowych. Stanowi on 85% wszystkich raków nerki i ok. 3% wszystkich guzów złośliwych występujących u dorosłych [1, 2]. Dominującym typem RCC jest rak jasnokomórkowy (CCRC – *clear cell renal carcinoma*). W Polsce w 2000 r. rozpoznano ok. 3400 przypadków RCC, który był przyczyną śmierci 1416 mężczyzn i 840 kobiet. U dzieci RCC występuje rzadko, stanowi 2,3–6,6% wszystkich raków nerki u dzieci [3]. W krajach zachodnich częstość występowania raków nerki pozostaje względnie wysoka i stanowi w przybliżeniu 30 tys. nowo zdiagnozowanych przypadków na rok, z czego ok. 12 tys. osób umiera z tego powodu [4]. Analiza zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki wskazuje na wzrost liczby zachorowań wśród mężczyzn po 45. roku życia i kobiet między 55.–74. rokiem życia [1]. Prognoza zachorowalności na nowotwory złośliwe nerki wykazuje tendencję wzrostową (2–4% rocznie) dla obu płci [5, 6].

Rozwój raka nerki może być warunkowany zarówno wpływem szkodliwych czynników środowiskowych (palenia papierosów, azbestu, materiałów ciężkich, produktów paliwowych), jak i czynnikami genetycznymi. Szacuje się, że ok. 4% raków nerki to tzw. *nowotwory dziedziczne*, definiowane jako powstające na bazie ryzyka raka spowodowanego konstytucyjnymi zaburzeniami genetycznymi [7]. Kliniczne formy dziedziczne różnią się od sporadycznych tym, że liczba guzów jest zwykle większa i często występują one obustronnie. Charakterystyczne jest też występowanie form dziedzicznych w znacznie młodszym wieku w porównaniu do tzw. form sporadycznych, obserwowanych generalnie w 6. i 7. dekadzie życia. Franklin i Goldman podjęli próbę zdefiniowania cech charakterystycznych dla dziedzicznego raka nerki [8, 9]. Według przeprowadzonych przez nich analiz cechy te, to:

- rodzinna agregacja zachorowań na raka nerki,
- ww. wieloogniskowość i obustronność,
- młodszy wiek zachorowania (średnio 45.–50. rok życia) oraz
- transmisja pionowa.

Maier i wsp. sformułowali wniosek, że kolejną cechą charakterystyczną dla dziedzicznego raka nerki jest obniżenie wieku zachorowania w kolejnych pokoleniach [10]. Horn zauważył również charakterystyczne współwystępowanie raków innych narządów, takich jak rak jelita grubego, skóry, trzustki, pęcherza moczowego czy sutka wśród krewnych osób ze zdiagnozowanym rakiem nerki [11]. W pracy Tołoczko-Grabarek podjęto próbę zidentyfikowania klinicznych kryteriów rozpoznania rodzin, u których z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić występowanie zespołu rodzinnego raka nerki [12]. Są to rodziny, w których poza wystąpieniem raka jasnokomórkowego nerki obserwuje się również jedną z wymienionych cech – zachorowanie na raka jasnokomórkowego nerki poniżej 55. roku życia, czy też zachorowanie na raka żołądka lub raka płuc u krewnego I stopnia osoby z rozpoznaniem CCRC.

Do dzisiaj opisano ponad 20 dziedzicznych zespołów, w przebiegu których może występować rak nerki, ale tylko w 4 – zespole VHL, dziedzicznym raku jasnokomórkowym nerki, dziedzicznym raku papilarnym nerki i zespole HLRCC

Renal cancers account for approximately 3.6% of all malignancies represented in men and 2.6% in women. It is estimated that the increase in incidence of renal cancers is about 2-4% per year. The causes of kidney cancer are believed to be environmental and genetic. It is estimated that about 4% of renal cancer are "hereditary cancers", thus due to high predisposition by constitutional genetic changes. The clinical hereditary forms of renal cancer are characterized by multifocal and generally bilateral tumours. Also vertical transmission has been observed. The age of diagnosis of patients with hereditary forms of renal cancer was younger than the age of patients with sporadic forms. Although to date there are over 20 syndromes described in which renal cell cancer may occur, only four syndromes with an unequivocal genetic predisposition to renal cell carcinoma have been identified: von Hippel-Lindau syndrome (VHL), hereditary clear cell carcinoma, hereditary papillary carcinoma (HPRC) and hereditary leiomyomatosis and papillary renal cell cancer syndrome (HLRCC). Most of them occur as a result of high monogenic predisposition. The advancement of molecular genetics will allow in the near future the identification of the polygenic background of cancer. The identification of a genetic predisposition to cancer has a great value because knowledge about the molecular basis of the carcinogenesis allows for a better understanding of the aetiology of the disease and also allows for the identification of individuals who are carriers of the mutations which means they are at risk of disease development.

**Key words:** renal cancer, von Hippel-Lindau syndrome (VHL), hereditary clear cell carcinoma, hereditary papillary carcinoma (HPRC), hereditary leiomyomatosis and papillary renal cell cancer syndrome (HLRCC).

– określono jednoznacznie genetyczną predyspozycję do powstawania raka nerki. Na temat genetycznego podłoża innych rodzinnych raków nerki niewiele wiadomo. Przegląd zespołów związanych z występowaniem nowotworów nerki przedstawia tab. 1.

Podłoże genetyczne rodzinnego występowania raka nerki opisywano już w latach 70. [45]. Zauważono wtedy, iż występowanie raka nerki w tych rodzinach związane jest z występowaniem zrównoważonej translokacji pomiędzy chromosomami 3 i 8 [t(3;8) (p14,2;q24,1)] co sugerowało, iż gen odpowiedzialny za występowanie RCC zlokalizowany jest w miejscu 3p14 chromosomu. W miejscu tym zidentyfikowano gen *FHIT*. Przeprowadzone badania przez Gemmilla i wsp. wskazują, iż translokacja t(3,8) może prowadzić do fuzji genów *FHIT* i *TRC8*, z których powstaje gen odpowiedzialny za powstawanie raka nerki [46]. Do dzisiaj opisano również rodziny z konstytucyjną translokacją: t(3; 6) (p13;q25,1), t(2; 3) (q35;q21) i t(3; 12) (q13.2;q24.1) [16, 48, 49]. Najczęściej opisywanymi zmianami, powiązаныmi z powstawaniem rodzinnego raka nerki są mutacje w obrębie genu *VHL*. Gen ten zlokalizowany jest na chromosomie 3p25, a kodowane przez niego białko jest modulatorem transkrypcji i produkcji czynników wzrostu. Funkcjonuje jako gen supresorowy. Zmiany opisywane w obrębie genu to zarówno mutacje missensowne, *in frame*, jak i nonsensowne. Niekontrolowany podział komórki powstaje w wyniku zaburzenia cyklu komórkowego czy nieprawidłowej angiogenezy. Związane jest to z procesami hydroksylacji czynników transkrypcyjnych indukowanych przez hipoksję (*HIF1α* i *HIF2α*). Czynniki te zdolne są do aktywacji transkrypcji szerokiego zakresu genów, które odgrywają kluczową rolę w procesach nowotworzenia. Wśród nich są geny kodujące czynniki wzrostu naczyniowo-śródbłonkowego (*VEGF* – *vascular endothelial growth factor*), płytkopochodnego (*PDGF* – *platelet-derived growth factor*), transformującego (*TGFα* – *transforming growth factor*) czy geny kodujące transporter glukozy (*Glut-1*) i erytropoetynę (*Epo*).

Jednakże nie u wszystkich pacjentów z rodzinnym rakiem nerki wykryto zmiany w obrębie genu *VHL* czy translokacje. Sugeruje to istnienie innych niż ww. mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie raka nerki. Woodward i wsp. opisują 9 rodzin, w których obserwowano wystąpienie CCRC u co najmniej 2 krewnych I stopnia, przy jednoczesnym braku wystąpienia zmian w obrębie genu *VHL* [17]. Do dzisiaj nie zidentyfikowano jednak jednoznacznie genu stanowiącego podłoże molekularne tego typu raków. Dane literaturowe wskazują na istnienie genów kandydatów, których zmiany mogą w sposób bezpośredni czy pośredni wpływać na powstawanie raka nerki. Wśród nich są również polimorfizmy występujące w genach *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT2*, *CYP1A1* czy *CYP1B1*, kodujące enzymy odpowiedzialne m.in. za metabolizm ksenobiotyków, opisywane jako powiązanych z wystąpieniem podwyższonego ryzyka zachorowania na raka nerki [18]. Podłoża genetycznego dla raków nerki szukano również w grupie genów odpowiedzialnych za naprawę DNA – przykładem jest tutaj gen *CHEK2*. Cybulski i wsp. opisali związek pomiędzy występowaniem zmiany I157T a powstawaniem raka jasnokomórkowego nerki [50].

Rodzinne występowanie raka nerki związane jest również z rakiem brodawkowatym. Podłoże molekularne dla dziedzicznego raka papilarnego nerki (HPRC) stanowią zmiany w obrębie genu *MET*. Gen ten jest protoonkogenem zlokalizowanym na chromosomie 7q31. Występujące w przeważającej części (80%) mutacje nonsensowne w obrębie tego genu prowadzą do aktywacji białka *MET*, będącego powierzchniowym receptorem dla wątrobowego czynnika wzrostu (*HGF* – *hepatocyte growth factor*). Aktywacja całego ligandu receptora i czynnika wzrostu powoduje uruchomienie aktywności kinazy tyrozynowej, będącej częścią receptora, a tym samym całej kaskady reakcji prowadzących do inicjacji procesów mitotycznych, migracyjnych, jak i różnicujących komórek. Brak kontroli nad tymi mechanizmami jest przyczyną powstawania procesów nowotworowych [51]. Analiza cytogenetyczna raków nerki, związanych z zespołem HPRC, wskazuje na częste występowanie trisomii chromosomu 7, przy jednoczesnym obserwowaniu zmian w obrębie genu *MET*, w co najmniej jednej kopii

**Tabela 1.** Zespoły genetycznie uwarunkowane, w przebiegu których obserwuje się wystąpienie nowotworów nerki (wg *Familial Cancer Database – FACD*, <http://facd.uicc.org>)**Table 1.** *The hereditary syndromes in which renal tumor may occur (according to Familial Cancer Database – FACD, <http://facd.uicc.org>)*

Zespół	Typ dziedziczenia	Typ histopatologiczny	Gen	Lokalizacja genu	Częstość występowania	Literatura
von Hippel-Lindau (VHL)	AD	rak jasnokomórkowy	<i>VHL</i>	3p25-p26	1:36 000	[13, 14]
rodzinny rak jasnokomórkowy nerki związany z translokacjami chromosomu 3	AD	rak jasnokomórkowy	t(2;3) t(3;12) t(3;6) t(3;8) <i>FHIT</i> <i>TRC8</i>	q35;q21 q13.2;q24.1 p13;q25.1 p14.2;q24.1 3p 14.2 8q 24.1	opisano kilka rodzin	[13, 15, 16]
rodzinny rak jasnokomórkowy nerki bez cech VHL	AD	rak jasnokomórkowy	nieznany	nieznana	nieznana	[13, 17]
agregacja raka jasnokomórkowego nerki	wieloczynnikowe?	rak jasnokomórkowy	podłoże genetyczne nie jest sprecyzowane. Geny kandydaci: <i>HLA-DRB</i> <i>GSTT1</i> <i>NAT2</i> <i>GSTM1</i> <i>GSTP1</i> <i>CYP1A1</i> <i>CYP1B1</i> <i>CHEK2</i>	6p21.3 22q11.2 8p21.3 1p13.3 11q13 15q22-q24 2p22-p2 22q12.1	nieznana	[10, 18]
dziedziczny rak papilarny nerki	AD	rak papilarny I typu	<i>MET</i>	7q31	opisano kilka rodzin	[19, 20]
zespół HLRCC ( <i>hereditary leiomyomatosis and papillary renal cell cancer</i> )	AD	rak papilarny typ II	<i>FH</i>	1q42.1	nieznana	[21, 22, 23]*
stwardnienie guzowate	AD/ <i>de novo</i>	<i>angiomyolipoma</i> , rak jasnokomórkowy, papilarny	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13.3	1:10 000	[13, 24]
anemia Fanconiego	AR	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>FANCA</i> <i>FANCC</i> <i>FANCD</i> <i>FANCG/XRCC9</i> <i>FANCE</i> <i>FANCF</i>	16q24.3 9q22.3 3p25.3 9p13 6p21-p22 11p15	1:100 000	[25]
zespół Cowdena	AD	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>PTEN</i>	10q23.3	opisano ok. 300 przypadków	[26]
zespół Wernera	AR	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>WRN</i>	8p11.2-p12	1:200 000 (w pop. japońskiej 1:30 000)	[27]
zespół Bardeta-Biedla	AR	rak jasnokomórkowy	<i>BBS1</i> <i>BBS2</i> <i>BBS3</i> <i>BBS4</i> <i>BBS5</i>	11q13 16q21 3p12-p13 15q22.3-q23 2q31	3 przypadki raka jasnokomórkowego na 180 pacjentów z BBS	[28]
zespół Gorlina	AD	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>PTCH</i>	9q22.3	1:50 000–150 000	[29]
zespół Birta-Hogga-Dubego	AD	głównie rak chromofobowy i onkocytoma ale również papilarny i jasnokomórkowy	<i>BHD</i>	17p12-q11.2	opisano kilka rodzin	[30, 31]
zespół Bean'a	AD	brak informacji co do konkretnego typu raka	nieznany	nieznana	opisano 150 przypadków	[32]

**Tabela 1. cd.** Zespoły genetycznie uwarunkowane, w przebiegu których obserwuje się wystąpienie nowotworów nerki (wg *Familial Cancer Database – FACD*, <http://facd.uicc.org>)

**Table 1. continue** The hereditary syndromes in which renal tumor may occur (according to *Familial Cancer Database – FACD*, <http://facd.uicc.org>)

Zespół	Typ dziedziczenia	Typ histopatologiczny	Gen	Lokalizacja genu	Częstość występowania	Literatura
zespół gruczolaków i raków jelita grubego (CRAC)	AD	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>CRAC</i>	15q14-q22	jedna rodzina aszkenazyjska	[33]
zespół Lyncha	AD	rak nabłonka przejściowego	<i>hMSH2</i> <i>hMLH1</i> <i>hMSH6</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i>	2p22-p21 3p22-p21 2p16 2q31-q33 7p22	1:400	[34, 35]
dziedziczny rak prostaty	AD	brak informacji co do konkretnego typu raka	<i>HPC1/HPT1/PRCA</i> <i>HPCX</i> <i>ELAC2/HP2</i> <i>PCAP</i> <i>CAPB</i> <i>HPC20</i>	1q24-q25 Xq27-q28 17p11 1q42.2-q43 1p36 20q13	nieznana	[36, 37]
<i>diffuse tubulocystic renal hyperplasia with renal cell cancer</i>	<i>de novo?</i>	rak papilarny	nieznany	nieznana	11-letnia dziewczynka i 10-letni chłopiec	[38]
<i>familial non-medullary thyroid cancer (FNMTc)</i>	AD?	rak papilarny typl, onkocytoza	<i>TCO</i> <i>FPTC-PRN</i>	19p13.2 1q21	1 rodzina, w której wystąpiły 2 zachorowania na raka papilarnego i jeden onkocytoza	[39]
<i>familial polythelia</i>	AD?	głównie rak jasnokomórkowy	nieznany	nieznana	nieznana	[40, 41]
rodzinny onkocytoza nerki (FO)	AD	<i>onkocytoza</i>	nieznany	nieznana	w rodzinach, mających wiele cech wspólnych z zespołem BHD	[42, 43]
zespół MEN1	AD	<i>onkocytoza</i>	<i>MEN1</i>	7q31	1:30 000	[44]

\*[O] Linehan MW, Pinto PA, Srinivasan R, Merino M, Choyke P, Choyke L, Coleman J, Toro J, Glenn G, Vocke C, Zbar B, Schmidt LS, Bottaro D, Neckers L. Identification of the Genes for Kidney Cancer: Opportunity for Disease-Specific Targeted Therapeutics. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 671-9

tego chromosomu, co wskazuje na istnienie powiązań pomiędzy tymi mechanizmami. Może to świadczyć o dwustopniowej inicjacji procesów nowotworowych (teoria *two hit*) [51]. Zespół ten związany jest przede wszystkim z występowaniem raka brodawkowatego typu I, typ II charakterystyczny jest dla zespołu HLRCC. Raki związane z tym zespołem wykazują bardzo dużą agresywność i w krótkim czasie dają przerzuty. Podstawą genetyczną zespołu HLRCC są zmiany występujące w genie *FH*, będącym supresorem transformacji nowotworowej. W rakach nerki występujących u pacjentów z zespołem HLRCC obserwowano również utratę drugiego allele tego genu. Białko kodowane przez ten gen jest jednym z enzymów cyklu Krebsa – hydratą fumaranową, prowadzącą do przemiany fumaranu w L-jabłczan. Analiza aktywności tego enzymu w badanych rakach nerki wskazuje na znaczne jej obniżenie. Ostatnio przedstawiono badania wyjaśniające związek pomiędzy zmianą aktywności *FH* a procesami nowotworzenia. Fumarany, będący substratem reakcji prowadzonej przez hydratą fumaranową, odpowiada m.in. za hamowanie hydroksylazy propylowej, co wiąże się z zapobieganiem hydroksylacji czynników transkrypcyjnych indukowanych przez hipoksję (HIF). W przypadku utraty aktywności hydratazy fumaranowej akumulacja fumaranu może powodować nade-

kspresję czynników HIF, co stwarza w otoczeniu komórkowym sprzyjające warunki dla procesów nowotworowych [51].

Rak nerki jest chorobą heterogenną, tj. obejmującą raki o różnym obrazie morfologicznym, przebiegu klinicznym i podłożu genetycznym. Prowadzone na szeroką skalę badania identyfikacji genetycznej predyspozycji do raka nerki mają ogromne znaczenie, gdyż wiedza o genetycznym podłożu choroby nie tylko wyjaśniłaby mechanizm powstawania i rozwoju nowotworu, ale również pozwoliłaby na zidentyfikowanie osób będących nosicielami mutacji, a co za tym idzie – o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka i objęcie ich badaniami diagnostycznymi. Ważne jest to również ze względu na stosowane leczenie, gdyż podłoże genetyczne raków niejednokrotnie determinuje postępowanie terapeutyczne. Szybki rozwój genetyki molekularnej stwarza również możliwość identyfikacji genów w schorzeniach złożonych wielogenowych. Rozwój choroby zarówno w schorzeniach mendelowskich, jak i w chorobach wielogenowych jest modulowany przez specyficzne szlaki molekularne, np. układ renina-angiotensyna. Wiedza zdobyta odnośnie tej grupy raków może być również źródłem informacji na temat ogólnych założeń inicjowania procesów nowotworzenia.

## Piśmiennictwo

1. Baumgarten DA, Smith JK, Kenney P. Renal Cell Carcinoma. [24 screens]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/radio/topic601.htm>.
2. Zieliński H. Wczesne wykrywanie raka nerki. *Współcz Onkol* 2005; 9: 98-100.
3. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT. Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. *J Urol* 1974; 111: 534-7.
4. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds.). 7th ed. Elsevier Saunders 2005; 1116-9.
5. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-3.
6. Książka A, Rutkowski B. Nowotwory nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
7. Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds.). 8th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2002.
8. Franklin JR, Figlin R, Belldgrun A. Renal cell carcinoma: basic biology and clinical behavior. *Semin Oncol* 1996; 14: 208-15.
9. Goldman SM, Fishman EK, Abeshouse G, Cohen JH. Renal cell carcinoma diagnosed in three generations of a single family. *South Med J* 1979; 72: 1457-9.
10. Maher ER, Yates JRW. Familial renal cell carcinoma: clinical and molecular genetic aspects. *Br J Cancer* 1991; 63: 176-9.
11. Horn L, Horn HL. An immunological approach to the therapy of cancer? *Lancet* 1971; 28: 466-70.
12. Totoczko-Grabarek A, Sikorski A, Brzosko M, Lubiński J. Nuclear pedigree criteria for the identification of individuals suspected to be at risk of an inherited predisposition to renal. *Cancer Clin Pract* 2005; 3: 129-34.
13. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, Nicol D, Teh BT. Familial adults renal neoplasia. *J Med Genet* 2002; 39: 1-5.
14. Iliopoulos O, Eng C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. *Semin Oncol* 2000; 27: 138-49.
15. Hadaczek P, Siprashvili Z, Markiewski M, et al. Absence or reduction of fhit expression in most clear cell renal Carcinomas. *Can Res* 1998; 58: 2946-51.
16. Kovacs G, Brusa P, de Riese W. Tissue – specific expression of a constitutional 3; 6 translocation: development of multiple bilateral renal – cell carcinoma. *In J Cancer* 1989; 43: 422-7.
17. Woodward ER, Clifford SC, Astuti D, Affara NA, Maher ER. Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the VHL, MET and CUL2 candidate genes. *J Med Genet* 2000; 37: 348-53.
18. Longueux S, Delomenie C, Gallou C, et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999; 59: 2903-8.
19. Zbar B, Tory K, Merino M, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 561-6.
20. Smith L, Lubensky I, Linehan WM, Zbar B. Hereditary papillary renal carcinoma: pathology and pathogenesis. *Contrib Nephrol* 1999; 128: 11-27.
21. Linehan MW, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 671-9.
22. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Can Res* 2004; 10: 6282-9.
23. Ylisaukko-oja S, Cybulski C, Lehtonen R, et al. Germline fumarate hydratase mutations in patients with ovarian mucinous cystadenoma. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 880-3.
24. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 125-7.
25. Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 51: 1-12.
26. Haibach H, Burn TW, Carlson HE, Burman KD, Defos LJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 705-12.
27. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 239-46.
28. Beales PL, Reid HAS, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1977-85.
29. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* 1987; 66: 98-113.
30. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-7.
31. Toro JR, Glenn G, Duray P et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1195-1202.
32. Hoffman T, Chasko S, Safai B. Association of blue rubber bleb nevus syndrome with chronic lymphocytic leukemia and hypernephroma. *John Hopkins Med J* 1978; 142: 91-4.
33. Tomlinson I, Rahman N, Frayling I, et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology* 1999; 116: 789-95.
34. Park JG, Vasen HF, Park YJ, Peltomaki P, et al. Suspected HNPCC and Amsterdam criteria II: evaluation of mutation detection rate, an international collaborative study. *Int Colorectal Dis* 2002; 17: 109-14.
35. Kładny J, Moslein G, Myrhoj T, et al. Nuclear pedigree criteria of suspected HNPCC. *Cancer Clin Pract* 2003; 1: 34-8.
36. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.
37. Damber L, Gronberg H, Damber JE. Familial prostate cancer and possible associated malignancies: Nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1998; 78: 293-7.
38. Henske EP, Thorner P, Patterson K, Zhuang Z, Bernstein J. Renal cell carcinoma in children with diffuse cystic hyperplasia of the kidney. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 270-4.
39. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1758-64.
40. Goedert JJ, McKeen EA, Fraumeni JF. Polymastia and renal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1981; 95: 182-4.
41. Meggyessy V, Mehes K. Association of supernumerary nipples with renal anomalies. *J Pediatr* 1987; 111: 412-3.
42. Zbar B, Lerman M. Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res* 1998; 75: 164-201
43. Weirich G, Glenn G, Junker K, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998; 160: 335-40.
44. Duquenne M, Weryha G, Leclere J, Duriez T, Schneegans O. Renal oncocytoma in multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997; 113: 773-81.
45. Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Eng J Med* 1979; 301: 592-5.
46. Gemmill RM, West JD, Boldog F, Tanaka N, Robinson LJ, Smith DI, Li F, Drabkin HA. Hereditary renal cell carcinoma 3; 8 translocation fuses FHIT to a pathed-related gene, TRC8. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 9572-7.
47. Koolen MI, van der Meyden PM, Bodmer D, Eleveld M. A familial case of renal cell carcinoma and a t(2;3) chromosome translocation. *Kidney Int* 1998; 53: 273-5.
48. Borówka A, Zajączek S. Rodzinne występowanie raka jasnokomórkowego nerki. *Doniesienie zjazdowe: 26 Kongres PTU, Poznań 1996*
49. Kovacs G, Hoene E. Loss of der (3) in renal carcinoma cells of patients with constitutional t(3;12). *Hum Genet* 1988; 78: 148-50.
50. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1131-5.
51. Sudarshan S, Linehan WM. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol* 2006; 33: 544-51.

## Adres do korespondencji

mgr **Joanna Matyjasik**  
 Zakład Genetyki i Patomorfologii  
 Pomorska Akademia Medyczna  
 ul. Potąbska 4  
 70-115 Szczecin