

Ailesel böbrek tümörlerinde tedavi yaklaşımları

Dr. Utku Lokman, Dr. Özgür Uğurlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Kidney cancer accounts for approximately 3% of all adult malignancies, and life-long incidence is 1/72, thus it is not a rare entity. Kidney cancer occurs in both sporadic and hereditary forms. Conservative estimates have suggested that 3-5% of renal cancer patients have inherited forms of disease. Research of these syndromes and, especially in last decade, discovery of the genes responsible for heritable forms of kidney cancer and their association with similar sporadically occurring tumors has helped to shed light on the molecular pathways of tumorigenesis and the potential for targeted molecular therapy. In clear cell renal cell carcinoma, sunitinib, sorafenib and temsirolimus, molecules that target Von Hippel Lindau gene pathway, are pioneer drugs of this aim. Advances in these treatment modalities, will let us new aspects in treatment of both sporadic and hereditary kidney cancer. Surgical interventions for each syndrome are also mentioned in this review.

ÖZET

Böbrek kanserinin, tüm erişkin kanserlerinin %3'ünü oluşturduğu ve 72 insandan birinin ömrü boyunca böbrek kanserine yakalandığı düşünüldüğünde, bu hastalığın hiç de nadir görülen bir malignite olmadığı anlaşılabilir. Böbrek kanseri herediter ve sporadik olarak iki alt başlıkta incelenebilir. Böbrek kanseri olan hastaların %3-5'inden herediter formlar sorumludur. Böbrek kanserinin genetik temeline ilişkin bilgilerin çoğuna, herediter formlarda yapılan çalışmalarla ulaşılmıştır. Sorumlu genlerin tespiti ve bu genlerin sporadik böbrek tümörleri ile ilişkisinin ortaya konulması ile tümör patogenezi aydınlatılmakta ve potansiyel moleküler tedavilere yön verilmektedir. Özellikle son 10 yılda böbrek kanserinin genetik temellerinin ortaya konması, bu genleri hedefleyen tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Şeffaf hücreli renal hücreli karsinomda, Von Hippel Lindau gen yolağını hedef alan sunitinib, sorafenib ve temsirolimus bu tedavilerin öncüleri olmuşlardır. Bu tedavi yöntemlerinin gelişmesi, hem sporadik, hem ailesel böbrek tümörlerinin tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açacaktır. Cerrahi yaklaşımlar da hastalıklara özgü olarak derlemede belirtilmiştir.

Giriş

Böbrek kanseri, azımsanmayacak sıklıkta rastlanan ve insidansı yıldan yıla artan bir kanser tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 54.000'den fazla hasta böbrek kanseri tanısı almaktadır ve yıllık olarak yaklaşık 13.000 hastanın mortalite sebebinin böbrek kanseri olduğu belirtilmektedir (1). Böbrek kanserinin, tüm erişkin kanserlerinin %3'ünü oluşturduğu ve 72 insandan birinin ömrü boyunca böbrek kanserine yakalandığı düşünüldüğünde, bu hastalığın hiç de nadir görülen bir malignite olmadığı anlaşılabilir (2).

Bilgisayarlı tomografi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış, böbrek tümörlerine tanı konulmasını kolaylaştırmış olup; bu nedenle hem böbrek tümörlerinin insidansında, hem de erken evrede saptanan tümör yüzdesinde artış dikkati çekmektedir. Tanı anında hastaların %30'unda metastaz mevcutken, tanı anında organa sınırlı tümörü olan hastaların da %30'u takipte metastazla karşımıza çıkmaktadır (3). Lokalize böbrek tümörü olan hastalarda 5-10 yıllık sağkalım oranları %95'lerde iken, ileri evre hastalıkta 2 yıllık sağkalım oranı %18 olarak belirtilmektedir (4).

Böbrek kanseri tek bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Böbrek kanseri tanımı, böbrekte görülen birçok farklı kanser tipine verilmiş olan ortak bir üst başlık olarak düşünülmelidir. Bu farklı kanser

tipleri, ayrı histolojik yapıları, birbirine benzemeyen klinik seyirleri, tedaviye cevap farklılıkları ve genetik nedenleri ile tamamen birbirinden ayrılmaktadır (5). Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (RHK), en sık rastlanan histolojik tiptir (%75). İkinci sırada papiller RHK (%10), üçüncü sırada ise kromofob RHK (%5) gelmektedir (6). Farklı histolojik alt tiplerin, farklı genetik temellerinin ortaya konması ile tedavi sürecinde başarının artacağı öngörülebilir.

Böbrek kanseri, herediter ve sporadik olarak iki alt başlıkta incelenebilir. Böbrek kanseri olan hastaların %3-5'inden herediter formlar sorumludur (7). Ailesel renal kanser sendromuna sahip hastalar sağkalımı artırmaya ve morbiditeyi azaltmaya yönelik erken tarama ve sıkı takip programları ile takip edilmelidir. Böbrek kanserinin genetik temeline ilişkin bilgilerin çoğuna, herediter formlarda yapılan çalışmalarla ulaşılmıştır. Sorumlu genlerin tespiti ve bu genlerin sporadik böbrek tümörleri ile ilişkisinin ortaya konulması ile tümör patogenezi aydınlatılmakta ve potansiyel moleküler tedavilere yön verilmektedir (8).

Herediter renal kanserler (HRK), ilk olarak fenotipe yönelik dikkatli gözlemler sonucu tanımlanmış olup, son dönemdeki genetik araştırma teknolojileri ile spesifik gen mutasyonları ortaya konulmuştur. HRK'ların tanısında sendromun klinik özelliklerinin bilinmesi en önemli basamağı oluşturmaktadır (9).

“VHL hastaları 11 yaşından itibaren yıllık abdominal ultrasonografi (USG), 20 yaşından sonra da 1-2 yılda bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile takip edilmelilerdir (16).”

Böbrek kanserinin 5 adet iyi tanımlanmış herediter formu bulunmaktadır:

1. Von Hippel-Lindau (VHL) Hastalığı
2. Herediter Papiller Renal Karsinom (HPRK)
3. Birt Hogg Dube (BHD) Sendromu
4. Herediter Leiomyomatöz Renal Hücreli Karsinom (HLRHK)
5. Tüberöz Sklerozis Kompleksi (TSK)

Hereditör renal kanser sendromları

Von Hippel-Lindau Hastalığı

Hereditör RHK'nin en sık rastlanan formudur. 1895 yılında, oftalmolog Dr. Eugen von Hippel, 23 yaşında bir hastaya, her iki gözde progresif oküler anjiomlara bağlı körlük tanısı koydu. Aynı hasta 47 yaşında hastalığının nörolojik progresyonuna bağlı olarak öldü, otopsi bulguları olarak oküler ve serebral hemanjioblastomlar, pankreatik ve renal kistler Brandt tarafından yayınlandı. İsveçli bir patolog olan Lindau, 1926 yılında bu patolojik bulguların ilişkili olabileceğini belirtti ve 1936 yılında Davison, VHL sendromunu isimlendirdi (10).

VHL hastalığının komponentleri; oküler ve serebral hemanjioblastomlar, kulağın endolenfatik kese tümörü, şeffaf hücreli RHK, renal kistler, feokromositoma, pankreatik nöroendokrin tümörler ve kistler, erkeklerde testiste epididimal kistler, kadınlarda broad ligaman kistleridir. Bazı vakalarda pulmoner kistler de izlenmiştir fakat şu an için bu kistler sendrom komponentleri arasında belirtilmemektedir. Hastalarda bir böbrek başına 600 tümör ve 1.100 kist gelişimi riski olduğu hesaplanmıştır (11).

Genetik çalışmalar ile VHL geninin 3. kromozomun kısa kolunda olduğu (3p26-25) bulunmuştur. VHL geni, bir tümör süpresör genidir. VHL proteini, elongin B,C, RBX1 ve cullin-2 ile kompleks oluşturarak, anjiogenez ve proliferasyonu provoke eden HIF (hypoxia inducible factor) 1 alfa ve 2 alfa moleküllerine bağlanır ve bu moleküllerin proteozomal yıkımını sağlar. VHL mutasyonu, HIF 1 alfa ve 2 alfa'nın artmasına ve buna bağlı olarak da ne-

ovaskülarizasyon ve hücrel proliferasyona yol açar (12).

VHL hastalığı otozomal dominant geçilirdir ve görülme sıklığı 36.000'de 1'dir (13). Normal VHL allelini etkileyen ikinci bir mutasyon ile etkilenen popülasyonda tümör formasyonu başlamış olur. VHL geninin 3 ekzonunu etkileyen 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (14). Farklı alt grupları tanımlanmış olsa da VHL gen mutasyonuna sahip olan bireyler bazı ortak klinik bulgular gösterirler. Bebeklik ve çocukluk döneminde oküler ve serebral tümörler izlenebilir. Yirmibeş yaşında genellikle tespit edilebilen tümör formasyonu tamamlanmış olur. Oküler ve serebral hemanjiomlar en sık görülen lezyonlar olsa da mortalitenin en sık sebebi şeffaf hücreli renal hücreli karsinomlardır. VHL hastalığında %40 oranında renal lezyonlara rastlanır; genellikle kistik ya da kısmen kistik olan bu lezyonlar, sıklıkla multifokal ve bilateraldir (15). VHL hastaları 11 yaşından itibaren yıllık abdominal ultrasonografi (USG), 20 yaşından sonra da 1-2 yılda bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile takip edilmelilerdir (16). Lezyonlar 3 cm'e kadar ulaşmaya dek izlenirler. Daha büyük tümörler nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde opere edilirler ve operasyon esnasında gözle görülen tüm lezyonlar eksize edilir. Çünkü, basit kist görünümünde ya da küçük olan lezyonlar, ikinci bir operasyon açısından morbidite riski taşırlar (17). Laparoskopik/robotik parsiyel nefrektomi ve perkütan ablasyon yöntemleri de son dönemde çalışılmış, başarılı görünen minimal invaziv yaklaşımlardır; fakat uzun dönemdeki etkinliklerine dair tedavi sonuçları ve renal fonksiyon üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

VHL hastalarında feokromositomaya da rastlanır. Özellikle serebral ve oküler hemanjiomlar, ani hipertansif ataklar ile hemorajik riski taşıdığından, feokromositomalar klinik öneme sahiptirler. Tüm VHL hastaları yıllık olarak adrenal fonksiyon testleri ile izlenmeli, bu testler pozitif ise ekstraadrenal paragangliomların tespiti için immünohistokimya başvurulmalıdır. Fonksiyonel lezyonlar eksize edilmelidir; medikal yaklaşımlar cerrahi müdahaleye kadar olan sürede, geçici bir tedavi opsiyonudur. Seçilecek cerrahi yöntem genellikle parsiyel adrenaektomidir, bu sayede adrenal fonksiyon mümkün olduğunca korunarak, hasta steroid ihtiyacından korunmuş olur (18).

VHL hastalarında, VHL geni, bu genin ürünü olan protein ve devamındaki yukarıda anlatılmış olan hücrel olayların tanımlanması ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerine yüksek afinitesi olan

“HPRK hastalarında genelde multifokal ve bilateral olan papiller renal tümörlere rastlanır. Ortalama yaşam süreleri 52 yıl olan hastalar, büyük oranda insidental olarak ya da tarama programları ile tanı almaktadır (23).”

ve bu sayede tümör oluşumuna yol açan hücrel yolları inhibe eden, sunitinib ve benzeri ajanlar tedavi alternatiflerinin arasına girmişlerdir (19). Sunitinib gibi bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib de aynı mekanizma ile tedavide kullanılır. Yine bu yolağın tanımlanması HIF transkripsiyonu ve HIF stabilizasyonunu hedef alan ajanların da araştırılmasının önünü açmıştır; örneğin HIF transkripsiyonu, bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan temsirimolimus ile inhibe edilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir; bu konuda çalışmalar devam etmektedir (20).

Hereditör papiller renal karsinom

Yedinci kromozomun uzun kolunda (7q31) bulunan c-Met onkogenini aktive eden mutasyonlar, sporadik ve hereditör tip-1 papiller renal kanser oluşumunu indükler. c-Met mutasyonu, tirozin kinaz aktivasyonuna, bu da hepatosit büyüme faktörü üzerinden tümör formasyonuna yol açmaktadır (21). HPRK, otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, hastalarda böbrek başına 3.000 tümör gelişimi riski hesaplanmıştır (22).

HPRK hastalarında genelde multifokal ve bilateral olan papiller renal tümörlere rastlanır. Ortalama yaşam süreleri 52 yıl olan hastalar, büyük oranda insidental olarak ya da tarama programları ile tanı almaktadır (23). HPRK tanısı alan hastalara özellikle aile bireylerinin taraması amaçlı genetik danışma önerilmelidir. Lezyonların bir kısmı kontrastlanma göstermediğinden görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Nefron koruyucu cerrahi prensipler dahilinde yapılacak operasyonlarda preoperatif olarak görüntülenemeyen lezyonların atlanmamasına dikkat edilmelidir. Yapılmış çalışmalar limitli olsa da, 3 cm'den küçük lezyonların izlemi önerilmektedir (24).

HPRK'da c-Met yolağını bloke edici tedaviler üzerinde de çalışılmaktadır. Üç ana hedef, ligand-reseptör ilişkisinin antagonize

edilmesi, tirozin kinaz katalizasyonun blokajı ve reseptör-efektör ilişkisinin önlenmesi olarak belirtilmiştir. Bununla ilgili olarak hayvan modellerinde tümör büyümesini ve metastazı önleyen, kompetitif mitojenik bir antagonist ve HGF'nin (hepatocyte growth factor) internal bir fragmanı olan, NK4 tanımlanmıştır (25). Ayrıca monoklonal antikorlarla ilgili hayvan ve insan çalışmaları sürmektedir. c-Met / ATP bağlanmasını inhibe eden moleküllerden SU11274 ve PHA665752 ile de şu ana kadar yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (26).

Geldanamisin, faz 1 ve 2 çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiş olan diğer bir molekülken, HSP (heat shock protein) 90 blokajı ve direk c-Met sinyal blokajı ile etki gösterdiği düşünülmektedir (27).

Birt Hogg Dube (BHD) Sendromu

Hornstein ve Knickenberg, 1975'te, yüz ve gövdeyi tutan ve ailesel geçiş gösteren perifoliküler dermatozisi tanımladıktan iki yıl sonra Birt, Hogg ve Dube, aynı ailenin 15 bireyinde, 25 yaş civarında ortaya çıkan fibrofolliküloma, trikodiskoma, akrokordon ve benzeri cilt nodüllerini tanımlamış ve bu hastalarda renal tümör ve pulmoner kist görülme insidansının yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalar ayrıca spontan pnömotoraks, multinodüler guatr, medüller tiroit karsinomu, parotis onkositomu ve kolonik polipozis açısından da risk altındadır (28).

Onyedinci kromozomda bulunan (17p12q11) BHD geninin ürünü olan follikülün, mTOR yolunu regüle etmektedir. Etkilenmiş bireylerde BHD mRNA'nın eksikliği, bu genin bir tümör süpresör gen olduğunu düşündürmektedir (29).

BHD sendromu otozomal dominant kalıtım paterni göstermekte olup, hastaların %14-34'ünde renal tümörlere rastlanmaktadır (30). Bu hastalardaki böbrek tümörlerinin %34'ü kromofob böbrek tümörü, %50'si hibrid tümör (kromofob böbrek tümörü + onkositom), %9'u şeffaf hücreli böbrek tümörü ve %5'i onkositom olarak tespit edilmiştir (31). Üç cm'den küçük tümörlerin takibi önerilmektedir. BHD sendromundaki tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler olarak bilinir ve hastalar böbrek tümörleri nedeniyle nadiren birden çok cerrahi girişime maruz

“BHD sendromundaki tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler olarak bilinir ve hastalar böbrek tümörleri nedeniyle nadiren birden çok cerrahi girişime maruz kalırlar. Cerrahinin endike olduğu hastalarda nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde görünen tüm tümörler eksize edilmeye çalışılmalıdır (32).”

kalırlar. Cerrahinin endike olduğu hastalarda nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde görünen tüm tümörler eksize edilmeye çalışılmalıdır (32). Yapılan hayvan çalışmalarında, rapamisinin sağkalımı arttırabileceği bildirilmektedir (33).

Hereditör leiomyomatöz renal hücreli karsinom

Launonen ve arkadaşları tarafından 2001 yılında tanımlanmış olan HLRHK, krebs siklusunu enzimlerinden fumarat hidrataz (FH) enzimini de kodlayan ve 1. kromozomda bulunan genin (1q42.3-43) mutasyonu sonucu ortaya çıkar (34). HLRHK'da kutanöz ve uterin leiomyomlar ve RHK'lara rastlanır. RHK'lar genellikle soliter ve unilaterall olup, histolojik paterni papiller RHK ile uyumludur. Otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bu sendromun etkilenen bireylerinde %2-35 oranında RHK'lara rastlanır (35). FH disfonksiyonunun psödohipoksiye yol açtığı, VHL hastalığına benzer bir durum olarak, bu nedenle tümör oluşumunun indüklediğini öne süren hipotez kabul görmektedir (36).

Renal tümörler, normalden daha agresif bir seyir gösterir ve primer tümör küçük boyutlardayken bile metastatik hastalık için artmış risk söz konusudur. Tümörlerin radyolojik tespiti zor olabilir ve genelde kistik paternindedir. Bu özelliklerinden dolayı tü-

mörlerin tespitinden sonra, boyutu dikkate alınmaksızın cerrahi eksizyon önerilmektedir. Cerrahi prensip olarak komplet geniş rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Preoperatif olarak PET ile değerlendirilen hastalarda lenf nodu değerlendirilmesi ve uzak metastaz tespiti daha başarılı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu sendromun tedavisinde de, hücresel düzeyde moleküler yöntemler araştırılmaya devam etmektedir. Bir VEGF monoklonal antikor olan bevakizumab, HIF yolağı üzerinden etki eden bir ajan olup, moleküler tedavide denenen moleküllerden biridir (37). HSP90 inhibitörü olan 17-AAG de hayvan çalışmalarında umut veren moleküllerden biridir (38).

Tüberöz sklerozis kompleksi

Bilateral, multifokal renal lezyonların görüldüğü TSK'de renal lezyonların çoğunluğunu renal anjiomyolipomlar oluştururken, hastaların %1-3'ünde RHK'lara da rastlanmaktadır (39). Anjiomyolipomlar spontan kanama riski taşırlar; izlem, cerrahi eksizyon ya da embolizasyon tümör çapı ve lokalizasyonuna göre kabul gören tedavi seçenekleridir. Dört-sekiz cm'den büyük lezyonlarda embolizasyon önerilir (40).

Sirolimus, mTOR süpresyonu üzerinden, anjiomyolipom boyutunu %30 oranında düşürebilmektedir (41).

Sonuç

Özellikle son 10 yılda böbrek kanserinin genetik temellerinin ortaya konması, bu genleri hedefleyen tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Şeffaf hücreli RHK'da VHL gen yolağını hedef alan sunitinib, so-rafenib ve temsirolimus, bu tedavilerin öncüleri olmuşlardır. Papiller RHK'da (hem HPRHK'da hem de sporadik hastalıkta) MET genini hedef alan tedavi modaliteleri araştırılmaktadır. HLRHK'da fumarat hidrataz yolağını hedef alan tedaviler gündemdedir. Bu tedavi yöntemlerinin gelişmesi, hem sporadik, hem ailesel böbrek tümörlerinin tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açacaktır. Cerrahi yaklaşımlar da hastalıklara özgü olarak belirtilmiş olup, HLRHK haricindeki sendromlarda konservatif yaklaşımların önemi belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*. 2009 May 15; 115 (10 Suppl): 2252-61.
2. Rosner I, Bratslavsky G, Pinto PA, et al. The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2009 Mar-Apr; 27(2): 131-6.
3. Uchida K, Miyao N, Masumori N, et al. Recurrence of renal cell carcinoma more than 5 years after nephrectomy. *Int J Urol* 2002; 9: 19-23.
4. Linehan WM, Yang JC, Rini B. Cancer of the kidney. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1331-1358.
5. Klatt T, Pantuck AJ. Molecular biology of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov; 35(4): 573-80.
6. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2007 Jan 15; 13(2 Pt 2): 671-679.
7. Starker LF, Carling T. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jan; 21(1): 29-33.
8. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov; 35(4): 563-72.
9. Coleman JA, Russo P. Hereditary and familial kidney cancer. *Curr Opin Urol*. 2009 Sep; 19(5): 478-85.
10. Molino D, Sepe J, Anastasio P, et al. The history of von Hippel-Lindau disease. *J Nephrol* 2006; 19 (Suppl 10): 119-23.
11. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, et al. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 1995; 154: 2010-5.
12. Meister M, Choyke P, Anderson C, et al. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in Von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol*. 2009 Jun; 64(6): 589-600.
13. Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 1996; 8: 348-57.
14. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Surgery*. 2007; 142: 814-18.
15. Lonser RR, Glenn GM, Walther MM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-2067.
16. Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007; 28: 143-9.
17. Kaelin JR WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673-82.
18. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with Von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004; 172: 63-5.
19. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Jun; 8(6): 779-90.
20. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
21. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: the germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met protooncogene. *J Urol*. 2004; 172: 1256-61.
22. Schmidt L, Junker K, Kinjerski T, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999; 18: 2343-50.
23. Choyke PL, Walther MM, Glenn GM, et al. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. *J Comput Asist Tomogr*. 1997; 21: 737-741.
24. Ornstein DK, Lubensky IA, Venzon D, et al. Prevalence of microscopic tumors in normal appearing renal parenchyma from patients with hereditary papillary renal cancer. *J Urol* 2000, 163: 431-3.
25. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*. 1999; 155: 517-526.
26. Hansel DE, Rini BI. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jun; 8(6): 895-905.
27. Schmidt L, Junker K, Weirich G, et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res* 1998; 58: 1719-22.
28. Pavlovich CP, Grubbo RL, Hurley K, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol* 2005; 173: 1482-6.
29. Sudarshan S, Linehan WM. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol*. 2006 Oct; 33(5): 544-51.
30. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2: 157-164.
31. Pavlovich CP, Walther MM, Eyer RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1542-52.
32. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1; 24(28): 4642-60.
33. Pavlovich CP, Walther MM, Eyer RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1542-1552.
34. Grubb RL III, Franks ME, Toro J, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*. 2007; 177: 2074-2080.
35. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1578-85.
36. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3387-92.
37. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*. 2002; 30: 406-10.
38. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 95-106.
39. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58:71-96.
40. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classical, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol*. 2008; 180: 836-843.
41. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*. 2008; 72: 1077-82.