

# Dziedziczne nowotwory nerek

Wśród nowotworów złośliwych nerki i można wyodrębnić 2 główne podgrupy: 1) guz Wilmsa - *nephroblastoma*, 2) raki nerki – *adenocarcinoma (carcinoma clarocellulare, carcinoma papillare, chromophobic cell carcinoma, collecting cell carcinoma), carcinoma urotheliale*. Zarówno guz Wilmsa jak i rak nerki w części przypadków powstają w wyniku wysokiej genetycznej predyspozycji.

## GUZ WILMSA

Guz Wilmsa (*nephroblastoma*) jest najczęstszym złośliwym guzem nerek wieku dziecięcego. Występuje u ok. 1:10 tys. dzieci poniżej 15 roku życia (9). Większość przypadków występuje sporadycznie tj. jako pojedyncze zachorowanie w rodzinie. Postać sporadyczna powstaje w wyniku mutacji, które stwierdza się jedynie w obrębie tkanki nowotworowej (mutacje somatyczne - postać nie dziedziczna) lub rzadziej (ok. 10% przypadków) w wyniku mutacji konstytucyjnych *de novo* (postać dziedziczna). Postać dziedziczna rodzinna guza Wilmsa stanowi ok. 1-2% przypadków tych guzów i jest wywołana mutacjami konstytucyjnymi.

### Dziedziczny guz Wilmsa

Mutacje konstytucyjne będące przyczyną powstawania dziedzicznego *nephroblastoma* dotyczą najczęściej jednego z czterech genów: WT1, WT2, FWT1, FWT2 (18,32).

W ok. 10% przypadków u pacjentów z *nephroblastoma* występują wnetrostwo, spodziectwo, dysmorfie twarzy lub zespoły wad rozwojowych: BWS, WAGR, DDS (tab1).

Sposób dziedziczenia odpowiada dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu z niepełną penetracją.

W przypadkach dziedzicznych *nephroblastoma* guzy występują częściej obustronnie niż w przypadkach bez uchwytnych predyspozycji genetycznych do nowotworów (ok.20% *versus* ok.5%)(9).

Tab.1. Genetycznie uwarunkowane zespoły związane ze zwiększonym ryzykiem guza Wilmsa

Zespół	Fenotyp	Gen/locus	Dziedziczenie	Ryzyko guza Wilmsa
Rodzinna agregacja guzów Wilmsa bez towarzyszących zmian klinicznych	Agregacja rodzinna guzów Wilmsa; guzy częściowo jednostronne	WT1(11p13) WT2 (11p15) FWT1(17q) FWT2(19q)	AD	Mutacje genów WT1, WT2- ~25%; mutacje genu FWT1- 30%; mutacje genu FWT2- 70%
Denysa-Drasha (DDS)	Guz Wilmsa, glomerulopatia, obojnactwo rzekome	Mutacja punktowa WT1 (11p13)	Mutacje germinalne <i>de novo</i> , rzadko agregacja rodzinna, AD	90%
WAGR	Guz Wilmsa, <i>aniridia</i> , wady układu moczowo-	Delecja genu WT1(11p13)	Mutacje germinalne <i>de novo</i> ,	30%

	płciowego, upośledzenie umysłowe		rzadko agregacja rodzinna, AD	
Beckwith-Wiedemanna (BWS)	<i>Macrosomia</i> , przerost języka, wady przedniej ściany jamy brzusznej <u>Zmienne objawy:</u> <i>visceromegalia</i> , hipoglikemia, przerost połowicy, wady układu moczowo-płciowego, nowotwory embrionalne	<i>Locus</i> WT2 (11p15)	Mutacje germinalne <i>de novo</i> , w 15% rodzinny BWS, AD	5%
Simpsona-Golaba-Behmela (SGB)	Gigantyzm, wady rozwojowe, guzy zarodkowe	GPC3 (Xq26)	XR	Wysokie u chłopców, bliżej nieokreślone
HPT-JT (zespół guzów przytarczyc i guzów szczęki)	Gruczolaki rzadziej raki przytarczyc w młodym wieku, włóknisto-kostne guzy szczęki, guz Wilmsa	HRPT2 (1q21-q31)	AD	Wysokie, bliżej nieokreślone
Perlmana	<i>Macrosomia</i> , <i>visceromegalia</i> , dysmorfie twarzy, wnetrostwo	?	AR	<25% wśród rodzeństwa
Trisomia18	Liczne wady wielu narządów, upośledzenie umysłowe, guz Wilmsa			Niskie, bliżej nieokreślone
Izolowany przerost połowicy	Połowicy przerost ciała	?	?	<5%
<b>Aniridia</b>	<b>Aniridia</b>	PAX6	?	1,5%
Raka sutka i jajnika	<b>Raki sutka i jajnika</b>	BRCA1 (17q11), BRCAX	AD	Niskie
Li-Fraumeni	<b>Sarcoma, białaczki, guzy mózgu, raki sutka</b>	p53 (17p13)	AD	Niskie
<i>Neurofibromatosis</i> -typ1	<b>Nerwiakowłókniaki, plamy typu „cafe au lait”, guzki Lischa, guzki nerwu wzrokowego</b>	NF1 (17q11)	AD	Niskie
<b>Blooma</b>	<b>Niski wzrost, „erythemata” skóry, białaczki, chłoniaki, raki jelita grubego i inne nowotwory</b>	BLM (15q26)		Niskie

AD – autosomalne dominujące, AR – autosomalne recesywne, XR – recesywne sprzężone z chromosomem X

### Zasady diagnostyki dziedzicznego guza Wilmsa

Genetyczne uwarunkowania guzów Wilmsa rozpoznawane są rzadko, co wynika m.in. z tego, że nie jest doceniane znaczenie:

- 1) zbierania wśród dalszych krewnych danych rodowodowych niezbędnych dla rozpoznania rodzinnych postaci *nephroblastoma*,
- 2) kojarzenia występowania *nephroblastoma* z silną agregacją innych nowotworów np. raka sutka i jajnika lub nerwiaków, mięsaków w rodzinach z mutacją NF1.
- 3) pełnej oceny zmian dysmorficznych pozwalającej na wykrycie dziedzicznych postaci guza Wilmsa, którym towarzyszą wady rozwojowe.

Podobnie jak w innych zespołach dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w rozpoznawaniu dziedzicznego guza Wilmsa należy uwzględnić następujące etapy:

A. wnikliwą ocenę danych rodowodowo-klinicznych

- 1) występowanie guza Wilmsa nie tylko wśród krewnych I i II stopnia, ale także wśród krewnych III i IV stopnia,
- 2) występowanie w rodzinie agregacji innych nowotworów

B. badanie przedmiotowe

C. badanie cytogenetyczne

D. badanie molekularne DNA(40).

Badanie cytogenetyczne jest przydatne szczególnie w diagnostyce dziedzicznych postaci guza Wilmsa powstałych *de novo*. Badanie to jest stosunkowo tanie i bardziej dostępne niż badanie molekularne. Wykazano, że ocena kariotypu jest efektywna w ujawnianiu przemieszczenia w obrębie *locus* WT2 u pacjentów z BWS, natomiast hybrydyzacja *in situ* jest czułą metodą w ocenie występowania dużych delecji WT1 u osób z zespołem WAGR.

W pracowniach molekularnych wykonujących badania naukowe możliwa jest analiza pełnej sekwencji genów WT1, p53, GPC3, dzięki której można wykryć obecność mutacji punktowych. Niestety pozostałe geny odpowiedzialne za powstawanie dziedzicznego *nephroblastoma* (WT2, FWT1, FWT2) nie zostały dotąd sklonowane.

### Badania kontrolne w rodzinach z wysokim ryzykiem guza Wilmsa

W rodzinach z predyspozycją do dziedzicznego guza Wilmsa należy stosować usg jamy brzusznej co 3 miesiące od urodzenia do 8 roku życia, a następnie co 6 miesięcy do 12 roku życia (po 12 roku życia rzadziej) (9,26). W przypadkach wykrycia w usg zmian o niejasnym charakterze lub stwierdzenia pozostałości zarodkowej tkanki nephrogennej (istnieje pogląd, że *nephroblastoma* wywodzi się z tkanki nephrogennej) zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej (2,9). Ponadto w zespole BWS, z powodu zwiększonego ryzyka innych nowotworów, w pierwszych latach życia schemat badań powinien być uzupełniony o oznaczanie  $\alpha$ -fetoproteiny w celu wykrycia ewentualnego *hepatoblastoma*. Niektórzy autorzy zalecają również wykonanie okresowych badań rtg klatki piersiowej i oceny wydalania VMA (kwasu wanilino-migdałowego) w celu wczesnego wykrycia neuroblastoma (9).

## RAK NERKI (RCC)

Rak nerki stanowi ok. 3% nowotworów złośliwych osób dorosłych. W Polsce rozpoznawanych jest corocznie ponad 2000 nowych przypadków (3). Spośród wszystkich RCC najczęściej występującym jest rak jasnokomórkowy (CCRC) – stanowi on ok. 80% wszystkich rozpoznawanych raków nerki

(3). Częstość występowania dziedzicznie uwarunkowanego RCC wielu autorów określa na 1-2% wszystkich RCC (14).

Dotychczas opisano 19 zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w przebiegu których w nerkach mogą powstać: CCRC, rak brodawkowy (PRCC) lub rak z nabłonka przejściowego.

## **Rak jasnokomórkowy (CCRC)**

**Najlepiej poznany zespołem genetycznej predyspozycji do nowotworów, w przebiegu którego może rozwinąć się CCRC jest zespół VHL opisany w innym rozdziale niniejszego opracowania (3,22,28,29,30).**

Najczęściej jednak rozpoznawanym zespołem jest rodzinny rak jasnokomórkowy nerki (F-CCRC) specyficzny narządowo, w przebiegu którego stwierdza się co najmniej 2 przypadki CCRC, a brak cech zespołu VHL (11,12,14,31).

Według naszych danych wśród wszystkich CCRC 5 % stanowią rodziny spełniające kryteria definitywne F-CCRC zaś 13% stanowią przypadki z rodzin z pojedynczym zachorowaniem na CCRC jednak z wysokim prawdopodobieństwem rozwoju kolejnych CCRC.

Dziedziczną predyspozycję do nowotworów najbardziej precyzyjnie można rozpoznać, gdy stwierdzi się mutację konstytucyjną w jednym z genów odpowiedzialnych za ich powstawanie. Dzięki możliwości oceny mutacji w genach BRCA1, BRCA2, MSH2, czy MLH1 niezwykłą skuteczność diagnozowania osiągnięto w przypadku zwiększonej predyspozycji do nowotworów dziedzicznych piersi, jajnika, jelita grubego i trzonu macicy.

W przypadku F-CCRC nie znaleziono dotychczas genu odpowiedzialnego za jego powstawanie. W diagnostyce niektórych rodzin z F-CCRC przydatne jest badanie cytogenetyczne. W dotychczasowej literaturze opisano 3 rodziny z F-CCRC, w których stwierdzono związek powstawania CCRC z występowaniem konstytucyjnych translokacji. W 1979 roku Cohen i jego współpracownicy opisali rodzinną translokację zrównoważoną pomiędzy chromosomami 3 i 8 [ t(3;8)(p14.2;q24.1)] będącą przyczyną powstawania obustronnych CCRC w młodym wieku - w przedziale wiekowym 37 r.ż.- 59 r.ż. (7). U jednej nosicielki tej translokacji wystąpił wieloogniskowy brodawkowy i anaplastyczny rak tarczycy. Gemmill i współpracownicy w 1998 roku wysnuli teorię, że t(3;8) prowadzi do fuzji genów FHIT i TRC8, z których być może powstaje gen powodujący zwiększone ryzyko wystąpienia raka nerki.(13). W 1988 roku Kovacs opisał rodzinę z konstytucyjną translokacją t(3;6)(p13;q25,1). U nosiciela tej translokacji w 53 roku życia wystąpił obustronny, wieloogniskowy rak jasnokomórkowy nerki.(19,27). Kolejny odnotowany w piśmiennictwie przypadek rodziny z rodzinnym rakiem nerki, którego przyczyną była translokacja został opisany w 1998 roku przez zespół Koolen i Bodmera.(1,20) W rodzinie tej u 4 nosicieli translokacji zrównoważonej t(2;3)(q35;q21) wystąpiły raki nerki w wieku 40, 53, 54, 68 lat, w tym 3 raki jasnokomórkowe. Ponadto u jednego z nosicieli rozpoznano raka płaskonabłonkowego pęcherza moczowego.

Taką samą translokację stwierdzono w 1996 roku w naszym Ośrodku u dwóch braci z obustronnym rakiem jasnokomórkowym nerki, u których w rodzinie 5 dalszych osób zmarło również z powodu raka nerki (4).

Van Kessel ze współpracownikami przebadali 57 nosicieli różnych translokacji zrównoważonych chromosomu 3 z 10 rodzin. U czterech badanych stwierdzono raka nerki. Na podstawie swych obserwacji wyciągnęli wniosek, że u nosicieli translokacji chromosomu 3 jest zwiększone ryzyko raka nerki, szczególnie jeśli miejsce złamania znajduje się blisko centromeru (21).

Raki te występują w młodym wieku (ok. 45 lat), są wieloogniskowe i obustronne.

W większości przypadków F-CCRC opisanych w literaturze nie znaleziono mutacji będących przyczyną agregacji CCRC w rodzinach (23,24,36,39). Ostatnio w naszym Ośrodku wykazano, że

istotną przyczyną powstawania raka jasnokomórkowego nerki jest konstytucyjna zmiana I157T w genie CHEK2(10).

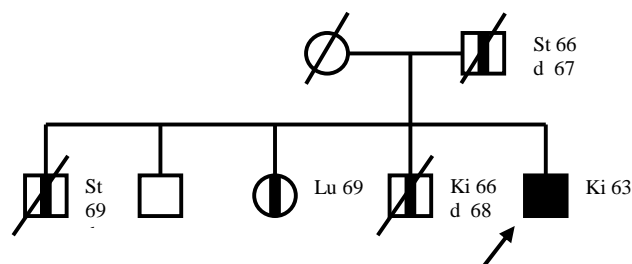
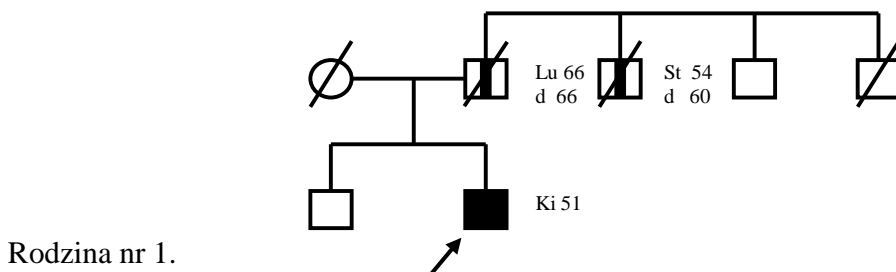
Nadal jednak podstawową metodą rozpoznawania F-CCRC jest ocena danych rodowodowo-klinicznych.

Zdefiniowane przez nasz zespół kryteria rodowodowo – kliniczne oparte są o ocenę krewnych I stopnia chorego z CCRC („nuclear pedigree” kryteria), pozwalające na rozpoznawanie z dużym prawdopodobieństwem rodzin z F-CCRC pomimo tego, że wśród najbliższych krewnych (tj. krewnych I stopnia) nie stwierdzono przypadków CCRC.

Na podstawie naszych analiz przeprowadzonych na grupie 46 F-CCRC stwierdziliśmy, że w rodzinach z pojedynczym CCRC można wysunąć podejrzenie F-CCRC stosując jako kryterium:

- A. zdiagnozowanie CCRC poniżej 55 roku życia  
lub
- B. wystąpienie raka żołądka lub raka płuca u krewnych I<sup>o</sup> pacjenta z CCRC.

Ryc.1. Rodowody rodzin z F-CCRC



#### Badania kontrolne w rodzinach z F-CCRC

Cechą charakterystyczną CCRC jest bezobjawowy początek choroby. Dolegliwości kliniczne pojawiają się dopiero w stadium znacznego zaawansowania nowotworu.

W świetle danych literaturowych wydaje się, że właściwe postępowanie lekarskie w rodzinach z F-CCRC rzeczywiście może zwiększać szansę wczesnego wykrywania nowotworu, a w związku z tym skutecznego leczenia (16,35,36).

Jak dotąd brak jednakże zweryfikowanych programów badań kontrolnych wykrywania wczesnych F-CCRC.

Levinson sugeruje, że członkowie rodzin z F-CCRC powinni mieć wykonywane jedynie usg nerek co 2 – 3 lata począwszy od 30 roku życia (21). Ten schemat akceptują również inni autorzy (18,37). Jest to jednak program badań przyjęty arbitralnie.

Na podstawie naszych analiz wydaje się, że początek badań kontrolnych nerek u osób z rodzin z rozpoznaniem F-CCRC powinien być zależny od wieku zachorowania na CCRC w danej rodzinie -

badania należy rozpocząć o 15-20 lat wcześniej niż najmłodsze zachorowanie na raka nerki w rodzinie i nie później niż w wieku 40 lat.

Ze względu na brak dokładnej wiedzy na temat dynamiki rozwoju CCRC u pacjentów z rodzin z F-CCRC nie można obecnie określić jakie rodzaje badań kontrolnych i z jaką częstością powinny być wykonywane.

W przypadku, jeżeli raki w rodzinach z F-CCRC należą do guzów o powolnej progresji i późnym dawaniu przerzutów, badania kontrolne można wykonywać z mniejszą częstością i za pomocą technik o mniejszej czułości wykrywania niewielkich guzów. Technika taka jest usg jamy brzusznej.

W przypadku, jeżeli raki w rodzinach z F-CCRC są od początku bardzo agresywne – rozwijają się szybko i już w momencie diagnozowania wykazują wysoki stopień zaawansowania klinicznego, schemat badań kontrolnych powinien dążyć do jak najwcześniejszego wykrycia guzów już w początkowej fazie ich rozwoju tj. guzów o niewielkiej średnicy. Do badań o niewątpliwie wyższej czułości od usg należą tomografia komputerowa (KT) zwłaszcza z kontrastem i w geometrii spiralnej oraz rezonans magnetyczny (MRI) (5,6,8,17,25).

W związku z brakiem bliższych danych na temat biologii raków z F-CCRC w naszym ośrodku przyjęto, chociaż arbitralnie, schemat badań kontrolnych mający na celu wczesne wykrycie guzów nerki stosowany w rodzinach z zespołem VHL.

Schemat ten polega na wykonywaniu usg nerek raz w roku oraz KT lub MRI 1 raz na 3 lata (20).

### *Leczenie*

Postępowanie lecznicze w stosunku do raków z rodzin z F-CCRC nie jest dotychczas określone. Ewentualne schematy leczenia będzie można ustalić dopiero w oparciu o wyniki badań opisujących przebieg kliniczny dużych grup i w różny sposób leczonych raków z rodzin z F-CCRC.

W przypadku, gdyby okazało się, że raki z rodzin z F-CCRC są bardziej agresywne, być może nie będzie miało uzasadnienia leczenie chirurgiczne i w przypadkach tych będzie musiała być zastosowana radio- lub chemioterapia albo też leczenie chirurgiczne będzie musiało być zawsze radykalne.

W przypadku, gdy raki z rodzin z F-CCRC będzie charakteryzował powolny przebieg i późne dawanie przerzutów, być może najbardziej właściwym leczeniem tych nowotworów będzie tzw. „nephron sparing surgery”, które może pacjentów uchronić przed dializowaniem.

Skuteczność takiego schematu postępowania wykazano w grupie pacjentów z zespołem VHL. W zespole tym nie jest wskazana nefrektomia, a tylko resekcja guzów, jeżeli zostały one wychwycone odpowiednio wcześniej (33,37,38).

## **Rak brodawkowy nerki (PRCC)**

PRCC jest nowotworem rzadszym aniżeli CCRC. Wśród PRCC wyodrębniono 2 podgrupy: typ I- bardziej agresywny, zbudowany z komórek zasadochłonnych z skąpą cytoplazmą i małymi jądrami tworzących struktury cewkowe i brodawkowe z licznymi makrofagami w zrębie brodawek oraz typ II- tworzący guzy kwasochłonne zbudowane z dużych komórek z obfita cytoplazmą i dużym jądrem.

W dziedzicznym PRCC (HPRCC) rozpoznawanym wówczas, jeśli występuje u członków danej rodziny w dwóch kolejnych pokoleniach częściej stwierdza się typ I PRCC (41,42,43). W dotychczas opisanych rodzinach z HPRCC stwierdzono mutacje germinalne w obrębie genu MET (34,35). W części tych przypadków opisano współwystępowanie nowotworów pozanerkowych: sutka, płuc, trzustki, skóry i żołądka.

## Rak z nabłonka przejściowego

Rak z nabłonka przejściowego jest jedną z charakterystycznych cech zespołu Lyncha, w przebiegu którego rozwijają się raki: jelita grubego, jelita cienkiego, trzonu macicy i dróg moczowych. Zespół ten jest dokładniej opisany w innym rozdziale niniejszego opracowania.

W dotychczasowej literaturze poza wyżej przedstawionymi zespołami opisano jeszcze 7 innych uwarunkowanych genetycznie zespołów, w przebiegu których może wystąpić rak nerki.

Wszystkie dotychczas opisane zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w przebiegu których może rozwinąć się rak nerki przedstawia tab. 2.

Tab. 2. Zespoły zwiększonej dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w przebiegu których może rozwinąć się rak nerki (wg Familial Cancer Database – FACD, <http://facd.uicc.org>)

Nazwa zespołu	Cechy zespołu	Typ histologiczny raka nerki	Gen	Typ dziedziczenia	Szacunkowa częstość rozpoznawania zespołu
Zespół von Hippel-Lindau (VHL)	Opisane w rozdziale o zespole VHL	Rak jasnokomórkowy	VHL	AD	1:36000
Rodzinny rak jasnokomórkowy nerki specyficzny narządowo	Rodzinna agregacja raków jasnokomórkowych nerki związana z translokacją chromosomu	Rak jasnokomórkowy	T(2:3) T(3:12) T(3:6) T(3:8) FHIT TRC8	AD	Kilka rodzin
	Rodzinna agregacja raków jasnokomórkowych nerki nie związana z translokacjami chromosomu	Rak jasnokomórkowy	CHEK2	Wieloczynnikowe	Nieznana
Rodzinny rak brodawkowy nerki specyficzny narządowo (HPRCC)	Rodzinna agregacja raków brodawkowych nerki	Rak brodawkowy typI	MET	AD	Kilka rodzin
Rodzinna mięśniakowatość i rak brodawkowy nerki (HLRCC)	Wielogniskowe guzy typu „leiomyoma” skóry i macicy	Rak brodawkowy typII	FH	AD	Nieznana
Zespół Lyncha (HNPCC)	Opisane w rozdziale o zespole Lyncha	Rak z nabłonka przejściowego	MSH2 MLH1 MSH6 PMS1 PMS2	AD	1:400

Stwardnienie Guzowate	Liczne zmiany typu „hamartoma” w skórze, błonach śluzowych, ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, nerkach, płucach, siatkówce oka.	Rak jasnokomórkowy Rak brodawkowaty	TSC1 TSC2	AD	1:10000
Zespół Bean'a	Liczne, wielogniskowe naczyniaki jamiste w skórze, jelicie śledzionie, płucach, torebkach stawowych	Rak nerki bez określonego typu	?	AD	Okolo 150 przypadków
Zespół Cowdena	Liczne zmiany typu „hamartoma”, rak sutka	Rak nerki bez określonego typu	PTEN	AD	Okolo 300 przypadków
Zespół Gorlina	Wielogniskowe raki podstawnokomórkowe	Rak nerki bez określonego typu	PTCH	AD	1:50000
Anemia Fanconiego	Mała waga urodzeniowa, niski wzrost, plamy typu „cafe au lait” w skórze, zmiany w układzie kostnym	Rak nerki bez określonego typu	FANCA FANCC FANCD FANCG/XR CC9 FANCE FANCF	AR	1:100000
Zespół MEN1	Wielogniskowe guzy endokrynne	Onkocytoza, rak bez określonego typu	MEN1	AD	
„Familial non-medullary thyroid cancer (FNMTc)”	Rak brodawkowaty tarczycy	Rak brodawkowaty typ I, onkocytoza	TCO FPTC-PRN	AD?	Jedna rodzina
Dziedziczny rak prostaty	Rak prostaty	Rak nerki bez określonego typu	HPC1/HPT1 HPCX ELAC2/HP2 PCAP CAPB HPC20	AD	Nieznana
Zespół Bardeta-Bidla (BBS)	Otyłość, retinopatia, utrata wzroku, brachydaktylia, opóźnienie umysłowe, astma, niewydolność nerek	Rak jasnokomórkowy	BBS1 BBS2 BBS3 BBS4 BBS5	AR	3 przypadki raka nerki wśród 180 chorych z BBS
Zespół Wernera	Niski wzrost, przedwczesne starzenie się organizmu, zmiany	Rak nerki bez określonego typu	WRN	AR	1:200000



	skóry typu „scleroderma”				
Zespół Birt-Hogg-Dube	Wielogniskowe zmiany typu „fibrofolliculoma”, „trichodiscoma”, „acrochordoma” w skórze	Raki: chromofobowy, jasnokomórkowy, brodawkowy	BHD	AD	Kilka rodzin
„Diffuse tubulocystic renal hyperplasia with RCC”	Zmiany cewkotorbielowe w nerkach	Rak cewkობrodawkowaty	?	De novo	Dwa przypadki w świecie
Zespół gruczolaków i raków jelita grubego	Gruczolaki i raki jelita grubego	Rak nerki bez określonego typu	CRAC1	AD	Jedna rodzina

#### Piśmiennictwo

1. Bodmer D., Eleveld M.J., Ligtenberg M.J.L., Weterman M.A.J., Janssen B.A.P., Smeets D.F.C.M., de Wit P.E.J., van den Berg A., van den Berg E., Koolen M.I., van Kessel A.G.: An alternative route for multistep tumorigenesis in a novel case of hereditary renal cell cancer and t(2:3) (q35;q21) chromosome translocation. *Am J Hum Genet* 1998, 62 (6): 1475-1483.
2. Borer J.G. i wsp.: Renal findings of radiological followup of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Urol* 1999, 161: 235-9.
3. Borkowski A., Czaplicki M.: Nowotwory i torbiele nerek. Wyd 1. PZWL, 2002.
4. Borówka A., Zajączek S.: Rodzinne występowanie raka jasnokomórkowego nerki. Doniesienie zjazdowe: 26 Kongres PTU, Poznań 1996.
5. Bosniak M.A., Rofsky N.M.: Problems in the detection and characterisation of small renal masses. *Radiology* 1996, 198: 638-641.
6. Choyke P.L., Filling Katz M.R., Shawker T.H., Gorin M.B., Travis W.D., Chang R., Seicinger R.B., Dwyer A.J., Linehan W.M.: von Hippel-Lindau disease: radiologic screening for visceral manifestation. *Radiology* 1990, 174: 815-820.
7. Cohen A.J., Li F.P., Berg S., Marchetto D.J., Tsai S., Jacobs S.C., Brown R.S.: Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med*. 1979, 301: 592-595.
8. Curry N.S.: Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *Am J Radiol*. 1995, 164: 355-362.
9. Cybulski C. i wsp.: Nowotwory dziedziczne u dzieci – guz Wilmsa. *Wsp. Onk.* 2002, 5 (6): 300-307.
10. Cybulski C. i wsp.: CHEK2 is the multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. 2004, 75: 1131-1135.
11. Erlandsson R., Boldog F., Sümegi J., Klein G.: Do human renal cell carcinomas arise by a double-loss mechanism? *Cancer Genet. Cytogenet.* 1988, 36: 197-202.
12. Franksson C., Bergstrand A., Ljungdahl I., Magnuson G., Nordenstam H.: Renal carcinoma (hypernephroma) occurring in 5 siblings. *J Urol*. 1972, 108: 58-61.
13. Gemmill R.M., West J.D., Boldog F., Tanaka N., Robinson L.J., Smith D.I., Li F., Drabkin H.A.: The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8. *Proc. Natl Acad Sci* 1998, 95: 9572-9577.
14. Goldman S.M., Fishman E.K., Abeshouse G., Cohen J.H.: Renal cell carcinoma diagnosed in three generations of a single family. *South Med. J* 1979, 72: 1457-59.
15. Griffin J.P., Hughes G.V., Peeling W.B.: A survey of the familial incidence of the adenocarcinoma of the kidney. *Brit J Urol* 1967, 9: 63-66.
16. Herring J.C., Enquist E.G., Chernoff A., Linehan W.M., Choyke P.L., Walther M.M.: Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: a 10-years experience. *J Urol* 2001, 165 (3): 777-781.
17. Jamis Dow C.A., Choyke P.L., Jennings S.B., Linehan W.M., Thakore K.N., Walther M.M.: Small (<or= 3cm) renal masses; detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996, 198: 785-788.
18. Jeffrey S. Dome et al.: Recent advances in Wilms tumor genetics. *Current opinion in pediatrics*. 14: 5-11.2002.

19. van Kessel G., Wijnhoven H., Bodmer D., Eleveld M., Kiemeny L., Mulders P., Weterman M., Marjolijn L., Smeets D., Smits A.: Renal cell cancer: chromosome 3 translocations as risk factor. *J Nat Cancer Inst.* 1999, 91 (13): 1159-1160.
20. Koolen M.I., van der Meyden P.M., Bodmer D., Eleveld M., van der Looij E., Brunner H., Smits A., van den Berg E., Smeets D., van Kessel A.G.: A familial case of renal cell carcinoma and a t(2;3) chromosome translocation. *Kidney Int.* 1998, 53: 273-275.
21. Kovacs G., Brusa P., De Rirse W.: Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal-cell carcinomas. *Int J Cancer* 1989, 43: 422-27.
22. Krzystolik K., Cybulski C., Lubiński J., Zajęczek S., Sochańska M., Tołoczko A., Psut G., Górecka B., Wilk G., Pa-przycki W., Sikorski A., Czernicki K., Słojewski M., Gliniewicz B., Krzystolik Z., Lubiński W., Starzycka-Bigaj E., Prost M., Kostyk E., Zdunek M., Omulecka A., Jaskólski J., Kornaszewska-Matuszewska B., Cibowski D., Zalewska R., Haus O., Zasada K., Kojder I., Kaczor R., Ślósarek J., Włodarczyk E., Domański Z., Małukiewicz G., Bidziński J., Kałuża J., Wysocka B., Limon J., Jóźwiak S.: Wczesna diagnostyka bezobjawowych raków nerek w rodzinach z zespo-łem von Hippel-Lindau w Polsce. *Urol Pol* 1998, 51 (2): 171-181.
23. Levinson A.K., Johnson D.E., Strong L.C., Pathak S., Huff V., Saunders G.F.: Familial renal carcinoma: hereditary or coincidental? *J.Urol.* 1990, 144: 849-851.
24. Li F.P., Marchetto D.J., Brown R.S.: Familial renal carcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet* 1982, 7: 271-275.
25. Lightfoot N., Conlon M., Kreiger N., Bissett R., Desai M., Warde P., Prichard H.M.: Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000, 37 (5): 521-527.
26. Little M., Wells C.: A clinical overview of WT1 gene mutations. *Human. Mutat.* 1997, 9: 209-25.
27. Maher E.R., Yates J.R.W.: Familial renal cell carcinoma: clinical and molecular genetic aspects. *Br J Cancer* 1991, 63: 176-179.
28. Neuman H.P.H.: Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counseling in von Hippel-Lindau syndrome. *J Vasc Dis* 1988, 16: 220-226.
29. Neumann H.P.H., Bender B.U., Berger D.P., Laubenberger J., Schultze-Seeman W., Wetterauer U.: Prevalence, mor-phology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998, 160 (4): 1248-1254.
30. Neumann H.P.H., Zbar B.: Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 1997, 51 (1): 16-26.
31. Reddy E.R.: Bilateral renal cell carcinoma – unusual occurrence in three members of one family. *Br J Radiol.* 1981, 54: 8-11.
32. Ruteshouser E.C., Huff V.: Familial Wilms Tumor. *Am J Med. Genet.* 2004, 129 (1): 29-34.
33. Shinohara N., Nonomura K., Harabayashi T., Togashi M., Nagamori S., Koyanagi T.: Nephron sparing surgery for re-nal cell carcinoma in VHL disease. *J Urol.* 1995, 154: 2016-2019.
34. Schmidt L., Duh F.M., Chen F., Kishida T., Glenn G., Choyke P., Scherer S.W., Zhuang Z., Lubensky I., Dean M., Al-likmets R., Chidambaram A., Bergerheim U.R., Feltis J.T., Casadevall C., Zamarron A., Bernues M., Richard S., Lips C.M.J., McClellan M.W., Tsui L.C., Geil L., Orcutt M.L., Stack house T., Lipan J., Slife L., Brauch H., Decker J., Nie-hans G., Hughson M.D., Moch H., Storkel S., Lerman M.I., Linehan W.M., Zbar B.: Germline and somatic mutations in tyrosine kinase domain of MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Gen* 1997, 16: 68-73.
35. Schmidt L., Junker K., Weirich G., Glenn G., Choyke P., Lubensky I., Zhuang Z., Jeffers M., Woude J.V., Neuman H., McClellan W., Linehan W.M., Zbar B.: Two north american families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the Met proto-oncogene. *Cancer Res.* 1998, 58: 1719-1722.
36. Teh B., Giraud S., Sari F.: Familial non-VHL non-papillary clear-cell renal cancer. *Lancet* 1997, 349: 848-9.
37. Walther M.M., Choyke P.L., Glenn G., Lyne J.C., Rayford W., Venzon D., Linehan W.M.: Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999, 161: 1475-9.
38. Walther M.M., Linehan W.M.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 1996, 156: 480-481.
39. Woodward E.R., Clifford S.C., Astuti D., Affara N.A. Maher E.R.: Familial clear cell renal carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the VHL, MET, and CUL2 candidate genes. *J Med. Genet.* 2000, 37: 348-53.
40. Zajęczek S., Lubiński J.: Zasady poradnictwa genetycznego u rodzin o podwyższonym ryzyku choroby nowotworowej. *Nowotwory* 1999, 49 (1): 71-72.
41. Zbar B., Lerman M.: Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res.* 1998, 75: 163-201.
42. Zbar B., Glenn G., Lubensky I., Choyke P., Walther M.M., Magnuson G., Bergerheim U.S.R., Pettersson S., Amin M., Hurley K., Linehan W.M.: Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol.* 1995, 53: 907-912.
43. Zbar B., Tory K., Merino M., Schmidt L., Glenn G., Choyke P., Walther M.M., Lerman M., Linehan M.: Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994, 151: 561-566.