

УДК 616.61-006.6-092:616-031.14

*М.И. Комаров, И.В. Поддубная***ДВУХСТОРОННИЙ РАК ПОЧЕК, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ***ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва***Контактная информация:***Комаров Максим Игоревич, аспирант кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России***адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; тел: +7(925)005-00-37**e-mail:** 0050037@mail.ru

Статья поступила 12.04.2013, принята к печати 09.07.2013

Резюме

2,6 % всех злокачественных образований у взрослых составляет рак почек, который находится на седьмом месте среди мужчин и на двенадцатом среди женщин. Двухсторонний рак почек составляет около 5 % ото всех случаев рака почки. Наиболее распространенным двухсторонний рак почки считается при синдроме фон Хиппель-Линдау и других семейных формах рака почки.

Ключевые слова: рак почки, двухсторонний рак почек, первично-множественные злокачественные новообразования.

*M.I. Komarov, I.V. Poddubnaya***BILATERAL RENAL CELL CANCER ETIOLOGY AND PATHOGENESIS***FBSI «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow***Abstract**

Renal cell cancer takes 2,6 % of all malignance neoplasms of adults and on prevalence is on the seventh place among men and on the twelfth among women. The bilateral renal cell cancer makes about 5% from all cases of kidney cancer. The bilateral kidney cancer is considered the most widespread at von Hippel-Lindau's syndrome and other family forms of a kidney cancer.

Key words: cancer of the kidney, bilateral renal cancer, multiple primary cancer.

Эпидемиология рака почки, смертность

Одной из основных проблем онкоурологии являются злокачественные опухоли почек. Рак почек составляет 2,6% всех злокачественных образований у взрослых и по распространенности находится на седьмом месте среди мужчин и на двенадцатом среди женщин. В 2012 году в США были выявлены 65000 новых случаев рака почки, смертность составила 13,500 [19]. На долю почечно-клеточного рака приходится 85% всех злокачественных новообразований почки [28]. Заболеваемость в странах Европы колеблется от 4,4 до 11,1 на 100 000 населения.

Риск развития рака почки существенно возрастает, начиная с возраста 40 лет, и достигает своего пика к 70 годам, причем мужчины заболевают в 3 раза чаще, чем женщины и имеют более низкий процент выживаемости [3; 6; 15; 61].

В 2010 году в России зарегистрировано 18723 новых больных раком почки. По сравнению с 2005 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 17,2% у мужчин и 21,3% у женщин. В структуре смертности рак почки среди мужчин составляет 3,4 %, среди женщин – 2,4 % [2].

Несмотря на успехи развития лучевых методов диагностики, позволившие повысить выявляемость рака почки на ранних стадиях в качестве случайной находки в рамках рутинного исследования и приведшие к увеличению 5-летней выживаемости пациентов, с 1980 г. наблюдается рост выявляемости заболевания на поздних стадиях, что некоторые авторы связывают с изменением влияния окружающей среды, включающем алиментарный фактор, курение и воздействие различных канцерогенов [14; 42; 50; 52].

Распространенность двухстороннего рака почек

В мировой литературе представлено множество работ, в которых доказан риск развития контралатерального поражения парных органов: глаз, молочных желез, яичек, однако мало изученными являются двусторонние онкологические процессы в яичниках, легких, и почках [4; 5]. Двухсторонний рак почек разделяют на синхронный (выявляемый одновременно) и метасинхронный (выявляемый в противоположной почке через 6 и более месяцев). Различают наследственный (светлоклеточный почечно-клеточный рак; рак почки при синдроме фон Хиппель-Линдау; наследственная папиллярная карцинома почки) и ненаследственный (спорадический) двухсторонний рак почек. Среди случаев спорадического рака почки от 2 % до 4 % включают развитие двухстороннего поражения. В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова в период с 1973 по 2006 гг., наблюдались 1430 пациентов с новообразованиями почек, двухсторонние опухоли обнаружены у 8,2 % , при этом у 5,7 % пациентов диагностирован двухсторонний рак почек [1]. По данным Glen W. и соавт. (2011) двухсторонний рак почек составляет 5 % всех случаев рака почки [21]. Среди 81 больного двухсторонним раком почек синхронный процесс имел место у 51 (62,96 %), что составило 3,6 % общего числа больных опухолью почки (34 мужчины и 17 женщин) [1]. У больных двухсторонним раком почек преобладает мультифокальный характер поражения. Так, по данным Klatte T. и соавт. (2007) у 54 % больных были выявлены 2 и более очагов опухолевого роста в почках [32]. С другой стороны, в работе Wunderlich H. et al. (1999) показано, что у 90 % пациентов с мультифокальным раком почек отмечается двухстороннее поражение [70].

Таблица

Формы семейного рака почки

Синдром	Генотип
Фон Хиппель-Линдау	Ген VHL (хромосома 3p25-26)
Наследственный папиллярный ПКР	c-met протоонкоген (хромосома 7q34)
Семейный лейомиоматоз с ПКР	Фумарат-гидратаза (хромосома 1q42-43)
Бирт-Хогг-Дьюба	Ген <i>BHD1</i> (хромосома 17p12)
Туберозный склероз	TSC1, TSC2
РП, ассоциированный с SDHB	SDHB

В крупном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном Wiklund F. и соавт. (2009) было показано, что вероятность диагностирования двустороннего метакронного рака почек значительно выше в случае выявления онкологического процесса в одной почке в раннем возрасте, и эта вероятность значительно увеличивается с течением времени наблюдения [69].

Этиология рака почки

Традиционно считается, что источником для развития рака почки являются клетки проксимальных извитых канальцев, и это подтверждено для подавляющего большинства светлоклеточных и папиллярных вариантов опухолей.

Однако в последнее время в мировой литературе появились исследования, в которых содержатся данные о происхождении хромофобных опухолей, а также почечноклеточного рака собирательных трубочек из более дистально расположенных компонентов нефрона [49; 51; 62]. Общеизвестным фактором риска развития рака почки является употребление табака, что характеризуется величинами относительного риска от 1,4 до 2,5.

При этом нарастание риска отмечается с увеличением кумулятивной дозы никотина, либо стажа курения [18; 36]. Для женщин курение, как фактор риска развития рака почки, имеет меньшее значение, чем для мужчин [43]. Другими факторами риска развития рака почки являются ожирение, артериальная гипертензия, использование диуретических препаратов, терминальная стадия ХПН, сахарный диабет [41].

Хотя на животных моделях были показаны многочисленные потенциальные этиологические факторы развития рака почки (вирусы, тяжелые металлы, химические вещества, в частности, ароматические соединения), статистически доказанного фактора на пациентах получено не было [9; 30]. Наиболее популярными были исследования возможной роли воздействия трихлорэтилена, и в отдельных работах был показан прирост относительного риска развития рака почки от 2,0 до 6,0 [12; 22; 27; 40; 44; 66].

Brauch H. и соавт. (1999) в своей работе пришли к выводу о накоплении мутаций в гене фон Хиппель-Линдау (VHL) в исследуемой популяции, в которой выше была частота контактов с трихлорэтиленом [11].

Некоторое повышение относительного риска развития почечноклеточного рака отмечено у работников металлургических предприятий, производств с обработкой изделий из резины, химической промышленности, печатных производств, а также при контакте с асбестом и кадмием [18; 33; 36; 45; 55].

В одной работе содержатся данные об увеличении риска развития почечноклеточного рака в 13,1 раз у работников предприятий, связанных с производством витаминов А и Е [56].

Патогенез рака почки и двухстороннего рака почек

С начала 1990-х гг. в мировой литературе стали появляться работы, в которых исследовались молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака почки. Были открыты генетические синдромы, ассоциированные с развитием как семейных, так и спорадических форм рака почки, выделены соответствующие онкогены и гены опухолевой супрессии (табл.).

В 1972 г. было выдвинуто предположение, что семейные формы рака почки со свойственным им мультифокальным ростом развиваются в связи с распространенностью мутаций в одном аллеле гена, тогда как спорадические формы возникают при мутациях, поражающих оба аллеля одного гена, что может произойти в течение жизни (чем обуславливается возраст, в котором заболеваемость раком почки наиболее высока) в отдельной взятой клетке почечной ткани (что определяет, как правило, монофокальный характер процесса) со сравнительно небольшой вероятностью. Это утверждение впоследствии было подтверждено в работах многих авторов [11; 16; 37; 53; 54; 73].

Наиболее распространенным двухсторонним раком почки считается при синдроме фон Хиппель-Линдау и других семейных формах рака почки. Синдром фон Хиппель-Линдау – это относительно редко встречаемое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, распространенность которого в популяции составляет 1 на 36 000 населения. Основными проявлениями болезни фон Хиппель-Линдау являются развитие почечно-клеточных карцином, феохромоцитом, ангиом почек, а также гемангиобластом ствола мозга, мозжечка и спинного мозга [24; 26; 29; 34; 39; 46]. Особенностью опухолей при данном заболевании является тенденция к высокой степени васкуляризации, что обуславливает агрессивность течения процесса. Почечно-клеточный рак встречается у 50 % пациентов с болезнью фон Хиппель-Линдау, при этом наиболее частым является его дебют в возрасте 20–50 лет, а также двухсторонний и/или мультифокальный характер [24; 26; 29; 34; 39; 46]. В связи с совершенствованием методов лечения опухолей центральной нервной системы, ассоциированных с болезнью фон Хиппель-Линдау, на данный момент основной причиной смерти таких больных является прогрессирование почечно-клеточного рака [39; 46].

Патогенез синдрома фон Хиппель-Линдау включает мутацию (инактивацию) гена VHL, продуктом которого является белок, связывающийся с гипоксия-индуцированным фактором роста-1 (HIF-1) и последующее убиквитинилирование образовавшегося комплекса, за счет чего в клетках поддерживается адекватный уровень HIF-1. При повреждении гена VHL убиквитинилирование HIF-1 не происходит, и он начинает накапливаться в клетках, активируя экспрессию VEGF – эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF – основной фактор опухолевой прогрессии ПКР), переносчика глюкозы Glut1 и тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Соответственно, при этом стимулируются процессы ангиогенеза, насыщения цитоплазмы глюкозой и выработки аутокринных факторов роста [23; 38; 65; 68; 72]. При синдроме наслед-

ственной папиллярной карциномы почки высок риск развития двухстороннего папиллярного рака почки типа 1. Причиной этого синдрома является мутация в протоонкогене *c-met* [58; 59; 72].

Пациенты с синдромом Бирт-Хогг-Дьюба имеют предрасположенность к возникновению двухстороннего мультифокального хромофобного рака почек. Наряду с этим могут развиваться доброкачественные опухоли кожи, фиброфолликуломы, а также часто встречаются легочные кисты и рецидивирующий пневмоторакс. В этиологии синдрома Бирт-Хогг-Дьюба лежит мутация гена *BHD* [10; 31; 48; 60; 72].

Для опухолей почек, ассоциированных с болезнью фон Хиппель-Линдау, синдромом Бирт-Хогг-Дьюба, а также для наследственных папиллярных карцином рекомендована тактика наблюдения при обнаружении образований размером менее 3 см [53]. При туберозном склерозе, наряду с ангиомиолипомами, светлоклеточными карциномами и онкоцитомами почек встречаются также поражения кожи, гамартомы центральной нервной системы и легочные кисты. Более редкими являются хромофобные и папиллярные опухоли почек [13; 17]. Другим генетическим синдромом, для которого характерно двухстороннее опухолевое поражение почек является семейный лейомиоматоз. В основе патогенеза лейомиоматоза лежит дефект фермента фумарат гидратазы. Морфологически эти опухоли отличаются от опухолей, описанных при вышеназванных генетических синдромах, и представляют собой папиллярные карциномы типа 2 или опухоли, происходящие из эпителия собирательных трубочек. Особенностью данного злокачественного процесса является тенденция к массивному лимфогенному и гематогенному метастазированию при размерах первичной опухоли менее 1 см. [20; 25; 35; 44; 63; 64]. При синдроме семейной феохромоцитомы/параганглиомы (PGL – синдром), связанном с дефектом еще одного фермента цикла Кребса – сукцинат дегидрогеназы, также часто встречаются различные морфологические варианты двухстороннего мультифокального рака почек [7; 8; 47; 57; 67]. Эти данные подчеркивают необходимость понимания генетического базиса, лежащего в основе

двухстороннего рака почек, так как различные генетические варианты могут оказывать значительное влияние на тактику лечения и прогноз [37]. В то же время можно отметить, что при двухстороннем процессе могут присутствовать клетки различной степени дифференцировки, которая, очевидно, не полностью детерминирована генетическими факторами. При анализе морфологической структуры двухстороннего синхронного и асинхронного рака почек у больных может быть выявлен идентичный гистологический тип опухоли, развивающийся при мутациях определенных типов. С другой стороны, если исходить из обратного и допустить метастатическую природу опухоли в одной из почек, было бы логичным предполагать наличие отдаленных метастазов и другой локализации, которые наблюдаются у этих больных достаточно редко, в основном – при генерализации процесса.

Таким образом, на основании данных мировой литературы, двухсторонний РП (синхронный и метастатический) является генетически детерминированным первично билатеральным опухолевым процессом, который может манифестировать либо одномоментно (синхронно), либо через определенный (нередко значительный) временной промежуток (метахронно). По данным Ю.А. Аляева и З.Г. Григоряна (2008), в подавляющем большинстве наблюдений (за исключением редких случаев генерализации процесса) опухоли в обеих почках являются самостоятельными (неметастатическими) образованиями, в отношении которых непременно должно применяться раздельное стадирование опухолевого процесса по классификации TNM [2]. При этом, при наличии отдаленных метастазов символ M_1 должен фигурировать при стадировании обеих опухолей.

Заключение

Суммируя вышесказанное, следует подчеркнуть актуальность проблемы, которой посвящено данное исследование. Изучение этиопатогенетических факторов позволит оптимизировать диагностическую и лечебную тактику при двухстороннем раке почек, что в настоящее время является одним из важных вопросов онкоурологии.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Левко А.А. Опухоль почки в сочетании с поражением противоположной неонкологическим заболеванием // Онкоурология. 2008. - №2 – С. 8-16
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // М, Издательская группа РОНЦ, 2012
3. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
4. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение двустороннего рака почек. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 158–62.
5. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек. – М.: Медицина, 1978. – 183 с.
6. Aron M., Nguyen M.M., Stein R.J., Gill I.S. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database // Eur Urol. – 2008. – 54(1). – P. 133–40.
7. Baysal B.E. Clinical and molecular progress in hereditary paraganglioma // J Med Genet. – 2008. – 45. – P. 689–94.
8. Baysal B.E., Ferrell R.E., Willett-Brozick J.E. et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma // Science. – 2000. – 287. – P. 848–51.
9. Bennington J.L., Beckwith J.B. Tumors of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter. Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 12, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1947.
10. Birt A.R., Hogg G.R., Dube W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons // Arch Dermatol. – 1977. – 113. – P. 1674–7.
11. Brauch H., Weirich G., Hornauer M.A. et al. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma // J Natl Cancer Inst. – 1999. – 91. – P. 854–61.
12. Bruning T., Pesch B., Wiesenhuber B. et al. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany // Am J Ind Med. – 2003. – 43. – P. 274–85.
13. Cheadle J.P., Reeve M.P., Sampson J.R. et al. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis // Hum Genet. – 2000. – 107. – P. 97–114.
14. Chow W.H., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. – Genitourinary Oncology – 2nd ed. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scardine, W.U. Shipley, D.S. Coffey – USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. – P. 101–10.
15. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States // JAMA. – 1999. – 281(17). – P. 1628–31.
16. Choyke P.L., Glenn G.M., Walther M.M. et al. Hereditary renal cancers // Radiology. – 2003. – 226. – P. 33–46.
17. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex // N Engl J Med. – 2006. – 355. – P. 1345–56.
18. Dhote R., Thiounn N., Debre B. et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma // Urol Clin North Am. – 2004. – 31. – P. 237–47.

19. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer J Clin. 2012;62:10–29.
20. Foley D.P. Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida // Clin. Transpl. – 2005. – P. 101–9.
21. Glen W. Barrisford, Eric A. Singer, Inger L. Rosner et al. Familial Renal Cancer: Molecular Genetics and Surgical Management // Int J Surg Oncol. – 2011. – 658767. – Published online 2011 August.
22. Gohji K. Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. or less // J. Urol. – 1998. – 159. – P. 1144–7.
23. Grabmaier K., A de Weijert M.C., Verhaegh G.W. et al. Strict regulation of CAIX (G250/MN) by HIF-1 alpha in clear cell renal cell carcinoma // Oncogene. – 2004. – 23. – P. 5624–31.
24. Green J.S. von Hippel–Lindau disease in a Newfoundland kindred // Can Med Assoc J. – 1986. – 134. – P. 133–8.
25. Grubb R.L. III, Franks M.E., Toro J. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: A syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer // J Urol. – 2007. – 177. – P. 2074–80.
26. Horton W.A., Wong V., Eldridge R. von Hippel–Lindau disease: Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members // Arch Intern Med. – 1976. – 136. – P. 769–77.
27. Hu J., Mao Y., White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada // Occup Med. – 2002. – 52. – P. 157–64.
28. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006 // A cancer Journal for Clinicians. – 2006. – 56(2). – P. 106–30.
29. Jennings A.M., Smith C., Cole R. et al. von Hippel–Lindau disease in a large British family: Clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up // Q J Med. – 1988. – 66. – P. 233–49.
30. Kantor A.F. Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma // J Urol. – 1977. – 117. – P. 415–7.
31. Kasiske B.L. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines // Am. J. Transplant. – 2001. – 1(Suppl 2). – P. 3–95.
32. Klatte T, Wunderlich H., Patard J.J. et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience // BJU. Int. – 2007. – 100. – P. 21–5.
33. Kolonel L.N. Association of cadmium with renal cancer // Cancer. – 1976. – 37. – P. 1782–7.
34. Lamiell J.M., Salazar F.G., Hsia E. von Hippel–Lindau disease affecting 43 members of a single kindred // Medicine (Baltimore). – 1989. – 68. – P. 1–29.
35. Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M. et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2001. – 98. – P. 3387–92.
36. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma // Scand J Surg. – 2004. – 93. – P. 88–96.
37. Linehan W.M. Genetic Basis of Bilateral Renal Cancer: Implications for Evaluation and Management // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – 27(23). – P. 3731–3.
38. Linehan W.M. Kidney cancer—a unique opportunity for the development of disease specific therapy [editorial] // J Urol. – 2002. – 168. – P. 2411–2.
39. Maher E.R., Kaelin Jr W.G. von Hippel–Lindau disease // Medicine (Baltimore). – 1997. – 76. – P. 381.
40. Mandel J.S. Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethylene // J Cancer Res Clin Oncol. – 2001. – 127. – P. 265–6.
41. Maranchie J.K., Linehan W.M. Genetic disorders and renal cell carcinoma // Urol Clin North Am. – 2003. – 30. – P. 133–41.
42. Mathew A., Devasa S.S., Fraumeni J.F., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992 // Eur J Cancer Prev. – 2002. – 11(2). – P. 171–8.
43. McLaughlin J.K., Lindblad P., Møllemaard A. et al. International renal cell cancer study: I. Tobacco use // Int J Cancer. – 1995. – 60. – P. 94–198.
44. Merino M.J., Torres-Cabala C., Pinto P. et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome // Am J Surg Pathol. – 2007. – 31. – P. 1578–85.
45. Moyad M.A. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer // Semin Urol Oncol. – 2001. – 19. – P. 280–93.
46. Neumann H.P., Pawlu C., Peczkowska M. et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations // JAMA. – 2004. – 292. – P. 943–951.
47. Neumann H.P., Zbar B. Renal cysts, renal cancer, and von Hippel–Lindau disease // Kidney Int. – 1997. – 51. – P. 16–26.
48. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome // Cancer Cell. – 2002. – 2. – P. 157–64.
49. Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update // Int J Clin Oncol. – 1998. – 3. – P. 125–33.
50. Pantuck A.J., Zisman A., Belldgrun A. Biology of renal cell carcinoma: Changing concepts in classification and staging // Semin Urol Oncol. – 2001. – 19. – P. 72–9.
51. Pantuck A.J., Zisman A., Belldgrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma // J Urol. – 2001. – 166. – P. 1611–23.
52. Parsons J.K., Schoenberg M.S., Carter H.B. Incidental renal tumors: Casting doubt on the efficacy of early intervention // Urology. – 2001. – 57. – P. 1013–5.
53. Pavlovich C.P., Grubb R.L., Hurley K. et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome // J Urol. – 2005. – 173. – P. 1482–6.
54. Pavlovich C.P., Schmidt L.S., Phillips J.L. The genetic basis of renal cell carcinoma // Urol Clin North Am. – 2003. – 30. – P. 437–54.
55. Pesch B., Haerting J., Ranft U. et al. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: Agent-specific results from a case-control study in Germany // Int J Epidemiol. – 2000. – 29. – P. 1014–24.
56. Richard S., Carrette M.N., Beroud C. et al. High incidence of renal tumours in vitamins A and E synthesis workers: A new cause of occupational cancer? // Int J Cancer. – 2004. – 108. – P. 942–4.
57. Rickerts C., Woodward E.R., Killick P. et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma // J Natl Cancer Inst. – 2008. – 100. – P. 1260–2.
58. Schmidt L., Duh F.M., Chen F. et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas // Nat Genet. 1997. – 16. – P. 68–73.
59. Schmidt L., Junker K., Weirich G. et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene // Cancer Res. – 1998. – 58. – P. 1719–22.
60. Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome // Am J Hum Genet. – 2005. – 76. – P. 1023–33.
61. Stafford H.S., Saltzstein S.L., Shimasaki S. et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival // J Urol. – 2008. – 179(5). – P. 1704–8.
62. Sturkel S. Classification of renal cancer: Correlation of morphology and cytogenetics. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, ed. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. – P. 179–86.
63. Tomlinson I.P., Alam N.A., Rowan A.J. et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer // Nat Genet. – 2002. – 30. – P. 406–10.
64. Toro J.R., Nickerson M.L., Wei M.H. et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America // Am J Hum Genet. – 2003. – 73. – P. 95–106.
65. Turner K.J., Moore J.W., Jones A. et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: Relationship to angiogenesis and to the von Hippel–Lindau gene mutation // Cancer Res. – 2002. – 62. – P. 2957–61.
66. Vamvakas S., Bruning T., Bolt H.M. et al. Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethylene // J Cancer Res Clin Oncol. – 2000. – 126. – P. 178–80.
67. Vanharanta S., Buchta M., McWhinney S.R. et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma // Am J Hum Genet. – 2004. – 74. – P. 153–9.
68. Wiesener M.S., Seyfarth M., Warnecke C. et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel–Lindau gene in a renal cell carcinoma // Blood. – 2002. – 99. – P. 3562–5.
69. Wiklund F., Tretli S., Choueiri T.K. et al. Risk of bilateral renal cell cancer // J Clin Oncol. – 2009. – 27(23). – P. 3737–41. Epub 2009 Jul 13.
70. Wunderlich H., Schlichter A., Zermann D. et al. Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event? // Urol. Int. – 1999. – 63. – P. 160–3.
71. Wykoff C.C., Beasley N.J., Watson P.H. et al. Hypoxia-inducible expression to tumor-associated carbonic anhydrases // Cancer Res. – 2000. – 60. – P. 7075–83.
72. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G.M. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2002. – 11. – P. 393–400.
73. Zimmer M., Iliopoulos O. Molecular genetics of kidney cancer // Cancer Treat Res. – 2003. – 116. – P. 3–27.

СПИСОК ИСПОЛЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

SDHB

– сукцинат дегидрогеназой В;

ХПН

– хроническая почечная недостаточность