

Chapitre III

TUMEURS DU REIN

La génétique des tumeurs du rein concerne à la fois les formes héréditaires et les formes sporadiques de l'affection. Les formes héréditaires, bien que rares (1 à 2 % des cas), méritent d'être connues du fait de particularités cliniques et évolutives et en raison de la surveillance voire du conseil génétique à mettre en œuvre chez les apparentés. Pour certaines d'entre elles, des gènes de prédisposition sont identifiés et permettent le plus souvent de rechercher l'anomalie génétique chez les apparentés afin de déterminer précisément les individus à risque nécessitant une surveillance particulière. L'existence de syndromes héréditaires (maladie de Von Hippel-Lindau, Sclérose Tubéreuse de Bourneville) associant aux tumeurs rénales des lésions d'autres organes doivent être connus afin d'établir une prise en charge complète des patients et de leur famille.

Dans les tumeurs sporadiques, les recherches actuelles s'orientent vers l'établissement d'une carte moléculaire corrélée à l'histoire naturelle des cancers. Ceci a pour objectif de déterminer des cibles potentielles de traitement fondées sur les gènes et leur fonctions, qui pourront à l'avenir permettre d'utiliser le concept de pharmacogénomique. La recherche d'altérations génétiques dans les tumeurs sporadiques a également pour but une caractérisation génotypique des tumeurs, permettant de compléter la classification histologique et pouvant apporter une aide au diagnostic différentiel lorsqu'il se pose.

I. ADENOCARCINOME RENAL À CELLULES CLAIRES

1. FORMES FAMILIALES

Les formes familiales représentent environ 1 à 2% des cancers du rein [45]. On distingue 2 types de

cancers du rein familiaux à cellules claires chez l'adulte : le cancer du rein dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) qui est le plus fréquent et le cancer du rein "commun" qui n'est rattaché à aucun syndrome particulier.

a) *Maladie de Von Hippel-Lindau*

Cette phacomatose héréditaire est très rare : incidence de 1/36000 naissances, prévalence de 1/53000 habitants, affectant sans doute près de 1500 patients vivant en France [94] [138]. La maladie comprend 6 lésions principales : hémangioblastome du système nerveux central (SNC), hémangioblastome rétinien, phéochromocytome, cancer du rein à cellules claires/kystes rénaux, kystes/tumeurs pancréatiques, tumeur du sac endolymphatique (Figure 1). Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, à forte pénétrance (95% à 60 ans), pour laquelle un seul gène est en cause: gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-p26) [94, 138].

1. DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut être porté dans deux circonstances:

- **1^{er} cas:** le patient répond à au moins un des critères diagnostiques de la maladie: patient ayant présenté: [1] au moins 2 hémangioblastomes quelle que soit leur localisation ou [2] un hémangioblastome et une autre lésion majeure, ou encore (3) présence d'un antécédent familial et au moins une localisation de la maladie [136] (Tableau 1).
- **2^{ème} cas:** le patient ne répond pas aux critères diagnostiques de la maladie de VHL, mais est porteur d'une tumeur fortement évocatrice de l'affection: [1] un angiome rétinien ou un hémangioblastome du SNC à début précoce, [2] ou un adénocarcinome rénal à cellules claires familial

ou multiple (notamment bilatéral) ou à début précoce (avant 40 ans), [3] ou un phéochromocytome bilatéral ou familial, [4] ou encore une tumeur du sac endolymphatique [136] (Tableau 1). Il faut alors réaliser une enquête familiale détaillée, une évaluation clinique, biologique et morphologique du patient à la recherche de localisations asymptomatiques de la maladie (Tableau 2) et enfin réaliser un dépistage génétique en recherchant des mutations constitutionnelles du gène VHL [72]. L'existence d'une mutation dans ce cas permet alors de porter le diagnostic. En effet l'hémangioblastome rétinien est quasi pathognomonique de l'affection et 50% des hémangioblastomes sous-tentoriels ainsi que 75% des hémangioblastomes médullaires survenus chez des patients de moins de 30 ans étaient en rapport avec la maladie dans une étude Française [135]. Par ailleurs Neumann et al. [115] ont observé dans une série de 82 phéochromocytomes sporadiques, que 19% correspondaient à la maladie de VHL.

L'absence d'antécédent familial chez des sujets atteints de la maladie de VHL peut être expliquée, en dehors des cas de fausse paternité, par l'existence d'une mutation « de novo », absente dans le génome parental ; ceci est relativement rare (20% des cas) [136].

• *Atteinte rénale*

Parmi les 25 lésions décrites dans la maladie de VHL, le cancer du rein est au troisième rang (30 à 60% des cas) et chaque type de tumeur a un âge spécifique de début (tableau 2). Un patient peut présenter successivement plusieurs localisations, par exemple une tumeur oculaire à 20 ans, une tumeur cérébrale à 30 ans, et un cancer du rein à 40 ans [93]. Sa forme histologique est exclusivement l'adénocarcinome à cellules claires [124] et la fréquence des métastases n'est pas différente malgré un plus faible grade nucléaire et une évolution longtemps locale [82, 108]. Le cancer du rein associé à la maladie de VHL touche jusqu'à 75% des sujets VHL+ ayant atteint 60 ans et est responsable d'environ 50% des décès [138]. L'atteinte rénale dans la maladie de VHL se manifeste également par des kystes multiples et bilatéraux altérant rarement la fonction rénale. Les cancers du rein peuvent se développer à l'intérieur de ces kystes. Des éléments anatomopathologiques sont en faveur d'une évolution graduelle des kystes bénins aux kystes atypiques et

enfin aux cancers [136], comme le suggère l'observation de pertes alléliques du gène VHL dans toutes manifestations rénales de la maladie notamment les kystes [101].

Le diagnostic de cancer du rein est effectué dans deux circonstances :

- **1^{er} cas** : La maladie est connue et le cancer du rein, souvent asymptomatique, est alors découvert par l'imagerie au cours de la surveillance des membres de la famille. Néanmoins l'imagerie est d'interprétation difficile en cas de lésions infracentimétriques (non détectées par la tomodensitométrie ou l'IRM), ou quand il existe de multiples kystes rénaux, ou encore lorsque les tumeurs sont situées dans la paroi même des kystes [113, 124]. Des lésions dysplasiques siégeant dans la paroi des kystes pourraient alors expliquer le développement de telles tumeurs [27, 124]. Dans la série de Poston [124], la fréquence des cancers du rein développés dans des kystes était de 21%, et 26% des kystes présentaient des atypies cellulaires (examen anatomopathologique de 116 lésions kystiques obtenues à partir de pièces de néphrectomie pour cancer du rein en cas de VHL).
- **2^{ème} cas** : Quand la maladie n'est pas connue, c'est le cancer du rein qui est au premier plan. Certaines caractéristiques de la tumeur, propres aux cancers à prédisposition génétique sont évocatrices : âge de survenue plus précoce (35 ans en moyenne), lésions fréquemment multifocales et bilatérales, synchrones ou différées, parfois très tardivement (jusqu'à 14 ans après la première localisation) [45]. Le caractère bilatéral du cancer rénal a été observé dans 50 à 80% des cas selon les séries [26] [113] [160].

L'enquête familiale et la recherche d'autres localisations de la maladie permettront dans la majorité des cas de reconnaître la maladie de VHL. En l'absence d'antécédents familiaux, c'est l'existence d'au moins une localisation supplémentaire de la maladie chez le patient qui permet le diagnostic (Tableau 1).

2. CLASSIFICATION

Selon les différentes localisations de la maladie, essentiellement la présence ou l'absence de phéochromocytome on peut distinguer 4 types de maladie VHL (Tableau 3).

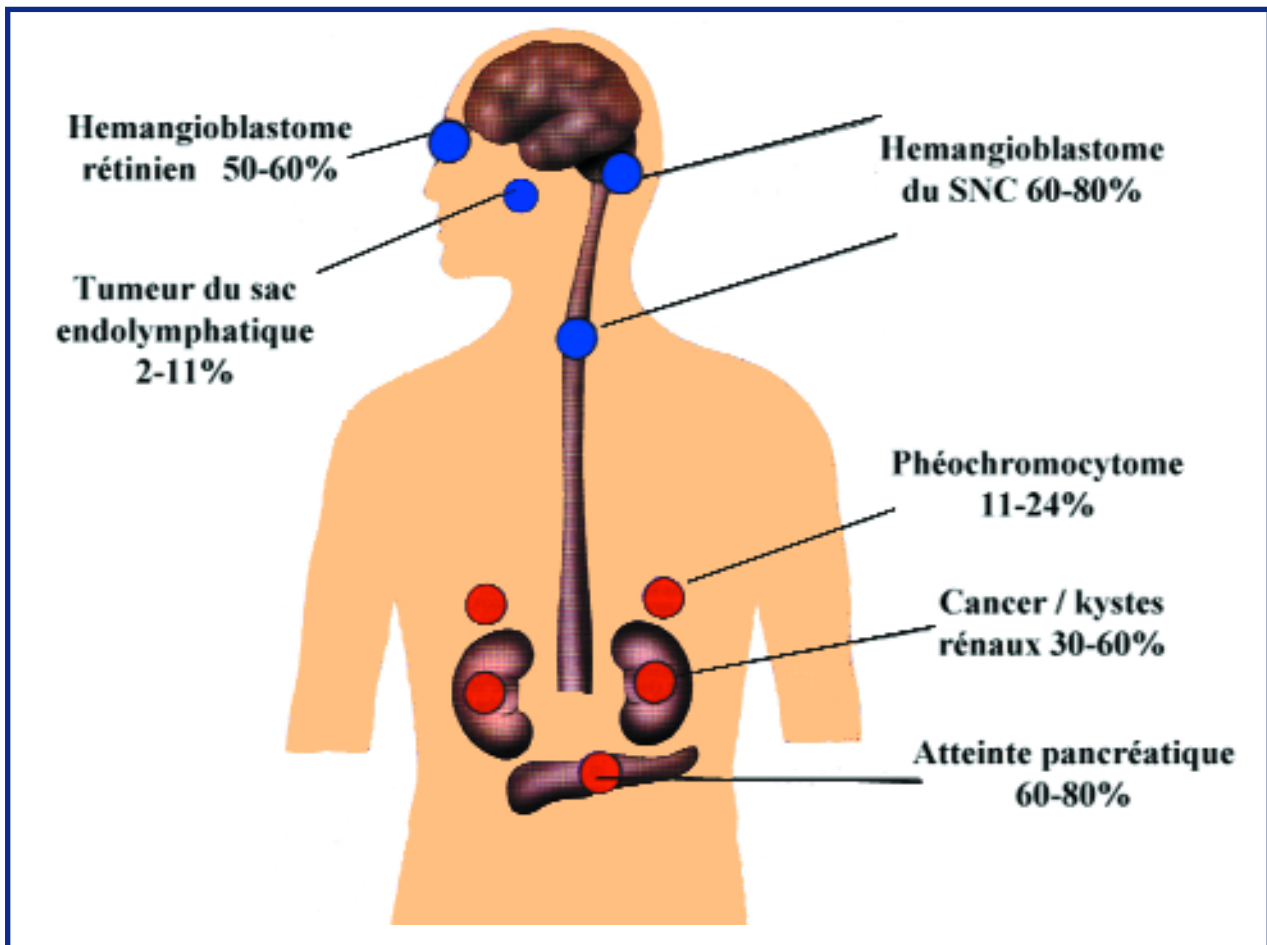


Figure 1 : Principales lésions de la maladie de Von Hippel Lindau et leur fréquence

Tableau 1: critères diagnostiques et de suspicion de la maladie de VHL

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	Au moins 2 hémangioblastomes quelle que soit leur localisation
	Ou un hémangioblastome et une autre lésion majeure
	Ou un antécédent familial et au moins une localisation de la maladie
CRITÈRES DE SUSPICION	Un angiome rétinien ou un hémangioblastome du SNC à début précoce
	Ou un adénocarcinome rénal à cellules claires familial ou multiple (notamment bilatéral) et/ou précoce (avant 40 ans)
	Ou un phéochromocytome bilatéral ou familial
	Ou une tumeur du sac endolymphatique
	Ou une tumeur kystique ou endocrine du pancréas

Tableau 2 : Fréquence, âge de survenue et dépistage des principales lésions de la maladie de VHL (72, 136, 138)

ATTEINTE	FRÉQUENCE %	ÂGES EXTRÊMES (ÂGE MOYEN)	EXAMEN DU DÉPISTAGE (ANS)	ÂGE DE DÉBUT	FRÉQUENCE DU DÉPISTAGE (ANS)
Hémangioblastome du système nerveux central	60 - 80				
• cervelet, bulbe		9-68 (29)	IRM	15	1-3
• médullaire		12-66 (30)	IRM	15	1-3
Hémangioblastome rétinien	50 - 60	5-68 (25)	FO +/- angiographie	5	2
Cancer du rein	30 - 60	16-70 (39)	TDM / Echo	10-15	1
Phéochromocytome	10 - 24	5-58 (27)	Métanéphrines urinaires / TDM +/- IRM et scintigraphie au MIBG (si doute)	5	1
Kystes pancréatiques	30 - 70	14-68 (37)	TDM / Echo	10-15	1
Tumeur endocrine pancréatique	ND	19-46 (35)	TDM / Echo	15	1
Tumeur du sac endolymphatique	2-11	12-55 (35)	IRM	15	1-3

ND : non disponible ;

FO : fond d'œil ;

MIBG : méta-iodo-benzyl-guanidine

Tableau 3 : Classification clinique de la maladie de Von Hippel-Lindau (138)

Type	VHL type I	VHL type II A	VHL type II B	VHL type II C
Particularité	Pas de phéochromocytome	Phéochromocytome très fréquent (jusqu'à 90%) Peu ou pas d'atteinte rénale ni pancréatique	Phéochromocytome possible Localisations du type 1 possibles	Phéochromocytome isolé

• **Explorations à réaliser chez tout patient atteint ou suspect de maladie de VHL**

En dehors de l'enquête familiale toujours nécessaire, un certain nombre d'explorations complémentaires s'imposent chez tout sujet atteint ou suspecté de VHL (Tableau 2)

3. ASPECTS GÉNÉTIQUES

• **Le gène VHL et ses mutations**

Le gène VHL (3p25-p26), gène suppresseur de tumeur identifié en 1993 par clonage positionnel [94], contient 3 exons. Ce gène est exprimé dans tous les tissus et à tous les stades de développement examinés [98]. Ce gène est le seul à être impliqué dans la maladie de VHL, il n'y a pas en effet d'hétérogénéité génétique pour cette affection. Les altérations germinales du gène VHL sont à l'origine de la maladie de VHL alors que les altérations somatiques sont responsables de la majorité des adénocarcinomes à cellules claires sporadiques et des hémangioblastomes sporadiques [137]. La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de cette affection [161]. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (75% des cas) portant sur la séquence codante, mais des microdélétions, des microinsertions ou des délétions étendues ont également été observées [72]. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons, les plus fréquentes touchant l'extrémité 3' de l'exon 1 et l'extrémité 5' de l'exon 3 [72, 136]. Les mutations touchent la zone de liaison de la protéine pVHL à l'élongine (domaine α : *vide infra*) et d'autre part le site potentiel de liaison de la pVHL à ses substrats (domaine β) [158].

• **La protéine pVHL et ses fonctions**

La protéine pVHL comporte 2 isoformes de respectivement 28 à 30 kd (pVHL30) et 19 kd (pVHL19). L'isoforme I correspond à la traduction des 3 exons (soit 213 acides aminés) alors que l'isoforme II ne correspond qu'aux exons 1 et 3. Elle a pour principale fonction la régulation négative de la production du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de l'angiogénèse.

Action sur le VEGF et autres facteurs liés à l'hypoxie:

La surexpression du VEGF et l'existence d'une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine dans les tumeurs associées à la maladie de VHL, tels les cancers du rein ou les hémangioblastomes, ont conduit

à penser que la protéine pVHL pouvait être impliquée dans les voies métaboliques des processus répondant à l'hypoxie et de la régulation des peptides angiogéniques. Ainsi différentes études ont montré que les cellules VHL -/- surexpriment des "protéines induites par l'hypoxie" incluant: le VEGF, le PDGF- β (Platelet-Derived Growth Factor- β), TGF- α (Transforming Growth Factor- α), et le transporteur de glucose Glut-1 [72]. La réintroduction dans les cellules de la protéine pVHL normale permet de retrouver une régulation normale de ces "protéines induites par l'hypoxie". Les mécanismes d'action de pVHL ont été en partie élucidés grâce à l'étude de ses protéines de liaison. Ainsi elle interagit avec les élongines C et B et la culline (Cul-2) pour former un complexe enzymatique VEC (pVHL-Elongines-Culline) (Figure 2) impliqué dans la dégradation de divers substrats protéiques faisant intervenir l'ubiquitine [72] [137]. La protéine pVHL possède un domaine C-terminal composé de 3 hélices α (domaine α), domaine de liaison à l'élongine C, et un domaine N-terminal (domaine β) libre, correspondant au domaine de fixation au substrat [72] [137]. Ainsi pVHL joue un rôle de protéine adaptatrice entre le substrat et le complexe enzymatique. L'importance du complexe VEC dans le rôle suppresseur de tumeur peut être étayée par plusieurs éléments :

1) les parties du gène VHL codant, pour le domaine de liaison à l'élongine C et pour le domaine de liaison au substrat, sont le siège le plus fréquent des mutations.

2) la présence de pVHL au sein du complexe VEC est nécessaire pour la régulation négative des "protéines induites par l'hypoxie" [72]. Les principaux substrats du complexe VEC sont les sous-unités α de facteurs de transcription sensibles à l'hypoxie, HIF-1 α et HIF-2 α qui régulent l'expression du VEGF (Figure 2). Ainsi lorsqu'il existe une mutation du gène VHL, l'absence de dégradation des facteurs HIF conduit à une augmentation de la production du VEGF entraînant une prolifération vasculaire [137]. Ces données, bien qu'encore incomplètes sur la physiopathologie de la maladie de VHL, permettent déjà d'envisager des essais thérapeutiques utilisant des substances anti-angiogéniques.

Autres fonctions de la protéine pVHL

La protéine pVHL régule par ailleurs de manière positive la production de fibronectine, intervenant dans la constitution de la matrice extracellulaire et

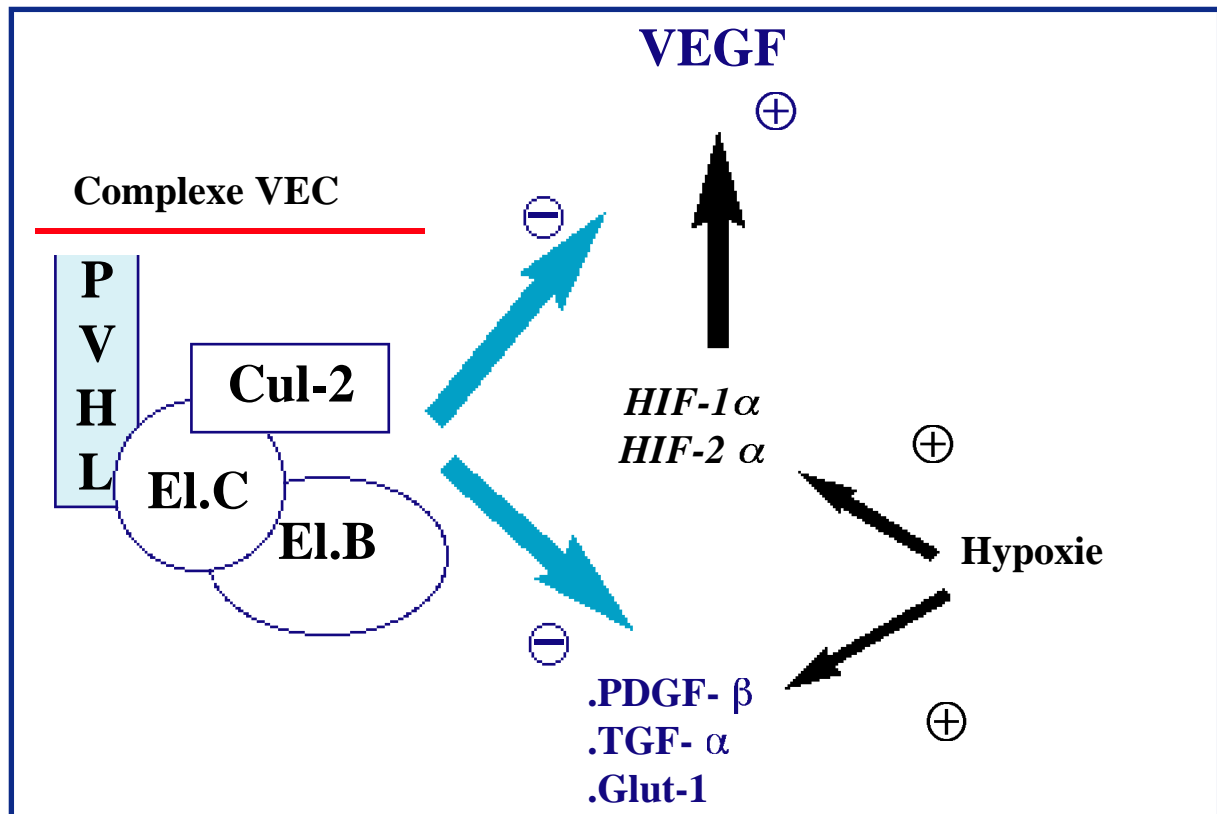


Figure 2 : Représentation schématique des principaux effets de la protéine VHL (pVHL). El.B : Elongine B ; El.C : Elongine C ; Cul-2 : culline 2 ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; HIF : Hypoxia Inductible Factor ; PDGF : Platelet-Derived Growth Factor ; TGF : Transforming Growth Factor

dont on connaît l'activité antiproliférative et antimé-tastatique [53]. De plus pVHL mutée entraîne une surexpression du facteur de croissance TGF- β 1 impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Par ailleurs, pVHL diminue l'expression des anhydrases carboniques CA9 et CA12, enzymes régulant le pH extracellulaire et les canaux ionique de la membrane cellulaire impliqués dans les phénomènes d'invasion et de processus métastatique [72]. Enfin ont également été rapportés:

- 1) une interaction directe entre pVHL et certaines protéines kinases atypiques (PKC, impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire et de l'apoptose) [120],
- 2) un rôle dans l'activation du plasminogène de type urokinase (impliqué dans l'invasion cellulaire et l'angiogénèse) [138],
- 3) inhibition de l'invasion liée à l'hépatocyte growth factor dans les cancers du rein [86].

Corrélations génotype-phénotype

La recherche de corrélations génotype-phénotype est une étape importante concernant les applications cli-

niques des maladies à composante génétique. Elles concernent notamment pour la maladie de VHL la recherche de corrélation entre le génotype et le type de localisation et la sévérité des lésions.

Il existe une corrélation entre le type de mutation germinale du gène VHL et le type de localisation de la maladie. En revanche cette corrélation n'est pas absolue en ce qui concerne la sévérité des lésions chez des individus porteurs de la même mutation.

Ainsi dans la maladie de VHL de type 1 (pas de phéochromocytome), les patients présentent dans 96%, des cas des délétions, des insertions ou des mutations non-sens (codons stop) à l'origine d'une protéine tronquée [138]. En revanche 92% des mutations identifiées dans le type 2 sont des mutations "faux-sens" intéressant le codon 167, spécifique du type 2B, correspondant à la région codant pour le site d'interaction pVHL-élongine (domaine a) [136, 183] (Figure 3). En fait il apparaît que les délétions ou mutations étendues provoquent probablement une protéine tronquée et sont associées à un faible risque de phéochromocytome contrairement aux mutations "faux-sens" [72]. Dans le type 2A, Brauch et al.[13]

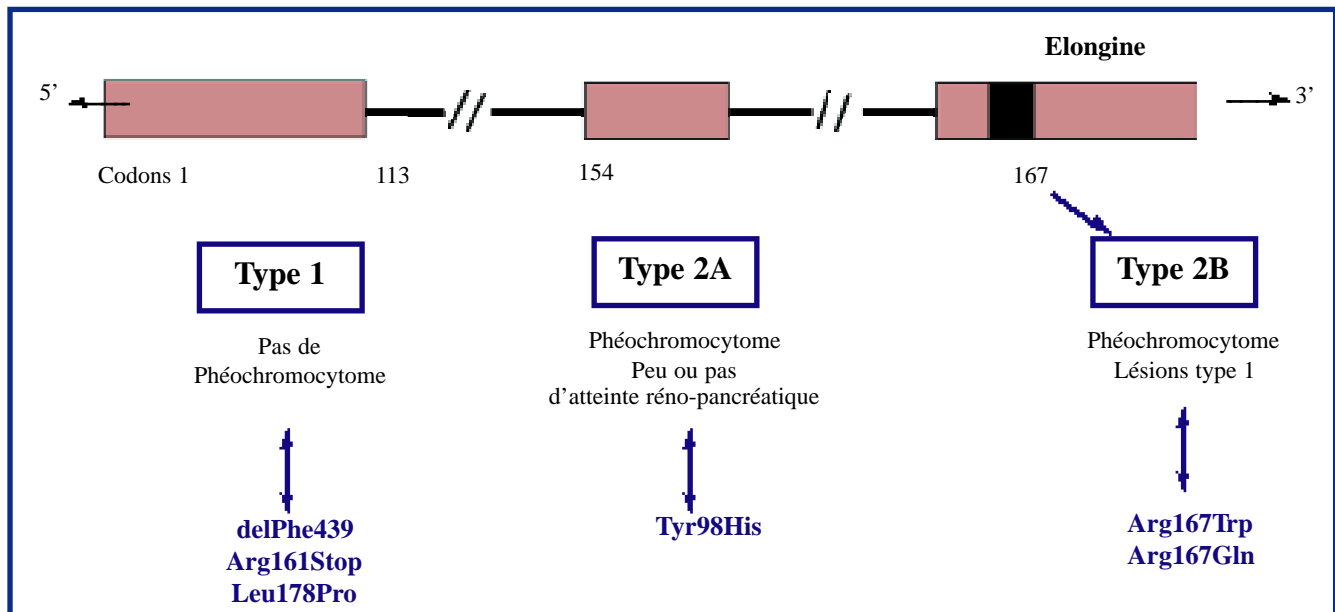


Figure 3 : Corrélation entre le type clinique (phénotype) et le type de mutation du gène VHL (génotype)

ont identifié une mutation spécifique (codon 98) dans différentes familles avec un effet fondateur survenu dans la Forêt Noire au XVIème siècle.

4. PRONOSTIC

Les patients atteints de VHL vivent en moyenne jusqu'à 40 à 50 ans [135] [104]. Le pronostic de la maladie a été amélioré par la réduction de la mortalité due aux hémangioblastomes cérébelleux. Il dépend du nombre de lésions, de leurs localisation et surtout de la précocité du diagnostic; il est actuellement fonction de l'évolution du cancer du rein dont la survenue est plus tardive dans l'histoire de la maladie et représente 30 à 50% des décès en raison de la prise en charge souvent tardive [106, 136]. En ce qui concerne le potentiel métastatique des cancers du rein, il semble qu'il soit inférieur à celui des formes sporadiques, 8% dans la série de Steinbach et al. [160] en cas de récurrence locale contre 50% en général dans les formes sporadiques. Ceci pourrait s'expliquer par la fréquence de tumeurs de bas grade: 81% de grade 1 dans la série de Chrétien et al [26].

5. TRAITEMENT

Traitement des cancers du rein

En l'absence de métastases, le traitement chirurgical des tumeurs rénales, en majorité bilatérales et multi-

focales, est controversé. Certains auteurs ont proposé une attitude radicale d'emblée par binéphrectomie en cas de tumeurs bilatérales compte tenu du caractère inévitablement récidivant de la maladie en rapport avec la prédisposition génétique et du risque d'apparition de métastases en cas de tumeur résiduelle [43]. D'autres prônent une chirurgie conservatrice (néphrectomie partielle ou tumorectomies multiples) avec surveillance étroite du parenchyme rénal restant, en dehors des cas où le caractère diffus et bilatéral des lésions impose une néphrectomie bilatérale de nécessité [26, 99, 117, 122]. Les arguments avancés par les défenseurs de cette attitude sont en rapport avec les caractéristiques de ces tumeurs : facilité d'énucléation, bas grade et stade précoce, rareté des métastases au cours du suivi des patients avec un recul variable selon les séries (5 à 56 mois dans la série de 9 patients de Spencer, 6 mois à 8 ans pour les 13 patients des 3 séries de Loughlin [99], Pearson [122] et Levine [95], détérioration de la qualité de vie des patients anéphriques en dialyse et risque carcinogène d'un traitement immunosuppresseur prolongé en cas de transplantation rénale secondaire [82]. De même, dans la série Française de Chrétien [26], aucune évolution métastatique n'a été observée chez 29 patients opérés dont 21 par chirurgie partielle avec un suivi de 3 à 117 mois (moyenne 29 mois). La chirurgie conser-

vatrice était indiquée dans cette série quand les lésions ne dépassaient pas 5-6 cm de diamètre et s'il n'y avait pas plus de 6 lésions supérieures à 2.5 cm dans le même rein. En réalité, le suivi à long terme de 9 patients dans la série de Novick (61 à 120 mois, 86 mois en moyenne) montre que si un des patients est vivant sans récurrence à 74 mois, un autre est mort de métastases à 43 mois, et les 7 patients restants ont présenté une récurrence sur le rein restant [117]. Ces résultats ainsi que l'expérience rapportée par la même équipe à propos de 5 patients transplantés avec un recul de 7 à 66 mois (4 patients vivants avec un greffon rénal fonctionnel sans récurrence) [159], ne permettent pas de proposer une attitude univoque, qui doit prendre en compte les caractéristiques propres de chaque patient (autres localisations de la maladie de VHL, âge, acceptation de l'hémodialyse...). De même une étude multicentrique Européenne et Nord Américaine analysant les résultats d'une transplantation rénale pour 28 patients atteints de VHL avec 23 (82%) patients vivants sans récurrence et un suivi moyen de 51 mois, confirment les résultats encourageant de cette approche lorsqu'elle est nécessaire [56].

Sur le plan technique, Chrétien et al. [26] soulignent l'intérêt de l'utilisation de sonde d'échographie haute fréquence (10 Mhz) pour le repérage des tumeurs de petite taille profondes et non palpables.

En ce qui concerne les tumeurs de petite taille, < 2.5 cm [26] voire < 3 cm [176] certains proposent une surveillance simple en raison du faible risque métastatique pour les tumeurs de cette taille [134].

Par ailleurs, au sujet des kystes rénaux, plusieurs auteurs proposent en cas de chirurgie conservatrice pour cancer, de profiter de l'intervention pour réaliser une résection du dôme saillant des kystes et d'en inspecter le contenu et en cas de kyste atypique de pratiquer une kystectomie emportant une couche de parenchyme sain [26, 176].

Traitement des autres localisations

Le traitement des hémangioblastomes rétiniens comprend le laser et la cryothérapie, alors que pour les localisations du nevraxe, seules les lésions symptomatiques sont opérées [136]. En ce qui concerne les phéochromocytomes, le traitement est chirurgical avec maintenant possibilité d'abord laparoscopique pour les lésions de petite taille. Les tumeurs endocrines du pancréas nécessitent également une exérèse chirurgicale contrairement aux cystadénomes séreux [136]. De même les tumeurs du sac endolym-

phatique découvertes à un stade précoce peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical afin d'éviter une surdité [136].

6. INDICATION DU DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

Le dépistage génétique, permettant d'identifier les individus porteurs de l'anomalie génétique est actuellement possible dans la plupart des familles pour les sujets qui le souhaitent. Ceci permet de proposer aux sujets porteurs de l'anomalie, un dépistage clinique de la maladie et une surveillance appropriée, et de rassurer les individus non-porteurs qui ne nécessiteront aucune surveillance particulière. Le risque d'être atteint est de l'ordre de 95 % à 60 ans pour tout sujet ayant hérité de l'altération génétique [138]. Ce dépistage génétique est effectué individuellement par recherche directe de la mutation causale sur le gène délétère à partir de l'ADN constitutionnel. Cette technique permet d'identifier la mutation dans presque tous les cas. Dans les autres cas, une autre forme de dépistage génétique est possible (dépistage génétique indirect), en effectuant une étude familiale de liaison génétique. Cette méthode, qui étudie la transmission dans la famille de marqueurs chromosomiques liés au gène de prédisposition, nécessite cependant des fratries de grande taille, et que plusieurs sujets atteints soient vivants. L'existence de marqueurs génétiques microsatellites intra-géniques donnent une grande fiabilité à cette approche avec une probabilité souvent supérieure à 0.99 [136]. Le dépistage génétique nécessite une explication préalable détaillée pour le patient et la signature d'un consentement éclairé. Dans les rares cas où aucun dépistage génétique n'est réalisable dans la famille par les deux méthodes précédentes, la recherche de localisations de la maladie est effectuée chez tous les membres de la famille.

En ce qui concerne les enfants, la question se pose de savoir à quel âge on peut proposer aux parents de faire pratiquer un dépistage génétique. Ceci fait actuellement l'objet de réflexion au sein du groupe d'étude francophone de la maladie de VHL ("GEFVHL"). Il semble que cet âge minimum puisse être 5 ans, dans la mesure où les manifestations les plus précocement observées se situeraient à cet âge [138].

Enfin, une recherche de mutation constitutionnelle du gène VHL devrait également être proposée à tout patient porteur d'une tumeur évoquant une maladie de VHL même en l'absence d'antécédent familial

(Tableau 1) notamment en ce qui concerne le rein, devant un adénocarcinome à cellules claires bilatéral, ou multiple ou encore à début précoce avant 50 ans [138].

b) Cancer du rein commun familial à cellules claires

Différents cas de formes familiales de cancer du rein survenant en dehors de la maladie de VHL ou de tout autre syndrome héréditaire particulier ont été publiés. Ainsi 25 familles comprenant 105 patients ont été recensées dans la revue de Maher en 1991 [105].

1. PARTICULARITÉS CLINIQUES COMMUNES AUX FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCERS DU REIN

Ces tumeurs ont en commun l'âge de survenue précoce (45 ans en moyenne), la bilatéralité (Figure 4), la multifocalité et les récurrences fréquentes (apparition de nouvelles tumeurs après chirurgie partielle) [182].

2. ASPECTS GÉNÉTIQUES

Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante, dont la pénétrance est variable en fonction de l'âge [28, 54]. Cohen et al. [28] a décrit, en 1979, une famille porteuse d'une translocation constitutionnelle t(3;8) (p14.2;q24.1) au sein de laquelle, sur 3 générations, 10 sujets présentaient un cancer du rein. Par ailleurs 2 autres membres de cette famille ont présenté un carcinome papillaire de la thyroïde [72]. Le risque de développer un cancer du rein dans cette famille était de 87%

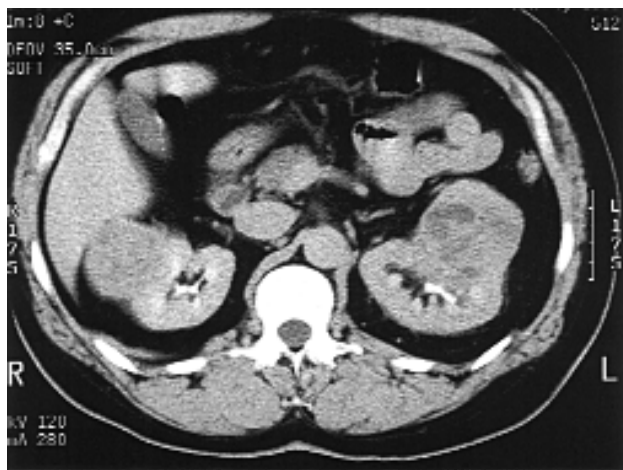


Figure 4 : Exemple de cancer du rein bilatéral devant faire évoquer une forme à composante héréditaire

à 59 ans. Différents auteurs ont supposé que le gène en cause dans cette famille, pouvait se situer aux points de cassure de la translocation, c'est à dire en 3p14 (gène FHIT:Fragile Histidine Triade) ou en 8q24 (oncogène myc) [51, 119], hypothèse non confirmée par Harris et al.[63] ni Gemmill et al. (50) pour FHIT et myc.

Par ailleurs, Gemmill et al. [51] aidentifié un gène en 8q24 qu'ils ont nommé TRC8 (pour Translocation in Renal Cancer from chromosome 8) dont une mutation a été observée dans un adénocarcinome à cellules claires et qui pourrait être un gène candidat pour cette famille prédisposant au cancer du rein et de la thyroïde. Cependant Gnarra et al. [55] ont montré que le gène VHL était muté dans l'ADN constitutionnel de sujets atteints dans cette famille, ce qui permet d'évoquer comme seconde hypothèse l'implication du gène VHL. De même dans une autre famille porteuse d'une translocation 2-3 (q35 ;q21) des altérations du gène VHL ont été incriminées [10].

Par ailleurs dans une famille porteuse d'une translocation constitutionnelle t(3;6) (p13;q25.1), un patient a présenté un adénocarcinome rénal à cellules claires dont les caractéristiques cliniques (multifocalité, bilatéralité) évoquent une forme à prédisposition génétique [90].

Enfin Woodward et al [179] ont étudié 9 familles présentant une forme familiale de cancer du rein, incluant 2 à 3 sujets atteints chez des patients du 1er degré et n'ont trouvé aucune mutation du gène VHL, ni du gène codant pour la culline (protéine d'interaction de la protéine pVHL). Il est donc tout à fait possible qu'il existe d'autres gènes de prédisposition différents de VHL et MET (impliqué dans les formes papillaires : *vide infra*) dans les formes héréditaires de cancer du rein commun.

3. TRAITEMENT

L'attitude thérapeutique vis à vis du cancer du rein commun pose les mêmes problèmes que pour la maladie de VHL (bilatéralité, multifocalité, récurrences).

4. PRÉDICTION

Toute forme familiale de cancer du rein à cellules claires nécessite une recherche de mutation du gène VHL. Une fois la maladie de VHL éliminée, le diagnostic peut être retenu de cancer du rein commun familial à cellules claires. Il est alors indiqué de pra-

tiquer un caryotype constitutionnel afin de rechercher une éventuelle anomalie (notamment une translocation) impliquant le chromosome 3p. Les inconnues sur le mode de transmission, le (ou les) gène(s) impliqué(s), et la rareté des anomalies observées en cytogénétique, conduisent à une surveillance clinique de tous les membres de la famille. Certains ont proposé de pratiquer dès l'âge de 30 ans une échographie rénale tous les 2 à 3 ans [96].

2. FORMES SPORADIQUES

a) *Susceptibilité individuelle*

La susceptibilité aux carcinogènes environnementaux a été étudiée dans de nombreux cancers au cours de ces dernières années. Au sujet des adénocarcinomes à cellules claires, les résultats préliminaires concernent les polymorphismes de plusieurs enzymes du métabolisme de détoxification des carcinogènes. Ainsi deux études suggèrent qu'un polymorphisme à l'origine d'une baisse de l'activité de NQO1 (NADPH-quinone oxydoreductase 1) était un facteur de risque de cancer du rein [97, 22, 149]. En ce qui concerne la glutathione S-Transferase (GST), Bruning et al. [20] ont montré que les patients exposés au trichloroéthylène (TRI) et porteurs du polymorphisme GSTT1 (+) avaient un risque plus élevé. Une étude récente chez des patients non exposés a au contraire observé que le génotype null GSTT1 était corrélé à un risque supérieur, suggérant aux auteurs que l'exposition à certains carcinogènes spécifiques pourrait modifier l'effet de certains enzymes sur la carcinogénèse [163]. Enfin dans une étude originale, Longuemaux et al. [97] ont étudié les polymorphismes de plusieurs enzymes évalués seuls ou en association. Ils ont ainsi observé un risque modéré (risque relatif :RR de 2) pour le génotype CYP1A1 (m) concernant une enzyme du cytochromeP450 (CYP). Les risques étaient plus élevés pour certaines associations de génotypes, notamment CYP1A1 (m) et GSTT1(+) ou NAT2(-) (NAT : N-Acetyltransférase) ou encore GSTP1(m) (RR : 2.3 à 2.5). Ces résultats soulignent les difficultés d'évaluation de l'effet de polymorphismes étudiés en unifactoriel mais également la nécessité d'analyser des effectifs suffisamment importants pour garder un pouvoir statistique réel.

b) *Histoire moléculaire ou altérations somatiques*

Les techniques récentes de biologie moléculaire appliquées aux adénocarcinomes à cellules claires

ont identifié le gène VHL dans les formes héréditaires mais également dans les formes sporadiques. Ainsi les altérations génétiques concernent le plus souvent le chromosome 3p, en particulier le gène VHL (3p25-26). Des LOH portant sur le chromosome 3p ont été observées dans 80 à 98% des cas [181].

Le gène VHL peut donc également être impliqué dans les cancers du rein non familiaux et son altération représenterait une étape précoce de la carcinogénèse rénale [181]. Ainsi, Gnarr et al. [55] ont observé une perte d'hétérozygotie au locus VHL dans 98% des cas sur une série de 98 tumeurs tous stades confondus. Les mécanismes d'inactivation du gène VHL, suppresseur de tumeur, comprennent soit une altération des deux copies du gène par mutation le plus souvent, soit par mutation pour un allèle et hyperméthylation pour l'autre [8, 65]. En revanche les mutations du gène VHL observées dans les formes sporadiques sont différentes des mutations germinales de la maladie de VHL : les mutations sont réparties de manière plus régulière sur les 3 exons du gène, ne touchent pratiquement jamais la région correspondant à la liaison avec l'élongine et intéressent plus souvent l'exon 2 que dans les formes héréditaires [13, 137]. Par ailleurs, deux études ont rapporté des mutations somatiques du gène VHL chez des patients porteurs de cancer du rein sporadique et fortement exposés au trichloroéthylène (TRI) [14, 21]. Brauch et al. [14] suggèrent que la mutation du nucléotide 450, jusqu'à maintenant jamais identifiée dans des cancers du rein, pourrait être spécifique de l'exposition au TRI.

Des LOH observées fréquemment en 3p13-14, 3p21 suggèrent le rôle d'autres gènes suppresseurs. Ainsi Foster et al. [44] ont rapporté une perte d'hétérozygotie sur au moins un locus de 3p dans 64% des cas, dont la moitié correspondait au locus 3p13-14 alors qu'il n'existait pas d'anomalie sur le locus 3p25-26. De même, Lubinski et al. [102] ont observé 87% de LOH pour l'intervalle 3p12-21.1. Par ailleurs le gène FHIT (Fragile Histidine Triade) candidat pour le locus 3p14 ne paraît pas en fait impliqué dans la carcinogénèse rénale [181]. En ce qui concerne le gène RPTPG (Receptor Protein Tyrosine Phosphatase g), également candidat pour le locus 3p14, potentiellement gène suppresseur, il est exprimé dans différents tissus notamment le rein foetal et dans différentes lignées cellulaires de cancers du rein [39]. Son locus

en 3p14 est en fait en dehors de la région le plus souvent altérée dans le cancer du rein, mais une altération de ce gène est possible bien qu'elle ne semble pas constituer un événement majeur de la carcinogénèse rénale. Par ailleurs, Lovell et al [100] ont identifié un locus nommé NRC-1 (pour Non papillary Renal cell Carcinoma-1) en 3p12 qui aurait une fonction de gène suppresseur (Figure 5).

En ce qui concerne les gènes candidats à étudier en 3p21, on peut citer MLH1, gène de réparation de l'ADN impliqué dans les cancers héréditaires du colon non-polyposiques et le gène APEH (Acylpeptide Hydrolase) dont l'activité serait réduite en cas de cancer du rein activant ainsi de potentiels facteurs de croissance [39]. Il apparaît ainsi que le chromosome 3p contient très probablement 2 autres gènes suppresseurs de tumeurs (différents de VHL) situés en 3p12-14 et 3p21 et qu'un de ces 3 gènes au moins est impliqué dans la majorité des adénocarcinomes à cellules claires à la phase initiale du processus multi-étape, constituant une étape déterminante (Figure 5).

Une surexpression de facteurs de croissance, TGF- α (Transforming Growth Factor - α), TGF- β 1 a été observée dans 60% des cas dans l'étude de Gomella et al.[57] et pourrait être incriminée à la phase précoce de la carcinogénèse rénale. A noter que la surexpression de TGF- α peut résulter d'une perte de fonction du gène VHL. De même une augmentation de l'expression de l'oncogène myc a été observée

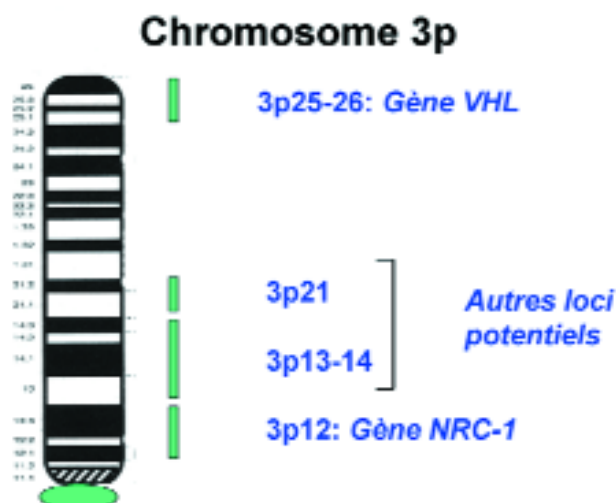


Figure 5 : Principaux loci impliqués dans la carcinogénèse des adénocarcinomes rénaux à cellules claires VHL : maladie de von Hippel Lindau ; NRC-1 : Non papillary Renal cell Carcinoma-1

jusque dans 75% des tumeurs étudiées [181].

Certaines altérations génétiques semblent intervenir plutôt à une phase tardive de la carcinogénèse. Ainsi plusieurs auteurs ont suggéré que des pertes d'allèles sur les chromosomes 17p, 14q, 8p, 9p, 11p, et 13q pouvaient être associées à la progression tumorale. Des LOH concernant le bras 17p ont été observées dans 0 à 48% des cas selon différentes séries [181]; elles étaient corrélées à un stade avancé, aux tumeurs de haut grade et à la présence de métastases ganglionnaires.

Contrairement à d'autres cancers, en ce qui concerne TP 53 (17p13), il semble qu'il n'ait pas un rôle prépondérant dans la carcinogénèse rénale. Différentes études n'ont observé une mutation de TP 53 que dans environ 10% des cas [162, 168, 184]. Kageyama et al. [78] n'ont observé aucune mutation sur 43 tumeurs. L'expression de la protéine p53 en immunohistochimie a été rapportée dans 2 à 40% des cas selon les études [62, 152, 153, 184]. Certains auteurs ont mis en évidence une corrélation entre l'expression de p53 et des facteurs de mauvais pronostic : grade élevé [62, 184], diminution de la survie spécifique [153, 139] ce qui n'a pas été confirmé par d'autres [66, 49]. Par ailleurs la proportion élevée de mutations ou d'expression de p53 dans les adénocarcinomes à forme sarcomatoïde rapportée par Oda et al. [118] et Hofmockel et al. [66] n'a pas été retrouvée par Kanamaru et al. [79].

Autres localisations : une perte du 14q et des LOH en 14q24.2-qter ont été rapportées dans respectivement 37% et 45% des cas [148, 180]. De même des pertes d'hétérozygotie en 8p12-21.1 et 9p21 ont été observées dans 33% des tumeurs étudiées par Schullerus et al.[148]. Concernant ce dernier locus, les gènes CDKN2B et CDKN2A (Cyclin-Dependant Kinase Inhibitor 2B et 2A) intervenant dans la régulation du cycle cellulaire, sont de potentiels gènes candidats [39].

Enfin d'autres loci pourraient également être impliqués dans la carcinogénèse rénale. C'est le cas notamment du locus 5q22 situé entre les gènes APC (Adenomatous Polyposis Coli) et MCC (Mutated in Colorectal Carcinoma) et de 5q31 [84, 181]. Par ailleurs l'oncogène C-erbB-1 est surexprimé dans 45 à 75% des cas [181]. De même des altérations de HER-2 ont été observées jusque dans 40% des tumeurs étudiées [184] alors que les oncogènes de la famille RAS ne paraissent pas impliqués.

b) Valeur pronostique des altérations génétiques

La valeur pronostique de la surexpression de p53 est discutée. En effet certains auteurs ont mis en évidence dans les formes sporadiques, une corrélation entre l'expression de p53 et des facteurs de mauvais pronostic : grade élevé [62, 184], diminution de la survie spécifique [139, 153] alors que d'autres études n'ont pas révélé de valeur pronostique [66, 49]. De même les LOH concernant 8p, 9p et 14q ont été corrélées à un grade élevé et à un stade avancé et pourraient avoir une valeur pronostique si les études à venir le confirment [148] (Tableau 4).

II. CARCINOME TUBULO-PAPILLAIRE

Les carcinomes tubulo-papillaires (CTP) sont des cancers dont plus de 75% de la tumeur est composée d'un contingent tubulo-papillaire et représentent 10% des formes sporadiques de cancers du rein [181] [72]. Elles sont généralement hypo-vascularisées, et ont un bas grade de malignité dans 80 à 100% des cas [127] ce qui leur confère un pronostic meilleur que les carcinomes à cellules claires [181]. Cependant il pourrait exister une hétérogénéité pro-

nostique corrélée à certaines altérations cytogénétiques (vide infra) [34, 89, 127]. Récemment, Delahunt et Eble [37], à partir de données anatomo-pathologiques ont proposé de subdiviser les CTP en 2 sous-groupes: le type 1 correspondant à la forme basophile et le type 2 à la forme éosinophile. La forme basophile serait deux fois plus fréquente que l'éosinophile. Pour Jiang et al., qui ont étudié les aspects cliniques de 25 CTP, les types 1 et 2 pourraient être des entités cliniques différentes avec des tumeurs de petite taille, de bas grade et de meilleur pronostic pour le type 1 que pour le type 2 [74].

1. FORMES FAMILIALES

a) Aspects cliniques

Les formes familiales de CTP sont rares et leur fréquence de survenue n'est pas connue. Comme pour les autres formes familiales de cancer du rein, l'âge de survenue est plus précoce que dans les formes sporadiques et la localisation volontiers multifocale et bilatérale [181]. Elles posent les mêmes problèmes thérapeutiques que les autres formes de cancers du rein familiaux en sachant que la taille des tumeurs (souvent moins de 3 cm) et leurs caractéristiques apparemment moins invasives rend la chirurgie partielle plus aisée et moins risquée.

Tableau 4 : Principales altérations génétiques et leur rôle potentiel dans l'histoire naturelle de différents types histologiques de cancers du rein

TYPE HISTOLOGIQUE	PHASE INITIALE	PHASE TARDIVE	AUTRES ALTÉRATIONS NON CORRÉLÉES À L'HISTOIRE NATURELLE
Adénocarcinome à cellules claires	Mutation gène VHL (3p25-26) LOH 3p12 (NRC1) 3p13-14 3p21 Surexpression TGF α , TGF β 1 Surexpression oncogène <i>myc</i>	LOH 14q 8p 9p 17p 11p 13q	Mutation gène TP53 Duplication 5q22-ter Surexpression oncogène <i>C-erbB1</i>
Carcinome tubulo-papillaire	+7, +17, -Y Mutation oncogène <i>met</i>	+20, -17p LOH 9p13	LOH 11p, 14q, 21q, 6p
Carcinome à cellules chromophobe			LOH 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 21q, LOH 3p, 17p Mutation gène TP53
Tumeurs de Wilms	Mutation gène WT1(11p13) LOH WT2 (11p15)	LOH 16q	LOH 7p, 1p

b) Aspects génétiques

1. ONCOGÈNE *MET*

Un locus de prédisposition a été identifié en 7q31-q34 et s'est révélé être le siège du proto-oncogène *c-MET* (7q31.1-q34) [143] pour lequel des mutations constitutionnelles ont été observées chez les sujets atteints dans 80% des familles étudiées [144]. Les CTP associés à *MET* sont de type 1 (basophile) ce qui suggère une corrélation phénotype/génotype [146]. Les mutations observées jusqu'à maintenant sont des mutations faux-sens n'intéressant que les exons 17, 18 ou 19 [72].

La protéine codée par *c-met* appartient à la superfamille des récepteurs membranaires de type tyrosine kinase. L'hépatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) est le ligand du récepteur *MET* [12]. La stimulation du récepteur *MET* dans différents types de cellules épithéliales notamment rénales, par le HGF/SF induit une augmentation de la prolifération cellulaire et de la motilité cellulaire, une invasion de la matrice extra-cellulaire et une polarisation et la formation de tubules [6]. Les mutations constitutionnelles observées dans les carcinomes tubulo-papillaires héréditaires touchent le domaine catalytique de *MET* et pourraient intervenir sur la phosphorylation de certaines molécules de tyrosine et ainsi entraîner une activité autocatalytique [72].

2. AUTRES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES

Dans certaines familles l'oncogène *MET* n'est pas impliqué, ce qui suggère au moins un autre gène de prédisposition. Le locus 1q21 pourrait ainsi être le siège d'un gène encore inconnu impliqué dans les familles où existent à la fois des carcinomes papillaires de la thyroïde et des carcinomes tubulo-papillaires rénaux [107].

c) Implications pratiques

Lorsqu'on peut rechercher et mettre en évidence une mutation de l'oncogène *met* dans la famille, le dépistage génétique peut être proposé aux apparentés afin de pratiquer un dépistage clinique pour les sujets porteurs. Dans le cas contraire, il faut envisager une surveillance clinique de tous les membres de la famille.

2. FORMES SPORADIQUES

a) Histoire moléculaire ou altérations somatiques

Les CTP résultent d'altérations génétiques différentes de celles impliquées dans les adénocarcinomes à cellules claires et notamment le chromosome 3p ne paraît pas impliqué.

La trisomie 7 et 17 et la perte du chromosome Y chez l'homme sont les altérations cytogénétiques les plus fréquemment observées. Des mutations de l'oncogène *MET* n'ont été observées dans les CTP sporadiques que dans 13% des cas suggérant l'implication plus fréquente d'autres gènes dans les formes sporadiques [145]. Lorsqu'il a un rôle oncogénique, *MET* semble intervenir plutôt à une phase précoce de la carcinogénèse et même dans les formes sporadiques, il est associé aux CTP basophiles.

Par ailleurs, une translocation somatique entre le chromosome 1 et le X, t(X;1)(p11.2;q21) a été rapportée dans certains CTP. Les gènes situés aux points de cassure notamment en Xp11.2 incluant TFE3 (un facteur de transcription) sont considérés comme gènes candidats. De plus des travaux ont montré que dans cette translocation, il existait une fusion entre TFE3 et un nouveau gène situé en 1q21.2 et nommé PRCC (pour Papillary Renal Cell Carcinoma) [155]. Les CTP associés à cette translocation sont de type éosinophiles (type 2).

D'autres anomalies ont été détectées avec pour certaines une valeur pronostique (Tableau 4):

- une trisomie 17 a été observée par Kovacs essentiellement dans les CTP de bas grade : 80% pour les grade I, 50% pour les grades II et dans aucun grade III [91],
- un gain du chromosome 20 et une perte du 17p ont également été rapportées et pourraient être corrélées aux formes de haut grade, sans que TP53 ne paraît impliqué [38],
- des LOH en 9p, 11q, 14q, 21q et 6p ne sont pas corrélées avec le stade évolutif [166] à l'exception de 9p13 où la perte d'allèle (22% des tumeurs) était corrélée à un mauvais pronostic indépendamment du stade et du grade dans une étude récente Schraml et al. [147].

III. CARCINOME A CELLULES CHROMOPHOBES

Des formes familiales de carcinome rénal à cellules chromophobes n'ont jusqu'à présent pas été décrites dans la littérature.

En ce qui concerne les formes sporadiques, les altérations génétiques identifiables sur des caryotypes de cellules tumorales concernent le plus souvent les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13 et 17. Ces altérations ont été confirmées par des études en hybridation génomique ou de LOH avec une perte de matériel en 1p, 2p, 6p, 13q, 21q dans 54 à 95% des cas [150] [22]. Selon Bugert et al. la mise en évidence de ces LOH sur des coupes histologiques permettrait le diagnostic différentiel avec l'oncocytome [22].

Des pertes d'hétérozygotie en 3p ont été observées dans 25% des cas [83] alors que des mutations du gène VHL semblent des événements rares [15, 83, 154]. Des mutations de TP53 ont été observées jusque dans 30% des cas. Par ailleurs des LOH ont été rapportées en 17p et pourraient concerner d'autres gènes que TP53 [181].

IV. CARCINOME DE BELLINI (CARCINOME DES TUBES COLLECTEURS)

Cette forme histologique représente 0,4 à 2,6% des carcinomes du rein [181]. Cette tumeur se développe essentiellement au niveau de la médullaire rénale et elle est considérée comme plus agressive que l'adénocarcinome à cellules claires. Les études génétiques sont exceptionnelles, probablement en raison de la rareté, de ces tumeurs et aucune altération spécifique n'a été décrite. Les monosomies 18 et 21, et la perte du chromosome Y sont les anomalies prédominantes [181]. Des LOH en 1q (60% des cas), 8p (48%), 6p (45%), 21q (40%) et 13q (50%) ont également été décrites. En revanche le chromosome 3p ne semble pas fréquemment impliqué. Concernant les oncogènes, *cerbB2* serait amplifié dans 50% des tumeurs étudiées [181].

V. ONCOCYTOME

1 FORMES FAMILIALES

Une seule étude s'est intéressée aux formes familiales d'oncocytomes [177]. Ainsi Weirich et al. ont

rapporté 5 familles dans lesquelles existaient 2 à 4 oncocytomes sur 1 à 3 générations avec un âge moyen au diagnostic de 55.8 ans, soit 15 patients atteints au total (9 hommes, 3 femmes) [177]. Différents éléments plaident pour une origine héréditaire à ces formes familiales : existence de 2 vrais jumeaux atteints à un âge précoce (38 ans) avec lésions multifocales, formes bilatérales et multiples, plusieurs cas de cette tumeur à l'incidence rare au sein d'une même famille. Aucune mutation du gène VHL ni de l'oncogène *met*, ou encore aucune anomalie cytogénétique constitutionnelle n'ont été observées dans les 4 familles étudiées. Selon Weirich et al., le nombre d'individus atteints dans ces 5 familles devrait leur permettre la localisation d'un gène de prédisposition spécifique de ce type histologique. [177]. Les altérations génétiques observées dans les formes sporadiques (vide infra) permettent de proposer des loci candidats pour ce type d'analyse.

2 FORMES SPORADIQUES

Différentes anomalies observées en cytogénétique ont été rapportées concernant notamment la perte du chromosome 1 et Y (18, 36). Des LOH ont été mises en évidence en 1p, Xq, 14q, 10q [151, 164, 167]. Par ailleurs ont également été publiés les cas de plusieurs oncocytomes associés à des translocations de l'ADN tumoral avec comme point de cassure la région 11q13 : t(9;11)(p23;q13) ; t(5;11)(q35;q13) suggérant l'existence à ce niveau d'un gène spécifique [47, 48, 114, 171, 175]. Enfin Teh et al. [165] ont décrit des oncocytomes bilatéraux et multiples chez un patient porteur d'une translocation constitutionnelle t(8;9)(q24.1;q34.3).

V. ANGIOMYOLIPOME

1 FORME FAMILIALE : SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Les angiomyolipomes (AML) peuvent se rencontrer dans le cadre d'une affection héréditaire : la sclérose tubéreuse de Bourneville (ST). Cette affection à transmission autosomique dominante, atteint avec une égale fréquence l'homme et la femme et a une incidence à la naissance de l'ordre de 1/10 000 [121]. Elle est caractérisée par l'existence d'hamartomes touchant différents organes. Les critères majeurs du diagnostic comprennent : des angiofibromes faciaux, des fibromes péri-ungueaux, des

hamartomes rétiens calcifiés, des calcifications intracrâniennes, et des angiomyolipomes. D'autres atteintes classiques de la maladie, comprenant des lésions cutanées, une épilepsie, un retard mental, un rhabdomyome cardiaque, des kystes rénaux, un astrocytome, sont considérées comme des critères secondaires [72]. Enfin une atteinte plus rare telle la lymphangiomatose pulmonaire est observée dans environ 4% des ST.

L'enquête familiale ne retrouve aucun antécédent chez les parents dans 60 à 70% des cas, ce qui est expliqué par la grande fréquence des mutations de novo [72]. En revanche l'individu qui en est porteur est susceptible de transmettre l'anomalie génétique (portée par ces cellules germinales) à sa descendance.

a) Aspects cliniques

50 à 60% des patients atteints de ST ont des AML, souvent multiples et bilatéraux [29, 170] (Figures 6 et 7). L'étude de Cook et al. portant sur 68 patients a montré 91% de formes multiples, 84% de formes bilatérales et une incidence croissante avec l'âge [29].

Par ailleurs le risque d'être atteint de cancer du rein (adénocarcinome à cellules claires) en cas de ST serait significativement augmentée [7, 71, 169] et peut être évaluée à environ 1 à 2% des cas [29, 72].

b) Aspects génétiques

Quatre loci ont été proposés pour la ST: TSC1 (9q34), TSC2 (16p13), TSC3(12q24), TSC4(11q22-23) [40, 41, 46, 156]. Plusieurs études ont confirmé les loci TSC1 [61, 73, 125] et TSC2 [125], ce qui n'est pas le cas pour TSC3. Une étude a confirmé une liaison à TSC4 [73] mais il semble que ce ne soit pas un locus majeur pour la ST. Il apparaît en fait que TSC1 et TSC2 sont le plus fréquemment impliqués, chacun dans environ 45 à 50% des cas [125, 141, 172].

1. GÈNES TSC1 ET TSC2

Les gènes TSC1 et TSC2 ont pu être clonés et identifiés et comprennent respectivement 23 exons et 42 exons [40]. Les mutations du gène TSC1 sont le plus souvent à l'origine d'une protéine tronquée [92]. Les mutations du gène TSC2 entraînent le plus souvent des délétions et plus rarement des mutations "faux-sens ou non-sens" [72]. Il existe parfois d'importantes délétions concernant TSC2 mais également le

gène voisin PKD1 impliqué dans la polykystose rénale autosomique dominante, ce qui entraîne alors une polykystose précoce [17]. Il semble par ailleurs que la majorité des patients porteurs d'une mutation de novo (sans antécédent familial) ont une mutation de TSC2 [76].

2. PROTÉINES pTSC1 ET pTSC2

La protéine pTSC1 ou « hamartine » contient 1164 acides aminés et n'a pas d'homologie avec d'autres protéines connues [72]. Il semble exister une interaction entre la protéine pTSC1 et la « tubérine » (pTSC2) in vivo suggérant leur implication communes dans certaines voies métaboliques cellulaires [173].

La protéine pTSC2 nommée « tubérine » est mieux connue, contient 1807 acides aminés (200 kd) [40] et est exprimée de manière ubiquitaire. La réintroduction de pTSC2 normale dans des cultures cellulaires de cancer du rein TSC2 -/- supprime la croissance tumorale in vitro confirmant le rôle suppresseur de tumeur [75]. L'activité de la protéine pTSC2 pourrait correspondre à une régulation négative des protéines Ras oncogéniques, ayant un rôle dans différents processus cellulaires incluant la transduction du signal cellulaire [40, 103]. En effet il existe une forte homologie de séquence du domaine C-terminal de pTSC2 et du domaine catalytique des protéines GAP3 (GTPase activating protein 3) qui régulent négativement les protéines de la famille Ras.

3. CORRÉLATIONS GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE

Il n'y a pas de corrélation génotype/phénotype clairement établie concernant cette affection [35], et les phénotypes TSC1 et TSC2 sont considérés comme équivalents, en dehors du fait que certaines délétions étendues de TSC2 peuvent atteindre également le gène PKD1 (responsable de la polykystose rénale) [76, 116]. Cependant dans l'étude de Jones et al. [76], le retard mental était plus fréquent chez les porteurs de mutation de TSC2, ce qui n'a pas été retrouvé par Niida [116]. Les deux gènes peuvent être associés à des cancers du rein [1, 9, 142].

c) Implications pratiques

Sur le plan rénal, l'évaluation initiale doit rechercher la présence d'AML et préciser leurs caractéristiques (taille, siège, nombre). Elle doit également rechercher un cancer du rein associé, dont le diagnostic peut être rendu difficile lorsqu'il co-existe des lésions kystiques.



Figure 6 : Echographie montrant de multiples nodules hyper-échogènes du rein droit (angiomyolipomes) chez une patiente atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

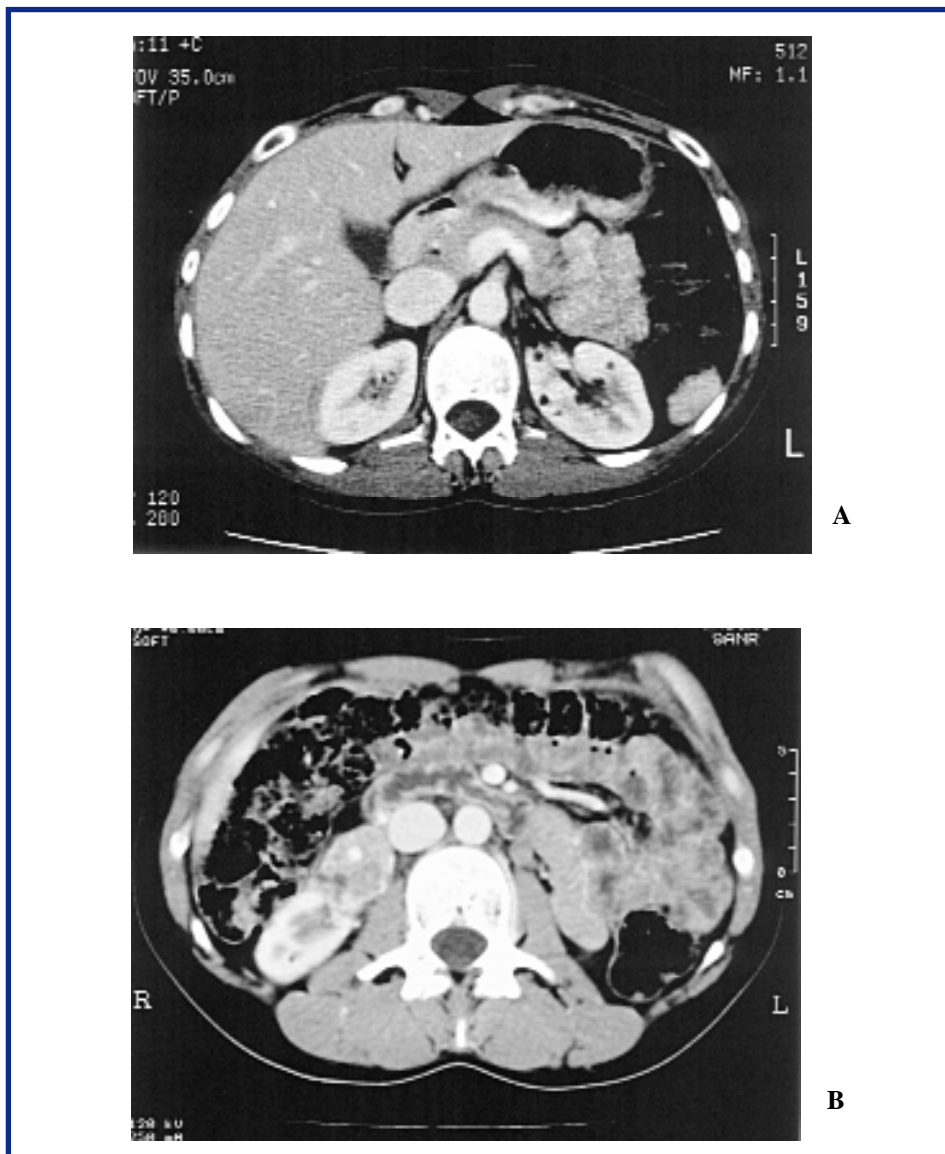


Figure 7 : A : Angiomyolipomes multiples du rein gauche ; B : volumineux angiomyolipome situé entre le bord interne du rein droit et la veine cave inférieure chez une même patiente atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

Il est également recommandé de rechercher d'autres atteintes potentielles de l'affection en pratiquant notamment une IRM cérébrale, un examen ophtalmologique et un examen cutané.

Le rythme du suivi n'est pas défini dans la littérature et il semble que la tendance actuelle soit de pratiquer un bilan clinique et paraclinique initial, puis de n'effectuer des explorations complémentaires qu'en cas de symptômes. En ce qui concerne les AML, les indications opératoires et les modalités de surveillance rejoignent celles des AML sporadiques et prennent en compte le caractère bilatéral et multiple des AML dans cette affection (Figure 8).

Enfin sur le plan génétique, les techniques de biologie moléculaire permettent la recherche de mutations de TSC1 et de TSC2 chez les apparentés dès lors qu'elle est identifiée chez le proposant.

2. FORMES SPORADIQUES

a) AML sporadiques et Sclérose Tubéreuse sporadique

Des AML sporadiques peuvent être associés à une ST sporadique car dans 60 à 70% des cas l'enquête familiale ne retrouve aucun antécédent évocateur chez les parents. Plusieurs études ont montré que les altérations génétiques (mutations constitutionnelles ou LOH) de TSC2 étaient plus fréquentes que celles de TSC1 dans les ST sporadiques [24, 77]. Selon les auteurs ceci pourrait résulter d'un biais de sélection des patients et une possible sévérité supérieure des lésions associées à TSC2 [24, 77]. Cependant la raison n'est pas définitivement établie et on ne sait pas actuellement si TSC2 est plus susceptible d'être muté que TSC1 dans les cas sporadiques. Par ailleurs il est intéressant de noter dans l'étude de Jones et al. [77] que le retard mental était plus fréquemment associé aux cas sporadiques porteurs d'une mutation pour TSC2 que pour TSC1.

Sur le plan pratique l'existence d'AML multiples et bilatéraux doit faire évoquer le diagnostic de ST et faire rechercher les autres localisations de la maladie.

Par ailleurs, des AML sporadiques sont observés chez 50% des patients (le plus souvent des femmes) porteurs de lymphangiome pulmonaire [157]. Pour ces cas présentant ces 2 atteintes sans autre signe évocateur de ST, la controverse persiste de savoir s'il s'agit de formes mineures de ST ou non

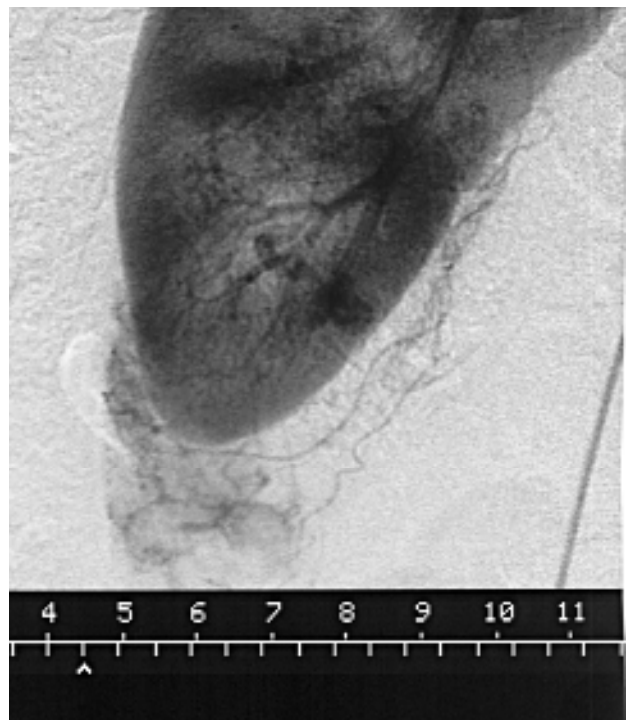


Figure 8 : Volumineux angiomyolipome (artériographie) du pôle inférieur du rein droit chez une patiente atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Cet angiomyolipome a été embolisé du fait d'une complication hémorragique et opéré 3 mois plus tard du fait de la non regression de son volume malgré l'embolisation.

[25]. Plusieurs études ont observé dans le cadre de cette pathologie des altérations somatiques de TSC2 sur les AML alors que TSC1 n'était pas impliqué [25, 157].

b) AML sporadiques communs

Les AML sporadiques sont de loin les plus fréquents et affectent le plus souvent la femme jeune. Des délétions concernant le locus 5q33-34 ont été décrites [81]. Le gène TSC2 pourrait également être impliqué chez des patients porteurs d'AML sporadiques non atteints de Sclérose Tubéreuse [64].

VI. NEPHROBLASTOME (TUMEUR DE WILMS)

C'est la tumeur uro-génitale de l'enfant de moins de 15 ans la plus fréquente (80%), avec une incidence annuelle de 1 pour 10 000 enfants de moins de 16 ans. Les formes familiales ne représentent que 1 à 2.4% des cas [33]. Cette tumeur de l'enfant, d'origi-

ne embryonnaire est associée dans 10 à 15% des cas à diverses malformations [45], soit isolées: aniridie, héli-hypertrophie corporelle, malformations urogénitales (cryptorchidie), soit dans le cadre de syndromes caractérisés, familiaux ou non : syndrome W.A.G.R., syndrome de Beckwith-Wiedmann (S.B.W.), syndrome de Denys-Drash, ou encore syndrome de Perlman [85] [33] (Tableau 5).

1. CARCINOGENÈSE DES TUMEURS DE WILMS

L'existence de tumeurs de Wilms (TW) dans le cadre de syndromes malformatifs caractérisés, a suscité des recherches d'altérations génétiques sur le caryotype constitutionnel. Ceci a permis d'identifier une délétion de la bande 11p13 chez des enfants porteurs du syndrome W.A.G.R (Tableau 5) [133]. De plus des LOH en 11p ont été observées dans un tiers des TW sporadiques, suggérant l'existence d'un gène

suppresseur à ce niveau [87]. L'étude de la région délétée en 11p13 a conduit au clonage du gène WT1 en 1990 [11, 23, 52].

• Gène et protéine WT1 (11p13)

Des altérations génétiques somatiques concernant le gène WT1 ont été observées dans 5 à 10% des TW sporadiques [33, 178]. En ce qui concerne les mutations, Varanasi et al.[174] n'ont observé une mutation de WT1 que dans 6 tumeurs sur 98 TW sporadiques. Des mutations de WT1 ont été particulièrement étudiées et observées chez les enfants porteurs de TW associées à des syndromes malformatifs de type W.A.G.R ou syndrome de Denys-Drash.

La protéine codée par le gène WT1 réprime la transcription de certains gènes qui régulent la croissance et la différenciation du rein et de l'appareil urogénital du fœtus [32, 85]. En effet la partie C-terminale

Tableau 5 : Syndromes malformatifs potentiellement associés aux tumeurs de Wilms

Syndrome	Référence*	Mode de transmission	Gène	Caractéristiques cliniques
Syndrome W.A.G.R	OMIM 194072	Autosomique dominant	WT1 (11p13)	Tumeur de Wilms Aniridie Anomalie Génito-urinaire Retard mental
Syndrome de Denys-Drash,	OMIM 194080	Autosomique dominant	WT1 (11p13)	Pseudohermaphrodisme Néphropathie
Syndrome de Beckwith-Wiedmann (B.W.S.)	OMIM 130650	Autosomique dominant	WT2 (11p15)	<i>Diagnostic : si 3 critères majeurs ou si 2 critères majeurs et un mineur</i> CRITÈRES MAJEURS : Gigantisme, macroglossie, omphalocèle CRITÈRES MINEURS : Viscéromégalie, héli-hypertrophie
Syndrome de Perlman	OMIM 267000	Autosomique Recessif ?	WT2 ?	Gigantisme fœtal Hamartomes rénaux Néphroblastomatose

(*) Les caractéristiques cliniques et génétiques détaillées de ces syndromes (mode de transmission, gènes impliqués, mutations décrites) peuvent être consultées dans la base de données O.M.I.M. (On line Mendelian Inheritance in Men) éditée par V.A. McKusick, avec le numéro de référence correspondant indiqué dans le texte (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>).

de la protéine contient une structure spécifique avec 4 motifs « en doigt de zinc » permettant une fixation à l'ADN avant d'activer la transcription. Les gènes cibles seraient EGR1 (Early Growth Response), IGF II (Insuline-like Growth Factor II) et PDGF A (Platelet-derived Growth Factor) [33]. Par ailleurs il a été récemment montré que la protéine WT1 formait un complexe avec un produit de p53 dont le rôle reste inconnu.

• *Gène WT2 (11p15)*

De la même manière que pour WT1, l'étude de patients porteurs d'une TW dans le cadre d'un syndrome malformatif (syndrome BWS), et l'existence de LOH en 11p15 chez certains patients [132] [88], ont conduit à identifier un second locus impliqué, dans la carcinogénèse des TW et dans la prédisposition au syndrome BWS : WT2 (11p15). Le gène WT2 n'est pas encore cloné mais il existe plusieurs gènes candidats : IGFII (Insuline-like Growth Factor II), H19 et p57kip2 [33].

• *Altérations sur le chromosome 16q*

Environ 20% des TW présentent des LOH en 16q [30, 111], ce qui a conduit à en étudier la valeur pronostique. En effet une étude préliminaire du NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) portant sur plus de 200 TW a montré que les tumeurs porteuses d'une perte d'allèle en 16q avaient une survie sans progression à 2 ans inférieure, indépendamment du stade et des paramètres histologiques [60]. Ceci suggère l'implication de 16q à la phase de progression tumorale. L'étude NWTSG-V qui est en cours a entre autres objectifs, d'en confirmer la valeur pronostique.

• *Altérations sur le chromosome 1p*

Des LOH en 1p ont été observées dans environ 10% des TW [60, 33]. Dans l'étude de Grundy et al. [60] ces altérations étaient associées à un mauvais pronostic, mais sans valeur statistiquement significative. Ainsi, comme pour le chromosome 16q, les résultats de l'étude NWTSG-V permettront de savoir si on peut attribuer une valeur pronostique à ces LOH.

• *Altérations sur le chromosome 7p*

Des anomalies cytogénétiques des tumeurs et des anomalies du caryotype constitutionnel (délétions, translocations) de patients porteurs de TW ont été observées sur le chromosome 7p [33]. Par ailleurs 15% des TW présentaient des pertes d'hétérozygotie

en 7p dans l'étude du NWTSG [59], suggérant l'existence d'un gène suppresseur sur ce bras chromosomique.

• *Altérations sur le chromosome 17p et gène TP53*

Le gène TP53 ne semble pas jouer un rôle majeur dans les TW [178], la fréquence des mutations étant de l'ordre de 10% des cas. La valeur pronostique de telles mutations reste discutée. En effet bien que dans l'étude de Bardeesy et al. une corrélation existait entre mutations somatiques de TP53 et une forme anaplasique de TW, donc de moins bon pronostic [5], une autre étude a observé de telles mutations dans des formes habituelles sur le plan histologique [109]. Cependant dans cette étude les mutations de TP53 étaient observées dans les tumeurs de stade avancé suggérant un rôle potentiel de TP53 dans le progression tumorale.

e) Chromosomes impliqués dans les formes familiales de TW

Vide infra

2. SYNDROMES HÉRÉDITAIRES MALFORMATIFS ET TUMEURS DE WILMS

Les enfants porteurs de certaines malformations (aniridie, héli-hypertrophie corporelle, malformations uro-génitales : cryptorchidie), ou de syndromes malformatifs caractérisés (Tableau 5) ont un risque plus élevé de TW. Ainsi le risque de TW en cas d'**aniridie sporadique** est de l'ordre de 30 à 50%, du fait d'une mutation constitutionnelle du gène WT1 [33].

Le gène WT1 est également à l'origine du **syndrome W.A.G.R** (Tableau 5). Il a été montré que certaines délétions à l'origine de ce syndrome intéressent en fait plusieurs gènes comprenant le gène de l'aniridie *PAX6* et le gène WT1. La perte d'un allèle du gène *PAX6* est responsable de l'aniridie alors que la perte d'un allèle de WT1 peut donner les anomalies urogénitales et constituer la première étape de la carcinogénèse des TW associée à ce syndrome [33]. Dans ce syndrome, des mutations de WT1 ont été observées sur les exons 7 et 8 [3].

Le gène WT1 est impliqué également dans le **syndrome de Denys-Drash** (Tableau 5). Bien que WT1 soit un gène suppresseur de tumeur, il pourrait exister dans ce cas un effet « dominant négatif » par l'altération d'une seule copie du gène et non des deux [33]. En effet il a été montré que des patients atteints de cette affection ne présentaient une altération de

WT1 que sur un seul allèle [123]. La recherche de mutations chez des enfants prédisposés aux tumeurs de Wilms a été particulièrement étudiée dans le syndrome de Denys-Drash : les plus fréquentes affectent l'exon 8 (domaine en doigt de zinc II) et l'exon 9 (domaine en doigt de zinc III) [4, 19, 31, 123].

En ce qui concerne le **syndrome BWS** (Tableau 5), le risque de TW est de l'ordre de 10%, bien que certains aspects phénotypiques tels l'hémi-hypertrophie ou la néphromégalie soient associés à un risque plus élevé [33]. Ce syndrome est associé au locus 11p15 et donc à WT2. La question reste posée actuellement de savoir si le syndrome BWS résulte d'une anomalie d'un gène spécifique en 11p15 différent mais voisin de WT2, ou si WT2 est à l'origine à la fois du syndrome malformatif et des TW associées [33]. Ce problème pourra être résolu lorsque WT2 sera cloné et que les recherches de mutations seront possibles.

3. FORMES FAMILIALES

Les formes familiales de TW sont exceptionnelles : 1 à 2.4% des cas [33].

a) Aspects génétiques

Différentes caractéristiques épidémiologiques font penser que la prédisposition génétique aux TW est plus complexe que pour les autres cancers. En effet malgré l'existence d'environ 5 à 10% de formes bilatérales sur l'ensemble des TW (une caractéristique évoquant en général des formes héréditaires), il est observé uniquement 1 à 2.4% des formes familiales de TW [33]. La maladie a une transmission autosomique dominante, à pénétrance et expressivité variables [110].

Des études de liaison portant sur de grandes familles informatives, ont exclu les loci 11p13(WT1) et 11p15(WT2) comme siège potentiel de gènes de prédisposition aux TW familiales [58, 67]. Cependant une prédisposition liée à WT1 dans des formes familiales de TW a été rapportée dans quelques familles [129] [80, 126] et semble donc rarement en cause dans les formes familiales.

De même une prédisposition aux TW associées au syndrome BWS (et donc à WT2) semble rarement à l'origine de formes familiales [130]. Par ailleurs, le chromosome 16q, susceptible de porter un locus candidat, a été exclu dans l'étude de Huff et al. [68].

En revanche, deux loci de prédisposition aux TW familiales ont été identifiés en 17q12-21 (FTW1)

[128, 129] et 19q13.3-13.4 [112] [70]. Rahman et al. [130] ont évalué entre 15 et 26% la pénétrance en cas de prédisposition liée à FTW1. Cette pénétrance pourrait être plus élevée lorsque l'anomalie est héritée de la mère, mais ceci demande confirmation [130].

Il existe cependant des familles pour lesquelles aucun locus de prédisposition connu ne paraît impliqué suggérant l'existence d'autres gènes à découvrir [69, 131], pouvant concerner les chromosomes 4q, 9p, 20p et 3q selon les résultats d'études en hybridation génomique comparative [2].

b) Aspects cliniques

Comme pour les formes héréditaires de cancers du rein de l'adulte, les formes familiales de TW présentent les caractéristiques des tumeurs à prédisposition génétique par leur survenue plus précoce (âge moyen : 35 mois), [16] et leur bilatéralité (16 à 20% des cas contre 3 à 7% dans les formes sporadiques) [85, 140] [16].

Cependant les TW familiales liées à FTW1 et FTW2 pourraient avoir quelques particularités cliniques. Ainsi FTW1 semble prédisposer à des TW à début tardif (âge moyen 5 ans) et de stade plus avancé que les formes familiales non liées à ce locus ou encore que les formes sporadiques [128, 129]. Par ailleurs, aucune malformation spécifique ne semble associée à FTW1 [130]. Concernant FTW2, Hussong et al. ont rapporté des TW familiales liées à ce locus et possédant une différenciation neurale ce qui n'avait pas encore été décrit pour des TW [70].

4. IMPLICATIONS PRATIQUES

La recherche d'une lésion controlatérale et de malformations associées doit être systématique. L'interrogatoire des parents doit préciser les antécédents familiaux de TW ou de malformations.

Sur le plan thérapeutique, le comité de chirurgiens du NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) préconise, en cas de tumeur bilatérale, un traitement conservateur se résumant à des biopsies chirurgicales (ou percutanées) bilatérales, suivies d'une chimiothérapie [42]. Une réintervention 6 mois plus tard peut s'accompagner d'une chirurgie partielle, avec chimiothérapie et radiothérapie associées si l'exérèse complète de la lésion est impossible.

a) TW et syndromes malformatifs

En cas de malformation associée, on doit pratiquer

un caryotype chez l'enfant atteint et chez les apparentés exposés à la prédisposition. Les enfants porteurs de celle-ci doivent alors être régulièrement surveillés par échographie trimestrielle jusqu'à l'âge de 6 ans au moins ou jusqu'à la puberté [140, 178]. En cas de malformation associée à WT1 (aniridie, syndrome WAGR, syndrome de Denys-Drash), une recherche de mutation constitutionnelle de ce gène doit être proposée [178]. Si la mutation est identifiée dans la famille, elle devrait permettre de ne pratiquer la surveillance clinique qu'aux sujets porteurs de la mutation.

b) *TW familiales*

Le conseil génétique se pose rarement en pratique courante du fait de la rareté des formes familiales. Le risque de transmission du gène délétère à un enfant est d'environ 30% si un parent est atteint ou s'il est porteur sain d'une altération génétique (110). La pratique d'un caryotype est proposée chez tous les enfants atteints et leurs parents du 1er degré, ainsi qu'aux sujets porteurs de malformations le cas échéant.

Le dépistage clinique et échographique est à réaliser chez tous les sujets à risque (parents du 1er degré et porteurs de malformations). En cas de malformation associée à WT1 (ce qui semble exceptionnel dans les formes familiales) une recherche de mutations constitutionnelles du gène WT1 est justifiée. Les progrès de la génétique dans les années à venir devraient permettre par l'identification des gènes en cause, la recherche des mutations délétères et d'identifier ainsi les individus à risque nécessitant un suivi particulier.

REFERENCES

- AL-SALEEM T, WESSNER LL, SCHEITHAUER BW, PATTERSON K, ROACH ES, DREYER SJ, FUJIKAWA K, BJORNSSON J, BERNSTEIN J, HENSKE EP. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998;83(10):2208-16.
- ALTURA RA, VALENTINE M, LI H, BOYETT JM, SHEARER P, GRUNDY P, SHAPIRO DN, LOOK AT. Identification of novel regions of deletion in familial Wilms' tumor by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1996;56(16):3837-41.
- BAIRD PN, GROVES N, HABER DA, HOUSMAN DE, COWELL JK. Identification of mutations in the WT1 gene in tumours from patients with the WAGR syndrome. *Oncogene* 1992;7(11):2141-9.
- BAIRD PN, SANTOS A, GROVES N, JADRESIC L, COWELL JK. Constitutional mutations in the WT1 gene in patients with Denys-Drash syndrome. *Hum Mol Genet* 1992;1(5):301-5.
- BARDEESY N, FALKOFF D, PETRUZZI MJ, NOWAK N, ZABEL B, ADAM M, AGUIAR MC, GRUNDY P, SHOWS T, PELLETIER J. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 1994;7(1):91-7.
- BARDELLI A, PUGLIESE L, COMOGLIO PM. "Invasive-growth" signaling by the Met/HGF receptor: the hereditary renal carcinoma connection. *Biochim Biophys Acta* 1997;1333(3):M41-51.
- BERNSTEIN J, EVAN AP, GARDNER KD, JR. Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia. *Am J Pathol* 1987;129(1):92-101.
- BIRD AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986;321(6067):209-13.
- BJORNSSON J, SHORT MP, KWIATKOWSKI DJ, HENSKE EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 1996;149(4):1201-8.
- BODMER D, ELEVELD MJ, LIGTENBERG MJ, WETERMAN MA, JANSSEN BA, SMEETS DF, DE WIT PE, VAN DEN BERG A, VAN DEN BERG E, KOOLEN MI, GEURTS VAN KESSEL A. An alternative route for multistep tumorigenesis in a novel case of hereditary renal cell cancer and a t(2;3)(q35;q21) chromosome translocation. *Am J Hum Genet* 1998;62(6):1475-83.
- BONETTA L, KUEHN SE, HUANG A, LAW DJ, KALKIN LM, KOI M, REEVE AE, BROWNSTEIN BH, YEGER H, WILLIAMS BR, ET AL. Wilms tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. *Science* 1990;250(4983):994-7.
- BOTTARO DP, RUBIN JS, FALETTO DL, CHAN AM, KMIECIK TE, VANDE WOUDE GF, AARONSON SA. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991;251(4995):802-4.
- BRAUCH H, KISHIDA T, GLAVAC D, CHEN F, PAUSCH F, HOFLE H, LATIF F, LERMAN MI, ZBAR B, NEUMANN HP. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 1995;95(5):551-6.
- BRAUCH H, WEIRICH G, HORNAUER MA, STORKEL S, WOHL T, BRUNING T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):854-61.
- BRAUCH H, WEIRICH G, BRIEGER J, GLAVAC D, RODL H, EICHINGER M, FEURER M, WEIDT E, PURANAKANITSTHA C, NEUHAUS C, POMER S, BRENNER W, SCHIRMACHER P, STORKEL S, ROTTER M, MASERA A, GUGELER N, DECKER HJ. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: asso-

- ciation with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. *Cancer Res* 2000;60(7):1942-8.
16. BRESLOW NE, OLSON J, MOKSNESS J, BECKWITH JB, GRUNDY P. Familial Wilms' tumor: a descriptive study. *Med Pediatr Oncol* 1996;27(5):398-403.
 17. BROOK-CARTER PT, PERAL B, WARD CJ, THOMPSON P, HUGHES J, MAHESHWAR MM, NELLIST M, GAMBLE V, HARRIS PC, SAMPSON JR. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease—a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8(4):328-32.
 18. BROWN JA, TAKAHASHI S, ALCARAZ A, BORELL TJ, ANDERL KL, QIAN J, PERSONS DL, BOSTWICK DG, LIEBER MM, JENKINS RB. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1 [see comments]. *J Urol* 1996;156(1):31-5.
 19. BRUENING W, BARDEESY N, SILVERMAN BL, COHN RA, MACHIN GA, ARONSON AJ, HOUSMAN D, PELLETIER J. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. *Nat Genet* 1992;1(2):144-8.
 20. BRUNING T, LAMMERT M, KEMPKES M, THIER R, GOLKA K, BOLT HM. Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethene. *Arch Toxicol* 1997;71(9):596-9.
 21. BRUNING T, WEIRICH G, HORNAUER MA, HOFLEH H, BRAUCH H. Renal cell carcinomas in trichloroethene (TRI) exposed persons are associated with somatic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene. *Arch Toxicol* 1997;71(5):332-5.
 22. BUGERT P, GAUL C, WEBER K, HERBERS J, AKHTAR M, LJUNGBERG B, KOVACS G. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Invest* 1997;76(2):203-8.
 23. CALL KM, GLASER T, ITO CY, BUCKLER AJ, PELLETIER J, HABER DA, ROSE EA, KRAL A, YEGER H, LEWIS WH, ET AL. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990;60(3):509-20.
 24. CARBONARA C, LONGA L, GROSSO E, MAZZUCCO G, BORRONE C, GARRE ML, BRISIGOTTI M, FILIPPI G, SCABAR A, GIANNOTTI A, FALZONI P, MONGA G, GARINI G, GABRIELLI M, RIEGLER P, DANESINO C, RUGGIERI M, MAGRO G, MIGONE N. Apparent preferential loss of heterozygosity at TSC2 over TSC1 chromosomal region in tuberous sclerosis hamartomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15(1):18-25.
 25. CARSILLO T, ASTRINIDIS A, HENSKE EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(11):6085-90.
 26. CHRETIEN Y, CHAUVEAU D, RICHARD S, DROZ D, CORREAS JM, MEJEAN A, DUFOUR B, GRUNFELD JP. [Treatment of von Hippel-Lindau disease with renal involvement]. *Prog Urol* 1997;7(6):939-47.
 27. CHRISTENSON PJ, CRAIG JP, BIBRO MC, O'CONNELL KJ. Cysts containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1982;128(4):798-800.
 28. COHEN AJ, LI FP, BERG S, MARCHETTO DJ, TSAI S, JACOBS SC, BROWN RS. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979;301(11):592-5.
 29. COOK JA, OLIVER K, MUELLER RF, SAMPSON J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;33(6):480-4.
 30. COPPES MJ, BONETTA L, HUANG A, HOBAN P, CHILTON-MACNEILL S, CAMPBELL CE, WEKSBERG R, YEGER H, REEVE AE, WILLIAMS BR. Loss of heterozygosity mapping in Wilms tumor indicates the involvement of three distinct regions and a limited role for nondisjunction or mitotic recombination. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5(4):326-34.
 31. COPPES MJ, LIEFERS GJ, HIGUCHI M, ZINN AB, BALFE JW, WILLIAMS BR. Inherited WT1 mutation in Denys-Drash syndrome. *Cancer Res* 1992;52(21):6125-8.
 32. COPPES MJ, HABER DA, GRUNDY PE. Genetic events in the development of Wilms' tumor. *N Engl J Med* 1994;331(9):586-90.
 33. COPPES MJ, PRITCHARD-JONES K. Principles of Wilms' tumor biology. *Urol Clin North Am* 2000;27(3):423-33.
 34. COULANGE C, RAMBEAUD JJ. Cancer du rein de l'adulte. *Anatomie pathologique. Prog Urol* 1997;7(5):775-93.
 35. CRINO PB, HENSKE EP. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999;53(7):1384-90.
 36. CROTTY TB, LAWRENCE KM, MOERTEL CA, BARTHELT DH, JR., BATTS KP, DEWALD GW, FARROW GM, JENKINS RB. Cytogenetic analysis of six renal oncocytomas and a chromophobe cell renal carcinoma. Evidence that -Y, -1 may be a characteristic anomaly in renal oncocytomas [see comments]. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;61(1):61-6.
 37. DELAHUNT B, EBLE JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10(6):537-44.
 38. DIJKHUIZEN T, VAN DEN BERG E, VAN DEN BERG A, STORKEL S, DE JONG B, SEITZ G, HENN W. Chromosomal findings and p53-mutation analysis in chromophilic renal-cell carcinomas. *Int J Cancer* 1996;68(1):47-50.
 39. ERLANDSSON R. Molecular genetics of renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;104(1):1-18.
 40. EUROPEAN CONSORTIUM ON TUBEROUS SCLEROSIS. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. *Cell* 1993; 75 (7):1305-15.

41. FAHSOLD R, ROTT HD, LORENZ P. A third gene locus for tuberous sclerosis is closely linked to the phenylalanine hydroxylase gene locus. *Hum Genet* 1991;88(1):85-90.
42. FARHAT W, MCLORIE G, CAPOLICCHIO G. Wilms' tumor. Surgical considerations and controversies [In Process Citation]. *Urol Clin North Am* 2000;27(3):455-62, viii.
43. FETNER CD, BARILLA DE, SCOTT T, BALLARD J, PETERS P. Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis. *J Urol* 1977;117(4):534-6.
44. FOSTER K, CROSSEY PA, CAIRNS P, HETHERINGTON JW, RICHARDS FM, JONES MH, BENTLEY E, AFFARA NA, FERGUSON-SMITH MA, MAHER ER. Molecular genetic investigation of sporadic renal cell carcinoma: analysis of allele loss on chromosomes 3p, 5q, 11p, 17 and 22. *Br J Cancer* 1994;69(2):230-4.
45. FOURNIER G, VALERI A, CUSSENOT O. [Familial forms of cancer of the urogenital tract: clinical and genetic features]. *Prog Urol* 1996;6(3):343-55.
46. FRYER AE, CHALMERS A, CONNOR JM, FRASER I, POVEY S, YATES AD, YATES JR, OSBORNE JP. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987;1(8534):659-61.
47. FUZESI L, GUNAWAN B, BRAUN S, BOECKMANN W. Renal oncocytoma with a translocation t(9;11)(p23;q13). *J Urol* 1994;152(2 Pt 1):471-2.
48. FUZESI L, GUNAWAN B, BRAUN S, BERGMANN F, BRAUERS A, EFFERT P, MITTERMAYER C. Cytogenetic analysis of 11 renal oncocytomas: further evidence of structural rearrangements of 11q13 as a characteristic chromosomal anomaly [published erratum appears in *Cancer Genet Cytogenet* 1999 Jan 1;108(1):90]. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;107(1):1-6.
49. GELB AB, SUDILOVSKY D, WU CD, WEISS LM, MEDEIROS LJ. Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80(9):1768-75.
50. GEMMILL RM, COYLE-MORRIS J, WARE-URIBE L, PEARSON N, HECHT F, BROWN RS, LI FP, DRABKIN HA. A 1.5-megabase restriction map surrounding MYC does not include the translocation breakpoint in familial renal cell carcinoma. *Genomics* 1989;4(1):28-35.
51. GEMMILL RM, WEST JD, BOLDOG F, TANAKA N, ROBINSON LJ, SMITH DI, LI F, DRABKIN HA. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(16):9572-7.
52. GESSLER M, POUSTKA A, CAVENEE W, NEVE RL, ORKIN SH, BRUNS GA. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 1990;343(6260):774-8.
53. GIANCOTTI FG, MAINIERO F. Integrin-mediated adhesion and signaling in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198(1):47-64.
54. GLOVER TW, COYLE-MORRIS JF, LI FP, BROWN RS, BERGER CS, GEMMILL RM, HECHT F. Translocation t(3;8)(p14.2;q24.1) in renal cell carcinoma affects expression of the common fragile site at 3p14(FRA3B) in lymphocytes. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;31(1):69-73.
55. GNARRA JR, TORY K, WENG Y, SCHMIDT L, WEI MH, LI H, LATIF F, LIU S, CHEN F, DUH FM, ET AL. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85-90.
56. GOLDFARB DA. Nephron-sparing surgery and renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243(6):563-7.
57. GOMELLA LG, SARGENT ER, WADE TP, ANGLARD P, LINEHAN WM, KASID A. Expression of transforming growth factor alpha in normal human adult kidney and enhanced expression of transforming growth factors alpha and beta 1 in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1989;49(24 Pt 1):6972-5.
58. GRUNDY P, KOUFOS A, MORGAN K, LI FP, MEADOWS AT, CAVENEE WK. Familial predisposition to Wilms' tumour does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 1988;336(6197):374-6.
59. GRUNDY P. Molecular basis of Wilms' tumor. *Cancer Treat Res* 1997;92:101-23.
60. GRUNDY PE, TELZEROW PE, BRESLOW N, MOKNESS J, HUFF V, PATERSON MC. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994;54(9):2331-3.
61. HAINES JL, SHORT MP, KWIATKOWSKI DJ, JEWELL A, ANDERMANN E, BEJJANI B, YANG CH, GUSELLA JF, AMOS JA. Localization of one gene for tuberous sclerosis within 9q32-9q34, and further evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1991;49(4):764-72.
62. HAITEL A, WIENER HG, BLASCHITZ U, MARBERGER M, SUSANI M. Biologic behavior of and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. *Cancer* 1999;85 (7): 1593-8.
63. HARRIS P, MORTON CC, GUGLIELMI P, LI F, KELLY K, LATT SA. Mapping by chromosome sorting of several gene probes, including c-myc, to the derivative chromosomes of a 3;8 translocation associated with familial renal cancer. *Cytometry* 1986;7(6):589-94.
64. HENSKE EP, NEUMANN HP, SCHEITHAUER BW, HERBST EW, SHORT MP, KWIATKOWSKI DJ. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13 (4):295-8.
65. HERMAN JG, LATIF F, WENG Y, LERMAN MI, ZBAR B, LIU S, SAMID D, DUAN DS, GNARRA JR, LINEHAN WM, ET AL. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl*

Acad Sci U S A 1994;91(21):9700-4.

66. HOFMOCKEL G, WITTMANN A, DAMMRICH J, BAS-SUKAS ID. Expression of p53 and bcl-2 in primary locally confined renal cell carcinomas: no evidence for prognostic significance. *Anticancer Res* 1996;16(6B):3807-11.
67. HUFF V, COMPTON DA, CHAO LY, STRONG LC, GEISER CF, SAUNDERS GF. Lack of linkage of familial Wilms' tumour to chromosomal band 11p13. *Nature* 1988;336(6197):377-8.
68. HUFF V, REEVE AE, LEPPERT M, STRONG LC, DOUGLASS EC, GEISER CF, LI FP, MEADOWS A, CALLEN DF, LENOIR G, ET AL. Nonlinkage of 16q markers to familial predisposition to Wilms' tumor. *Cancer Res* 1992;52(21):6117-20.
69. HUFF V, AMOS CI, DOUGLASS EC, FISHER R, GEISER CF, KRILL CE, LI FP, STRONG LC, MCDONALD JM. Evidence for genetic heterogeneity in familial Wilms' tumor. *Cancer Res* 1997;57(10):1859-62.
70. HUSSONG JW, PERKINS SL, HUFF V, MCDONALD JM, PYSHER TJ, BECKWITH JB, COFFIN CM. Familial Wilms' Tumor with Neural Elements: Characterization by Histology, Immunohistochemistry, and Genetic Analysis. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3(6):561-567.
71. IBRAHIM RE, WEINBERG DS, WEIDNER N. Atypical cysts and carcinomas of the kidneys in the phacomatoses. A quantitative DNA study using static and flow cytometry. *Cancer* 1989;63(1):148-57.
72. ILIOPOULOS O, ENG C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. *Semin Oncol* 2000;27(2):138-49.
73. JANSSEN LA, SANDKUYL LA, MERKENS EC, MAATKIEVIT JA, SAMPSON JR, FLEURY P, HENNEKAM RC, GROSVELD GC, LINDHOUT D, HALLEY DJ. Genetic heterogeneity in tuberous sclerosis. *Genomics* 1990;8(2):237-42.
74. JIANG F, RICHTER J, SCHRAML P, BUBENDORF L, GASSER T, SAUTER G, MIHATSCH MJ, MOCH H. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 1998;153(5):1467-73.
75. JIN F, WIENECKE R, XIAO GH, MAIZE JC, JR., DECLUE JE, YEUNG RS. Suppression of tumorigenicity by the wild-type tuberous sclerosis 2 (Tsc2) gene and its C-terminal region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(17):9154-9.
76. JONES AC, DANIELLS CE, SNELL RG, TACHATAKI M, IDZIASZCZYK SA, KRAWCZAK M, SAMPSON JR, CHEADLE JP. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997;6(12):2155-61.
77. JONES AC, SHYAMSUNDAR MM, THOMAS MW, MAYNARD J, IDZIASZCZYK S, TOMKINS S, SAMPSON JR, CHEADLE JP. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64(5):1305-15.
78. KAGEYAMA Y, YAMAMURA Y, OSHIMA H, IKAWA Y. The 72nd codon change of p53 in primary renal cell carcinoma was confirmed as a polymorphism among Japanese. *Eur Urol* 1997;31(1):81-5.
79. KANAMARU H, SASAKI M, MIWA Y, AKINO H, OKADA K. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *BJU Int* 1999;83(3):222-6.
80. KAPLINSKY C, GHAHREMANI M, FRISHBERG Y, RECHAVI G, PELLETIER J. Familial Wilms' tumor associated with a WTI zinc finger mutation. *Genomics* 1996;38(3):451-3.
81. KATTAR MM, GRIGNON DJ, EBLE JN, HURLEY PM, LEWIS PE, SAKR WE, CHER ML. Chromosomal analysis of renal angiomyolipoma by comparative genomic hybridization: evidence for clonal origin. *Hum Pathol* 1999;30(3):295-9.
82. KEELER LLD, KLAUBER GT. Von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma in a 16-year-old boy. *J Urol* 1992;147(6):1588-91.
83. KENCK C, WILHELM M, BUGERT P, STAEHLER G, KOVACS G. Mutation of the VHL gene is associated exclusively with the development of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol* 1996;179(2):157-61.
84. KENCK C, BUGERT P, WILHELM M, KOVACS G. Duplication of an approximately 1.5 Mb DNA segment at chromosome 5q22 indicates the locus of a new tumour gene in nonpapillary renal cell carcinomas. *Oncogene* 1997;14(9):1093-8.
85. KOO HP, HENSLE TW. Molecular biology of Wilms' tumor. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):323-31.
86. KOOCHEKPOUR S, JEFFERS M, WANG PH, GONG C, TAYLOR GA, ROESSLER LM, STEARMAN R, VASSELLI JR, STETLER-STEVENSON WG, KAELIN WG, JR., LINEHAN WM, KLAUSNER RD, GNARRA JR, VANDE WOUDE GF. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol* 1999;19(9):5902-12.
87. KOUFOS A, HANSEN MF, LAMPKIN BC, WORKMAN ML, COPELAND NG, JENKINS NA, CAVENEE WK. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumour. *Nature* 1984;309(5964):170-2.
88. KOUFOS A, GRUNDY P, MORGAN K, ALECK KA, HADRO T, LAMPKIN BC, KALBAKJI A, CAVENEE WK. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989;44(5):711-9.
89. KOVACS G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am J Pathol* 1989;134(1): 27- 34.
90. KOVACS G, BRUSA P, DE RIESE W. Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal-cell carcinomas. *Int J Cancer* 1989;43(3):422-7.

91. KOVACS G, FUZESI L, EMANUAL A, KUNG HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3(4):249-55.
92. KWIATKOWSKA J, JOZWIAK S, HALL F, HENSKE EP, HAINES JL, MCNAMARA P, BRAISER J, WIGOWSKA-SOWINSKA J, KASPRZYK-OBARA J, SHORT MP, KWIATKOWSKI DJ. Comprehensive mutational analysis of the TSC1 gene: observations on frequency of mutation, associated features, and nonpenetrance. *Ann Hum Genet* 1998;62(Pt 4):277-85.
93. LAMIELL JM, SALAZAR FG, HSIA YE. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(1):1-29.
94. LATIF F, TORY K, GNARRA J, YAO M, DUH FM, ORCUTT ML, STACKHOUSE T, KUZMIN I, MODI W, GEIL L, ET AL. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene [see comments]. *Science* 1993;260(5112):1317-20.
95. LEVINE E, WEIGEL JW, COLLINS DL. Diagnosis and management of asymptomatic renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau syndrome. *Urology* 1983;21(2):146-50.
96. LEVINSON AK, JOHNSON DE, STRONG LC, PATHAK S, HUFF V, SAUNDERS GF. Familial renal cell carcinoma: hereditary or coincidental? [see comments]. *J Urol* 1990;144(4):849-51.
97. LONGUEMAUX S, DELOMENIE C, GALLOU C, MEJEAN A, VINCENT-VIRY M, BOUVIER R, DROZ D, KRISHNAMOORTHY R, GALTEAU MM, JUNIEN C, BEROUD C, DUPRET JM. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999;59(12):2903-8.
98. LOS M, JANSEN GH, KAELIN WG, LIPS CJ, BLIJHAM GH, VOEST EE. Expression pattern of the von Hippel-Lindau protein in human tissues. *Lab Invest* 1996; 75(2): 231-8.
99. LOUGHLIN KR, GITTES RF. Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* 1986;136(4):789-91.
100. LOVELL M, LOTT ST, WONG P, EL-NAGGAR A, TUCKER S, KILLARY AM. The genetic locus NRC-1 within chromosome 3p12 mediates tumor suppression in renal cell carcinoma independently of histological type, tumor microenvironment, and VHL mutation. *Cancer Res* 1999;59(9):2182-9.
101. LUBENSKY IA, GNARRA JR, BERTHEAU P, WALTHER MM, LINEHAN WM, ZHUANG Z. Allelic deletions of the VHL gene detected in multiple microscopic clear cell renal lesions in von Hippel-Lindau disease patients. *Am J Pathol* 1996;149(6):2089-94.
102. LUBINSKI J, HADACZEK P, PODOLSKI J, TOLOCZKO A, SIKORSKI A, MCCUE P, DRUCK T, HUEBNER K. Common regions of deletion in chromosome regions 3p12 and 3p14.2 in primary clear cell renal carcinomas. *Cancer Res* 1994;54(14):3710-3.
103. LUTTRELL LM, DAAKA Y, LEFKOWITZ RJ. Regulation of tyrosine kinase cascades by G-protein-coupled receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11(2):177-83.
104. MADDOCK IR, MORAN A, MAHER ER, TEARE MD, NORMAN A, PAYNE SJ, WHITEHOUSE R, DODD C, LAVIN M, HARTLEY N, SUPER M, EVANS DG. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33(2):120-7.
105. MAHER ER, YATES JR. Familial renal cell carcinoma: clinical and molecular genetic aspects [editorial]. *Br J Cancer* 1991;63(2):176-9.
106. MAHER ER, KAELIN WG, JR. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(6):381-91.
107. MALCHOFF CD, SARFARAZI M, TENDLER B, FOROUHAR F, WHALEN G, JOSHI V, ARNOLD A, MALCHOFF DM. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1758-64.
108. MALEK RS, OMESS PJ, BENSON RC, JR., ZINCKE H. Renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Med* 1987;82(2):236-8.
109. MALKIN D, SEXSMITH E, YEGER H, WILLIAMS BR, COPPES MJ. Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms' tumor. *Cancer Res* 1994;54(8):2077-9.
110. MATSUNAGA E. Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 1981;57(3):231-46.
111. MAW MA, GRUNDY PE, MILLOW LJ, ECCLES MR, DUNN RS, SMITH PJ, FEINBERG AP, LAW DJ, PATERSON MC, TELZEROW PE, ET AL. A third Wilms' tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res* 1992;52(11):3094-8.
112. MCDONALD JM, DOUGLASS EC, FISHER R, GEISER CF, KRILL CE, STRONG LC, VIRSHUP D, HUFF V. Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res* 1998;58(7):1387-90.
113. NELSON JB, OYASU R, DALTON DP. The clinical and pathological manifestations of renal tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1994;152(6 Pt 2):2221-6.
114. NEUHAUS C, DIJKHUIZEN T, VAN DEN BERG E, STORKEL S, STOCKLE M, MENSCH B, HUBER C, DECKER HJ. Involvement of the chromosomal region 11q13 in renal oncocytoma: case report and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94(2):95-8.
115. NEUMANN HP, BERGER DP, SIGMUND G, BLUM U, SCHMIDT D, PARMER RJ, VOLK B, KIRSTE G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease [see comments] [published erratum appears in *N Engl J Med* 1994 Dec 1;331(22):1535]. *N Engl J Med* 1993;329(21):1531-8.
116. NIIDA Y, LAWRENCE-SMITH N, BANWELL A, HAMMER E, LEWIS J, BEAUCHAMP RL, SIMS K, RAMESH V, OZELIUS L. Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1999;14(5):412-22.
117. NOVICK AC, STREEM SB. Long-term followup after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1992;147(6):1488-90.
118. ODA H, NAKATSURU Y, ISHIKAWA T. Mutations of the

- p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995;55(3):658-62.
119. OHTA M, INOUE H, COTTICELLI MG, KASTURY K, BAFFA R, PALAZZO J, SIPRASHVILI Z, MORI M, MCCUE P, DRUCK T, ET AL. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 1996;84(4):587-97.
 120. OKUDA H, HIRAI S, TAKAKI Y, KAMADA M, BABA M, SAKAI N, KISHIDA T, KANEKO S, YAO M, OHNO S, SHUIN T. Direct interaction of the beta-domain of VHL tumor suppressor protein with the regulatory domain of atypical PKC isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263(2):491-7.
 121. OSBORNE JP, FRYER A, WEBB D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125-7.
 122. PEARSON JC, WEISS J, TANAGHO EA. A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1980;124(6):910-2.
 123. PELLETIER J, BRUENING W, KASHTAN CE, MAUER SM, MANIVEL JC, STRIEGEL JE, HOUGHTON DC, JUNIEN C, HABIB R, FOUSER L, ET AL. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67(2):437-47.
 124. POSTON CD, JAFFE GS, LUBENSKY IA, SOLOMON D, ZBAR B, LINEHAN WM, WALTHER MM. Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J Urol* 1995;153(1):22-6.
 125. POVEY S, BURLEY MW, ATTWOOD J, BENHAM F, HUNT D, JEREMIAH SJ, FRANKLIN D, GILLET G, MALAS S, ROBSON EB, ET AL. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994;58(Pt 2):107-27.
 126. PRITCHARD-JONES K, RAHMAN N, GERRARD M, VARIEND D, KING-UNDERWOOD L. Familial Wilms tumour resulting from WT1 mutation: intronic polymorphism causing artefactual constitutional homozygosity [letter]. *J Med Genet* 2000;37(5):377-9.
 127. PUNGA-MAOLE ML, HUBERT J, GRIGNON Y, FLOQUET J, MANGIN P. [Tubulo-papillary tumors of the kidney. Clinical, histologic and cytogenetic aspects. 15 new cases]. *Prog Urol* 1994;4(6):977-86.
 128. RAHMAN N, ARBOUR L, TONIN P, RENSHAW J, PELLETIER J, BARUCHEL S, PRITCHARD-JONES K, STRATTON MR, NAROD SA. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12- q21. *Nat Genet* 1996;13(4):461-3.
 129. RAHMAN N, ABIDI F, FORD D, ARBOUR L, RAPLEY E, TONIN P, BARTON D, BATCUP G, BERRY J, COTTER F, DAVISON V, GERRARD M, GRAY E, GRUNDY R, HANAFY M, KING D, LEWIS I, RIDOLFI LUETHY A, MADLENSKY L, MANN J, O'MEARA A, OAKHILL T, SKOLNICK M, STRONG L, STRATTON MR, ET AL. Confirmation of FWT1 as a Wilms' tumour susceptibility gene and phenotypic characteristics of Wilms' tumour attributable to FWT1. *Hum Genet* 1998;103(5):547-56.
 130. RAHMAN N, ARBOUR L, HOULSTON R, BONAITE-PELLIE C, ABIDI F, TRANCHEMONTAGNE J, FORD D, NAROD S, PRITCHARD-JONES K, FOULKES WD, SCHWARTZ C, STRATTON MR. Penetrance of mutations in the familial Wilms tumor gene FWT1. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(8):650-2.
 131. RAPLEY EA, BARFOOT R, BONAITE-PELLIE C, CHOMPRET A, FOULKES W, PERUSINGHE N, REEVE A, ROYER-POKORA B, SCHUMACHER V, SHELLING A, SKEEN J, DE TOURREIL S, WEIRICH A, PRITCHARD-JONES K, STRATTON MR, RAHMAN N. Evidence for susceptibility genes to familial Wilms tumour in addition to WT1, FWT1 and FWT2. *Br J Cancer* 2000;83(2):177-83.
 132. REEVE AE, SIH SA, RAIZIS AM, FEINBERG AP. Loss of allelic heterozygosity at a second locus on chromosome 11 in sporadic Wilms' tumor cells. *Mol Cell Biol* 1989;9(4):1799-803.
 133. RICCARDI VM, SUJANSKY E, SMITH AC, FRANCKE U. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978;61(4):604-10.
 134. RICHARD S, BEROUD C, JOLY D, CHRETIEN Y, BENOIT G. [Von Hippel-Lindau disease and renal cancer: 10 years of genetic progress. GEFVHL (French-Speaking Study Group on von Hippel-Lindau disease)]. *Prog Urol* 1998;8(3):330-9.
 135. RICHARD S, CAMPELLO C, TAILLANDIER L, PARKER F, RESCHE F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998;243(6):547-53.
 136. RICHARD S, GIRAUD S, BEROUD C, CARON J, PENFORNIS F, BAUDIN E, NICCOLI-SIRE P, MURAT A, SCHLUMBERGER M, PLOUIN PF, CONTE-DEVOLX B. [Von Hippel-Lindau disease: recent genetic progress and patient management. Francophone Study Group of von Hippel-Lindau Disease (GEFVH)]. *Ann Endocrinol* 1998;59(6):452-8.
 137. RICHARD S. [VHL, angiogenesis and renal carcinoma: the puzzle is complete (editorial; comment)]. *Ann Pathol* 2000;20(2):107-9.
 138. RICHARD S, DAVID P, MARSOT-DUPUCH K, GIRAUD S, BEROUD C, RESCHE F. Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev* 2000;23(1):1-22; discussion 23-4.
 139. RIOUX-LECLERCQ N, TURLIN B, BANSARD J, PATARD J, MANUNTA A, MOULINOX JP, GUILLE F, RAMEE MP, LOBEL B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55(4):501-5.
 140. RUCCIONE KS. Wilms' tumor: a paradigm, a parallel, and a puzzle. *Semin Oncol Nurs* 1992;8(4):241-51.
 141. SAMPSON JR, JANSSEN LA, SANDKUIJL LA. Linkage investigation of three putative tuberous sclerosis determining loci on chromosomes 9q, 11q, and 12q. The Tuberous Sclerosis Collaborative Group. *J Med Genet* 1992; 29(12): 861-6.

142. SAMPSON JR, PATEL A, MEE AD. Multifocal renal cell carcinoma in sibs from a chromosome 9 linked (TSC1) tuberous sclerosis family. *J Med Genet* 1995;32(11):848-50.
143. SCHMIDT L, DUH FM, CHEN F, KISHIDA T, GLENN G, CHOYKE P, SCHERER SW, ZHUANG Z, LUBENSKY I, DEAN M, ALLIKMETS R, CHIDAMBARAM A, BERGERHEIM UR, FELTIS JT, CASADEVALL C, ZAMARRON A, BERNUES M, RICHARD S, LIPS CJ, WALTHER MM, TSUI LC, GEIL L, ORCUTT ML, STACKHOUSE T, ZBAR B, ET AL. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;16(1):68-73.
144. SCHMIDT L, JUNKER K, WEIRICH G, GLENN G, CHOYKE P, LUBENSKY I, ZHUANG Z, JEFFERS M, VANDE WOUDE G, NEUMANN H, WALTHER M, LINEHAN WM, ZBAR B. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res* 1998;58(8):1719-22.
145. SCHMIDT L, JUNKER K, NAKAIGAWA N, KINJERSKI T, WEIRICH G, MILLER M, LUBENSKY I, NEUMANN HP, BRAUCH H, DECKER J, VOCKE C, BROWN JA, JENKINS R, RICHARD S, BERGERHEIM U, GERARD B, DEAN M, LINEHAN WM, ZBAR B. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18(14):2343-50.
146. SCHMIDT L, LUBENSKY I, LINEHAN WM, ZBAR B. Hereditary papillary renal carcinoma: pathology and pathogenesis. *Contrib Nephrol* 1999;128:11-27.
147. SCHRAML P, MULLER D, BEDNAR R, GASSER T, SAUTER G, MIHATSCH MJ, MOCH H. Allelic loss at the D9S171 locus on chromosome 9p13 is associated with progression of papillary renal cell carcinoma. *J Pathol* 2000;190(4):457-61.
148. SCHULLERUS D, HERBERS J, CHUDEK J, KANAMARU H, KOVACS G. Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p, and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol* 1997;183(2):151-5.
149. SCHULZ WA, KRUMMECK A, ROSINGER I, EICKELMANN P, NEUHAUS C, EBERT T, SCHMITZ-DRAGER BJ, SIES H. Increased frequency of a null-allele for NAD(P)H: quinone oxidoreductase in patients with urological malignancies. *Pharmacogenetics* 1997;7(3):235-9.
150. SCHWERDTLE RF, STORKEL S, NEUHAUS C, BRAUCH H, WEIDT E, BRENNER W, HOHENFELLNER R, HUBER C, DECKER HJ. Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma [retracted by Schwerdtle RF, Neuhaus C, Weidt E, Huber C, Brenner W, Hohenfellner R, Winterpacht A, Zabel B, Decker HJ, Storkel S, Brauch H. In: *Cancer Res* 1999 Apr 25;59(8):2021]. *Cancer Res* 1996;56(13):2927-30.
151. SCHWERDTLE RF, WINTERPACHT A, STORKEL S, BRENNER W, HOHENFELLNER R, ZABEL B, HUBER C, DECKER HJ. Loss of heterozygosity studies and deletion mapping identify two putative chromosome 14q tumor suppressor loci in renal oncocytomas [retracted by Schwerdtle RF, Nauhaus C, Weidt E, Huber C, Brenner W, Hohenfellner R, Winterpacht A, Zabel B, Decker HJ, Storkel S, Brauch H. In: *Cancer Res* 1999 Apr 15;59(8):2021]. *Cancer Res* 1997;57(22):5009-12.
152. SEJIMA T, MIYAGAWA I. Expression of bcl-2, p53 oncoprotein, and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;35(3):242-8.
153. SHIINA H, IGAWA M, URAKAMI S, SHIRAKAWA H, ISHIBE T, KAWANISHI M. Clinical significance of immunohistochemically detectable p53 protein in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997;31(1):73-80.
154. SHUIN T, KONDO K, TORIGOE S, KISHIDA T, KUBOTA Y, HOSAKA M, NAGASHIMA Y, KITAMURA H, LATIF F, ZBAR B, ET AL. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2852-5.
155. SIDHAR SK, CLARK J, GILL S, HAMOUDI R, CREW AJ, GWILLIAM R, ROSS M, LINEHAN WM, BIRD-SALL S, SHIPLEY J, COOPER CS. The t(X;1) (p11.2; q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. *Hum Mol Genet* 1996;5(9):1333-8.
156. SMITH M, SMALLEY S, CANTOR R, PANDOLFO M, GOMEZ MI, BAUMANN R, FLODMAN P, YOSHIYAMA K, NAKAMURA Y, JULIER C, ET AL. Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11q14-11q23 [see comments]. *Genomics* 1990;6(1):105-14.
157. SMOLAREK TA, WESSNER LL, MCCORMACK FX, MYLET JC, MENON AG, HENSKE EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):810-5.
158. STEBBINS CE, KAELIN WG, JR., PAVLETICH NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999;284(5413):455-61.
159. STEINBACH F, NOVICK AC, SHOSKES D. Renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Urology* 1994;44(5):760-3.
160. STEINBACH F, NOVICK AC, ZINCKE H, MILLER DP, WILLIAMS RD, LUND G, SKINNER DG, ESRIG D, RICHIE JP, DEKERNION JB, ET AL. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *J Urol* 1995;153(6):1812-6.
161. STOLLE C, GLENN G, ZBAR B, HUMPHREY JS, CHOYKE P, WALTHER M, PACK S, HURLEY K, ANDREY C, KLAUSNER R, LINEHAN WM. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12(6):417-23.
162. SUZUKI Y, TAMURA G. Mutations of the p53 gene in carcinomas of the urinary system. *Acta Pathol Jpn* 1993;43(12):745-50.
163. SWEENEY C, FARROW DC, SCHWARTZ SM, EATON DL, CHECKOWAY H, VAUGHAN TL. Glutathione S-

- transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(4):449-54.
164. TALLINI G, LADANYI M, ROSAI J, JHANWAR SC. Analysis of nuclear and mitochondrial DNA alterations in thyroid and renal oncocytic tumors. *Cytogenet Cell Genet* 1994;66(4):253-9.
 165. TEH BT, BLENNOW E, GIRAUD S, SAHLEN S, HII SI, BROOKWELL R, BRAUCH H, NORDENSKJOLD M, LARSSON C, NICOL D. Bilateral multiple renal oncocytomas and cysts associated with a constitutional translocation (8;9)(q24.1;q34.3) and a rare constitutional VHL missense substitution. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21(3):260-4.
 166. THRASH-BINGHAM CA, SALAZAR H, FREED JJ, GREENBERG RE, TARTOF KD. Genomic alterations and instabilities in renal cell carcinomas and their relationship to tumor pathology. *Cancer Res* 1995;55(24):6189-95.
 167. THRASH-BINGHAM CA, SALAZAR H, GREENBERG RE, TARTOF KD. Loss of heterozygosity studies indicate that chromosome arm 1p harbors a tumor suppressor gene for renal oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;16(1):64-7.
 168. TORIGOE S, SHUIN T, KUBOTA Y, HORIKOSHI T, DANENBERG K, DANENBERG PV. p53 gene mutation in primary human renal cell carcinoma. *Oncol Res* 1992;4(11-12):467-72.
 169. TORRES VE, KING BF, HOLLEY KE, BLUTE ML, GOMEZ MR. The kidney in the tuberous sclerosis complex. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23:43-70.
 170. VAN BAAL JG, FLEURY P, BRUMMELKAMP WH. Tuberous sclerosis and the relation with renal angiomyolipoma. A genetic study on the clinical aspects. *Clin Genet* 1989;35(3):167-73.
 171. VAN DEN BERG E, DIJKHUIZEN T, STORKEL S, DE LA RIVIERE GB, DAM A, MENSINK HJ, OOSTERHUIS JW, DE JONG B. Chromosomal changes in renal oncocytomas. Evidence that t(5;11)(q35;q13) may characterize a second subgroup of oncocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;79(2):164-8.
 172. VAN SLEGTENHORST M, DE HOOGT R, HERMANS C, NELLIST M, JANSSEN B, VERHOEF S, LINDHOUT D, VAN DEN OUWELAND A, HALLEY D, YOUNG J, BURLEY M, JEREMIAH S, WOODWARD K, NAHMIA S, FOX M, EKONG R, OSBORNE J, WOLFE J, POVEY S, SNELL RG, CHEADLE JP, JONES AC, TACHATAKI M, RAVINE D, KWIATKOWSKI DJ, ET AL. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277(5327):805-8.
 173. VAN SLEGTENHORST M, NELLIST M, NAGELKERKEN B, CHEADLE J, SNELL R, VAN DEN OUWELAND A, REUSER A, SAMPSON J, HALLEY D, VAN DER SLUIJS P. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet* 1998;7(6):1053-7.
 174. VARANASI R, BARDEESY N, GHAREMANI M, PETRUZZI MJ, NOWAK N, ADAM MA, GRUNDY P, SHOWS TB, PELLETIER J. Fine structure analysis of the WT1 gene in sporadic Wilms tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(9):3554-8.
 175. WALTER TA, PENNINGTON RD, DECKER HJ, SANDBERG AA. Translocation t(9;11)(p23;q12): a primary chromosomal change in renal oncocytoma. *J Urol* 1989;142(1):117-9.
 176. WALTHER MM, CHOYKE PL, WEISS G, MANOLATOS C, LONG J, REITER R, ALEXANDER RB, LINEHAN WM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):913-6.
 177. WEIRICH G, GLENN G, JUNKER K, MERINO M, STORKEL S, LUBENSKY I, CHOYKE P, PACK S, AMIN M, WALTHER MM, LINEHAN WM, ZBAR B. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998;160(2):335-40.
 178. WIENER JS, COPPES MJ, RITCHEY ML. Current concepts in the biology and management of Wilms tumor. *J Urol* 1998;159(4):1316-25.
 179. WOODWARD ER, CLIFFORD SC, ASTUTI D, AFFARANA 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(5):348-53.
 180. WU SQ, HAFEZ GR, XING W, NEWTON M, CHEN XR, MESSING E. The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;77(6):1154-60.
 181. ZAMBRANO NR, LUBENSKY IA, MERINO MJ, LINEHAN WM, WALTHER MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. *J Urol* 1999;162(4):1246-58.
 182. ZBAR B, GLENN G, LUBENSKY I, CHOYKE P, WALTHER MM, MAGNUSSON G, BERGERHEIM US, PETERSSON S, AMIN M, HURLEY K. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families [see comments]. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):907-12.
 183. ZBAR B, KISHIDA T, CHEN F, SCHMIDT L, MAHER ER, RICHARDS FM, CROSSEY PA, WEBSTER AR, AFFARANA NA, FERGUSON-SMITH MA, BRAUCH H, GLAVAC D, NEUMANN HP, TISHERMAN S, MULVHILL JJ, GROSS DJ, SHUIN T, WHALEY J, SEIZINGER B, KLEY N, OLSCHWANG S, BOISSON C, RICHARD S, LIPS CH, LERMAN M, ET AL. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 1996;8(4):348-57.
 184. ZHANG XH, TAKENAKA I, SATO C, SAKAMOTO H. p53 and HER-2 alterations in renal cell carcinoma. *Urology* 1997;50(4):636-42.