

EXPRESE P53 A KI 67 U PACIENTŮ S LOKALIZOVANÝM KONVENČNÍM RENÁLNÍM KARCINOMEM

M. Babjuk¹, J. Dušková², J. Stolz¹, V. Soukup¹, J. Mareš³, T. Viktorová³, P. Macek¹, L. Pecen⁴, I. Pavlík¹, J. Dvořáček¹

¹Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Katedra urologie IPVZ, Praha

²Ústav patologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Katedra patologie IPVZ, Praha

³Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol, Praha

⁴Ústav informatiky, Akademie věd ČR, Praha

Souhrn

Úvod: Cílem práce bylo posoudit přítomnost exprese p53 a Ki 67 u pacientů s lokalizovaným konvenčním (světlobuněčným) renálním karcinodem.

Soubor a metodika: Do studie bylo zařazeno 70 pacientů s konvenčním (světlobuněčným) renálním karcinodem kategorie pT1 a pT2. U 58 pacientů byla provedena nefrektomie a u 12 pacientů resektce ledviny. Expres proteinů p53 a Ki 67 byla stanovena ve tkáni tumoru i v nenádorové tkáni ledviny. Výsledky imunohistochemického vyšetření byly vyjádřeny semikvantitativně pomocí HSCORE. Během průměrné doby sledování 21 měsíců došlo k recidivě tumoru u 8 nemocných.

Výsledky: Expres p53 v nádorové tkáni byla přítomna u 65% a exprese Ki 67 u 96% pacientů. Kvantita exprese obou proteinů byla signifikantně vyšší v nádorové než v nenádorové tkáni. Kvantita exprese p53 v nádoru nekorelovala s klinicko-patologickými faktory ani s průběhem onemocnění. Kvantita exprese Ki 67 v nádorové tkáni stoupala úměrně s gradem nádoru a jevila určitou souvislost s dalším průběhem onemocnění, vliv však nebyl statisticky významný. Vysoká hodnota exprese Ki 67 v nenádorové tkáni signifikantně korelovala s rizikem vzniku recidivy onemocnění.

Závěr: Expresi p53 a Ki 67 ve tkáni nádoru lze prokázat u vysokého procenta pacientů s lokalizovaným konvenčním renálním karcinodem.

Klíčová slova: lokalizovaný konvenční (světlobuněčný) renální karcinom, recidiva nádoru, imunohistochemické vyšetření, p53 – Ki 67.

P53 AND KI 67 EXPRESSION IN PATIENTS WITH LOCALIZED CONVENTIONAL RENAL CELL CARCINOMA

Summary:

Introduction: The aim was to assess the presence of p53 and Ki 67 expression in patients with localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma.

Material and methods: Seventy patients with stage pT1 and pT2 conventional (clear cell) renal cell carcinoma were included in the study. Nephrectomy was performed in 58 patients and renal resection in 12. Expression of p53 and Ki 67 was detected in both cancerous and non-cancerous tissues of the kidney. Immunohistochemistry results were evaluated semiquantitatively using HSCORE. During a mean follow-up of 21 months tumour recurrence occurred in 8 patients.

Results: Expression of p53 in tumour tissue was present in 65% and expression of Ki 67 in 96% of patients. The quantity of expression of both proteins was significantly higher in cancerous tissue as compared to non-cancerous tissue. The quantity of p53 expression in the tumour did not correlate with the clinical-pathological factors nor with the course of the disease. The quantity of Ki 67 expression in the cancerous tissue increased accordingly with the tumour grade and was somewhat related to the further course of the disease, this influence, however, was not statistically significant. The high level of Ki 67 expression in the non-cancerous tissue correlated significantly with the risk of disease recurrence.

Conclusion: Expression of p53 and Ki 67 in the cancerous tissue can be detected in a high proportion of patients with localized conventional renal cell carcinoma.

Key words: localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma, tumour recurrence, immunohistochemistry test, p53 – Ki 67.

Česká urologie 2006; 1: 5–9

Úvod

V roce 1999 bylo v České republice diagnostikováno 2260 renálních karcinomů. V témže roce dosáhla standardizovaná incidence 19,7/100 000 u mužů, respektive 9,1/100 000 u žen, což představuje nejvyšší hodnoty ve světě. Nejčastější histologickou variantou je konvenční (světlobuněčný) renální karcinom, který tvoří zhruba 70 % všech maligních nádorů ledvin (1).

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je patologická klasifikace, přičemž nádory ohraničené na ledvinu (pT1, pT2) mají příznivější průběh než lokálně pokročilejší nebo generalizované tumory. Pětileté nádorové specifické přežití je odhadováno na 83–93 % u nádorů pT1 a 57 % u pT2 (2). Různá míra závažnosti je přisuzována dalším prognostickým faktorům, které jsou využívány v různých predikčních modelech, jako je velikost nádoru, stupeň diferenciacie (grade), symptomy onemocnění nebo celkový stav nemocného (3–7).

Přes relativně dobrou prognózu lokalizovaných konvenčních (světlobuněčných) renálních karcinomů nelze v individuálních případech jednoznačně předpovědět riziko recidivy onemocnění. V této souvislosti je diskutován potenciální přínos různých tkáňových molekulárních markerů.

Cílem naší prospektivní studie bylo zhodnotit přítomnost exprese proliferčního faktoru Ki 67 a nádorového supresorového genu p53 ve tkáni lokalizovaného konvenčního (světlobuněčného) renálního karcinomu, posoudit korelaci s klinicko-patologickými faktory jako je velikost nebo grade tumoru a konečně i diskutovat prognostický význam tohoto stanovení.

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 70 nemocných operovaných v období od listopadu 2002 do března 2005 pro lokalizovaný konvenční (světlobuněčný) renální karcinom. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. U 58 pacientů byla indikována nefrektomie, u 12 pacientů pólová nebo mezorenální resekce ledviny.

Tabulka 1. Charakteristika pacientů a nádorů

Počet pacientů	70
Pohlaví	Ženy 23, Muži 47
Věk v době operace	Průměrný věk 60,81 (33–85) roku
Operační výkon	Nefrektomie 58 Resekce 12
Patologická kategorie T	pT1 54 (77,1 %) pT2 16 (22,9 %)
Velikost nádoru	Průměrná velikost 5,6 cm (2–12 cm)
Nukleární grade dle Fuhrmanové	G1 40 (57,1 %) G2 27 (38,6 %) G3 3 (4,3 %)
Průměrná doba sledování	21,03 ± 9,79 měsíce

Nefrektomie byla provedena z transperitoneálního přístupu s primární ligaturou renálního hilu a následným odstraněním ledviny včetně tukového pouzdra. Adrenalectomie tvořila rutinní součást operace pouze u nádorů lokalizovaných v kraniální polovině ledviny.

K pólové nebo klínové resekcii byli indikováni pacienti s vhodně lokalizovaným nádorem do velikosti 4 cm. Volen byl lumbotomický přístup obvykle z posledního mezižebří a výkon byl proveden v teplé ischémii. Radikalita výkonu byla histologicky potvrzena negativními okraji resekčních ploch a negativní biopsií ze spodiny.

Stav pánevních lymfatických uzlin byl hodnocen na základě CT vyšetření a peroperačního palpačního nálezu. U žádného z nemocných zařazených do studie nebyly tímto způsobem zachyceny známky uzlinového postižení. Pacienti neměli klinicky prokazatelné vzdálené metastázy a u žádného z nich nebyla indikována adjuvantní terapie. Všichni pacienti byli zařazeni do dispenzarizačního programu, který zahrnoval kontrolní klinické vyšetření, odběry (FW, biochemie séra, KO), RTG snímek plic a ultrasonografické nebo CT vyšetření retroperitonea. Interval mezi jednotlivými kontrolami činil 6 měsíců během prvních 2 let a následně byl prodloužen na 12 měsíců. Recidiva onemocnění byla definována jako ložiskový nález v retroperitoneu nebo jako nový vznik metastatického onemocnění.

Nádor byl klasifikován dle TNM klasifikace, verze z roku 2002 (8). Odstraněná ledvina nebo její resekováná část byla odeslána k rutinnímu histologickému vyšetření. Ve všech případech zařazených do této studie se jednalo o konvenční (světlobuněčný) renální karcinom, stupeň diferenciacie byl stanoven na základě jaderných změn dle Fuhrmanové (9).

K imunohistochemickému vyšetření byla použita makroskopicky nejvýznamnější část nádoru. Současně byl vyšetřen i vzorek normální tkáně ledviny z dostatečné vzdálenosti od tumoru, jehož nenádorový charakter byl potvrzen histologickým vyšetřením.

Preparát k imunohistochemickému vyšetření byl připraven běžným a dříve popsáním způsobem (10). K detekci proteinu p53 jsme použili protilátku DO-1 (Imunotech), k detekci Ki 67 protilátku MIB-1 (DAKO).

Vyhodnocení nálezu bylo provedeno pomocí optického mikroskopu. Za pozitivní zbarvení byla považována pouze jaderná imunoreaktivita. Vyhodnoceno bylo minimálně 300–600 nádorových jader v 6 reprezentativních polích.

K vyjádření výsledku byl použit postup McCartyho v modifikaci dle Bacusové (11). Jedná se o semikvanti-

tativní metodu, která bere v úvahu nejen procento pozitivních nádorových buněk, ale i intenzitu jejich positivity kvantifikovanou do čtyř stupňů:

- 0 negativní
- 1 pozitivní slabě, ale detekovatelný oproti negativnímu
- 2 pozitivní distinktně
- 3 pozitivní silně

Vyčísluje se tzv. HSCORE dle vzorce: $HSCORE = \sum P_i (i+1)$, kde je i některý ze 4 výše uvedených stupňů a P_i kolísá od 0 do 100 %.

Výsledkem je číselný údaj dosahující hodnot mezi 100 a 400, přičemž příslušnou hodnotu doplňujeme předponou HS. Zcela negativní nález tedy označíme jako HS 100, nejvyšší možnou pozitivní hodnotu pak HS 400.

Ke statistickému zhodnocení byl použit software SAS (Statistical Analysis System) pro Windows, SAS version 9.1 (SAS Inc., Cary, NC, USA). Porovnání středních poloh v párových stanoveních bylo provedeno dle Wilcoxonova párového testu (Wilcoxon Signed-Rank Test), protože měřené parametry nevykazovaly gaussovská rozdělení. Spearmanův pořadový korelační koeficient byl užít z důvodu negaussovského rozdělení měřených parametrů a potenciálně nelineárního vztahu mezi nimi. Všechny testované hypotézy byly oboustranné a předem byla zvolena hladina významnosti $\alpha = 0,05$. Pro odhad funkcí přežití byla použita metoda dle Kaplana-Meiera, křivky byly srovnány pomocí log-rank testu. Vliv jednotlivých parametrů na dobu přežití bez progresu byl analyzován pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik.

Výsledky

Expres proteinu p53, respektive Ki 67, ve tkáni tumoru nebyla z technických důvodů stanovena vždy u 1 nemocného. Hodnota exprese p53 se pohybovala v rozsahu od HS 100,0 do 239,6, přičemž nebyla přítomna (HS = 100,0) u 24 (34,8 %) nemocných. Expres Ki 67 dosahovala hodnot od HS 100,0 do 252,2 a její úplná absence byla zaznamenána u 3 nemocných (4,3 %).

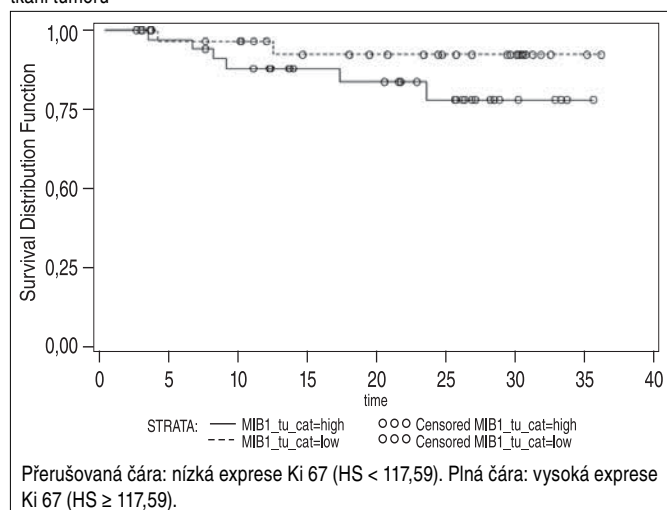
Naprostá nepřítomnost exprese p53 a Ki 67 v nenádorové tkáni byla zaznamenána u 65, respektive u 53 nemocných. Průměrné hodnoty exprese p53 a Ki 67 v ná-

dorové i nenádorové tkáni jsou uvedeny v tabulce 2. U obou antigenů byla kvantita exprese signifikantně vyšší ve tkáni tumoru než v nenádorové tkáni ($p < 0,0001$ pro p53 i Ki 67).

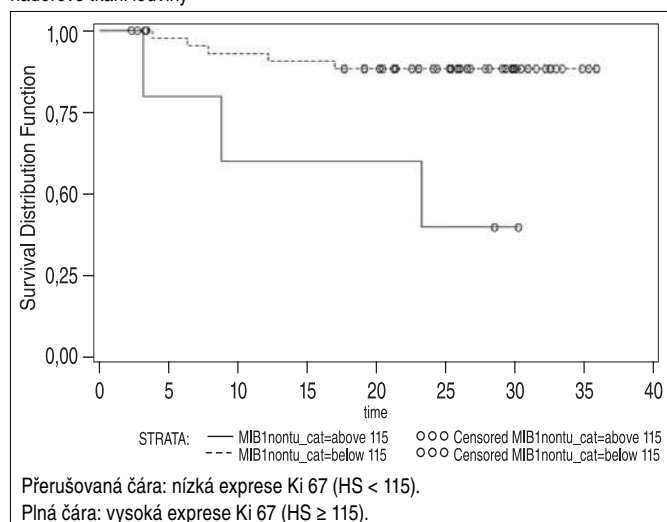
Při hodnocení vzájemné korelace velikosti tumoru, gradu a hodnot exprese p53 a Ki 67 jsme našli statisticky významnou korelaci pouze mezi gradem a velikostí nádoru (Spearmanův korelační koeficient 0,247, $p = 0,039$), mezi gradem a kvantitou exprese Ki 67 v nádorové tkáni (Spearmanův korelační koeficient 0,297, $p = 0,013$), mezi kvantitou exprese p53 a Ki 67 ve tkáni tumoru (Spearmanův korelační koeficient 0,296, $p = 0,014$), respektive mezi kvantitou exprese p53 a Ki 67 v nenádorové tkáni (Spearmanův korelační koeficient 0,31, $p = 0,024$).

Recidiva onemocnění se v průběhu sledování objevila u 8 (11,43 %) nemocných. Ve všech případech se jednalo o pacienty léčené radikální nefrektomií.

Graf 1. Přežití bez recidivy onemocnění v závislosti na kvantitě exprese Ki 67 ve tkáni tumoru



Graf 2. Přežití bez recidivy onemocnění v závislosti na kvantitě exprese Ki 67 v nenádorové tkáni ledviny



Tabulka 2. Průměrná hodnota a rozsah exprese p53 a Ki 67 (v HS) v nádorové i nenádorové tkáni

	Nádor	Nenádorová tkáň	P
p53	125,10 (100,0–230,6)	100,88 (100,0–140,2)	$p < 0,0001$
Ki 67	125,07 (100,0–252,2)	105,75 (100,0–186,7)	$p < 0,0001$

Recidiva onemocnění se objevila u 2 pacientů s nádorem G1 (5 %), u 5 s nádorem G2 (18,5 %) a u 1 pacienta s nádorem G3 (33,3 %). Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,123$, log-rank test). Prognostický význam velikosti tumoru se v našem souboru nepodařilo prokázat.

K recidivě došlo u 6 z 35 (17,14 %) nemocných s vysokou hodnotou exprese Ki 67 ve tkáni tumoru ve srovnání s pouhými 2 z 34 (5,88 %) s hodnotou nízkou (jako prahová hodnota byl použit medián exprese, tedy 117,59, graf 1). Ani zde však rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,188$, log-rank test). V případě exprese p53 nebyla nalezena žádná korelace mezi její kvantitou a rizikem recidivy onemocnění.

Překvapivě došlo k progresi u 3 z 5 pacientů, kde hodnota exprese Ki 67 v nenádorové tkáni přesáhla 115 HS. Při použití této prahové hodnoty pro posouzení rizika recidivy onemocnění byl rozdíl statisticky významný ($p = 0,034$, log-rank test – graf 2).

Při použití multivariantačního Coxova modelu proporcionálních rizik, do kterého jsme jako faktory zařadili věk nemocného, velikost tumoru, grade a expresi p53 a Ki 67 v nádorové, respektive nenádorové tkáni, byly jako nezávislé prognostické faktory identifikovány grade nádoru a kvantita exprese Ki 67 v nenádorové tkáni (tabulka 3).

Diskuze

Podstatou nádorového růstu je buněčná proliferace, která se vymkla zákonitostem zdravých tkání. Dle současných představ se jedná o složitý a několikastupňový proces, na němž se zřejmě významnou měrou uplatňují poruchy funkce genů regulujících průběh buněčného cyklu. V naší práci jsme se zaměřili na studium nádorového supresorového genu p53, který je klíčovým genem v kancerogenezi zodpovědným za kontrolu průběhu buněčného cyklu a ochranu integrity genomu, což mu přináší označení strážce genomu (12).

Mutace genu p53 jsou častou anomálií u mnoha malignit. Mutace mohou stabilizovat protein p53 a způsobovat tak jeho jadernou akumulaci, což umožňuje imunohistochemickou detekci (13). Gen p53 se stal středem zájmu od chvíle, kdy bylo zjištěno, že jeho anomálie se vyskytují u více než 50 % maligních onemocnění (14). V případě renálních karcinomů jsou však názory na jeho roli a prognostický význam velmi rozporuplné (15). Nedávno publikovaná práce, která retrospektivně hodnotila řadu potenciálních markerů u 193 pacientů léčených nefrektomií pro lokalizovaný konvenční renální karcinom, identifikovala kromě T kategorie i expresi p53 jako nezávislý prognostický faktor (16). Jiné práce však k podobně optimistickým výsledkům nedošly (17). Naše výsledky ukázaly přítomnost exprese p53 ve tkáni tumoru u dvou třetin hodnocených nálezů, nepotvrdily však korelaci mezi kvantitou exprese a klinickými parametry ani její prognostický význam.

Druhým hodnoceným faktorem byl protein Ki 67, jehož exprese je zachytitelná během G1 a S fáze, přičemž rapidně klesá po ukončení mitózy. Je proto považován za velmi dobrý faktor hodnotící proliferační aktivitu tkáně (15). V souladu s jinými autory jsme prokázali korelaci exprese Ki 67 s gradem nádoru (15, 17). Byť jsme pozorovali určitý vliv kvantity exprese ve tkáni tumoru na riziko recidivy onemocnění, rozdíl nebyl statisticky významný. Koreluje to se závěry jiných autorů, z nichž jen někteří prokázali statisticky významnou predikční hodnotu tohoto faktoru (16–19).

K našemu překvapení se nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem stala kvantita exprese Ki 67 v nenádorové tkáni, což zatím jinými autory popsáno nebylo. V této souvislosti je třeba zmínit dysplastické změny tubulárního epitelu popsané v okolí konvenčního renálního karcinomu (20, 21). I v našem souboru byla pozitivita Ki 67 přítomna převážně v tubulárních buňkách kúry, vyšetřující (JD) však typické rysy dysplazií ani při opakovaném hodnocení nepozoroval. Podkladem positivity Ki 67 by mohla být rovněž vyšší proliferační aktivita zdravé tkáně v ledvině postižené nádorem. Ani to však nemůže vysvětlit vliv Ki 67 positivity v nenádorové tkáni na prognózu maligního onemocnění, proto se touto skutečností budeme dále zabývat.

Nádory ledvin patří mezi maligní onemocnění s prokázanými genetickými změnami, které se uplatňují v procesu kancerogeneze (22). Vzhledem k nespolehlivosti klinicko-patologických faktorů při předpovědi průběhu onemocnění se nabízí možnost využití různých mole-

Tabulka 3. Multivariantační Coxův model proporcionálních rizik pro předpověď recidivy onemocnění

	Hazards ratio	P	95 % CI
Věk pacienta	1,095	0,169	0,962–1,247
Velikost tumoru	1,137	0,480	0,797–1,622
Grade tumoru	6,628	0,046	1,036–42,41
P53 v tumoru	1,010	0,655	0,967–1,055
P53 v nenádorové tkáni	0,000	0,996	0,000–99999
Ki 67 v tumoru	0,983	0,490	0,936–1,032
Ki 67 v nenádorové tkáni	1,053	0,038	1,003–1,105

kulárních markerů. Dle některých novějších sdělení mohou molekulární faktory být významným přínosem v prognostických modelech (23). Celá problematika je však zřejmě složitější a genetické změny komplexnější, než jsme si ještě před několika lety představovali. Vyplývají z toho nejednoznačné výsledky studií, které se zaměřují pouze na jednotlivé genetické odchylky, což je jistě limitací i naší práce. Jsme si vědomi rovněž dalších omezení studie, kam patří hlavně relativně krátká doba sledování. Přesto naše práce přinesla řadu zkušeností a některé nové informace, které však bude nutno ověřit ve studiích následujících.

Závěr

Expresce proteinu p53 v nádorové tkáni byla prokázána u dvou třetin pacientů s lokalizovaným konvenčním (světlobuněčným) renálním karcinomem led-

viny. Kvantita exprese však nekorelovala s klinicko-patologickými faktory ani s průběhem onemocnění. Expresce Ki 67 v nádorové tkáni byla přítomna u 96% nemocných, její kvantita korelovala s gradem nádoru a jevila určitou souvislost s dalším průběhem onemocnění, vliv však nebyl statisticky významný. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem byla kvantita exprese Ki 67 v nenádorové tkáni.

Práce byla provedena
za podpory grantu IGA NC 7519-3

doc. MUDr. Marko Babjuk

Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK,
Katedra urologie IPVZ, Praha
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2
e-mail: marko.babjuk@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Morávek P. Epidemiologie a etiologie nádorů ledvin, 31-32. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galen, 2005.
2. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 2000; 163 (4): 1090–1095.
3. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo, P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166 (1): 63–67.
4. Frank I, Blute M, Chevillet JC, Lohse CHM, Weaver AL, Leibovich BC et Zincke H. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2003; 170 (6): 2225–2232.
5. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. J Urol 2003; 170 (6): 2221–2224.
6. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. BJU International 2003; 92 (9): 901–905.
7. Kawaciuk I, Hyršl L, Dušek P, Jarolím L, Schmidt M et al. Matematický model prognózy kurabilního karcinomu ledviny. Č Urol 2005; 9 (2): 43.
8. Sobin L, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition. John Wiley & Sons, New York 2002, 239 s.
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 655–663.
10. Babjuk M, Dušková J, Dvořáček J, Povýšil C, Ibrahim Z et al. Prognostický význam imunohistochemického stanovení p53 ve tkáni povrchových nádorů močového měchýře. Česká urologie 2000; 4: 20–25.
11. Bacus S, Flowers JL, Press MF, Bacus JW, Mc Carty KS Jr. The evaluation of estrogen receptor in primary breast carcinoma by computer-assisted image analysis. Am J Clin Pathol 1988; 90: 233–239.
12. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 1997; 88: 323–331.
13. Bártek J, Iggo R, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. Oncogene 1990; 5: 893–899.
14. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Sciencen 1991; 253: 49–53.
15. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. J Urol 2003; 169: 821–827.
16. Shvarts O, Seligson D, Lam J, Shi T, Horvath S et al. p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma. J Urol 2005; 173: 725–728.
17. 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: 1768–1775.
18. Kallio JP, Hirvikoski P, Helin H, Luukkaala T, Tammela TLJ et al. Renal cell carcinoma MIB-1, BAX and BCL-2 expression and prognosis. J Urol 2004; 172: 2158–2161.
19. Rioux – Leclercq N, Turlin B, Bansara J et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determination as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. Urology 2000; 55: 501–505.
20. Michal M, Hes O, Mukenšabl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň: Euroverlag s.r.o., 2000, 143 s.
21. Mourad WA, Nestok BR, Saleh GY, Solez K, Power RF, Jewell LD. Dysplastic tubular epithelium in „normal“ kidney associated with renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1994; 18: 1117–1124.
22. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003; 170: 2163–2172.
23. Ki HL, Seligson D, Liu X et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5464–5471.