

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL ONKOSİTOM VE KROMOFEB RENAL
HÜCRELİ KARSİNOM AYIRICI TANISINDA KAI1
(CD82), S100A1 VE CK7 EKSPRESYONUNUN ROLÜ**

Dr. Zeliha Burcu SARI

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2016**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL ONKOSİTOM VE KROMOFİOB RENAL
HÜCRELİ KARSİNOM AYIRICI TANISINDA KAI1
(CD82), S100A1 VE CK7 EKSPRESYONUNUN ROLÜ**

Dr. Zeliha Burcu SARI

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Zeliha Burcu SARI'ya ait "Renal Onkositom ve Kromofob Renal Hücreli Karsinom Ayırıcı Tanısında KAI1 (CD82), S100A1 ve CK7 Ekspresyonunun Rolü" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../.... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU'na, Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU'na, Prof. Dr. Serap IŞIKSOY'a, Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a, Yrd. Doç. Dr. Evrim YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Deniz ARIK'a, Yrd. Doç. Dr. Funda CANAZ'a, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında katkılarını eksik etmeyen ve aynı zamanda danışman hocam olan Sayın Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN'a, istatistiksel değerlendirmeyi yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Sarı, Z. B. Renal Onkositom ve Kromofob Renal Hücreli Karsinom Ayırıcı Tanısında KAI1 (CD82), S100A1 ve CK7 Ekspresyonunun Rolü. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi, Eskişehir, 2016. Tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturan malign renal tümörlerin %5'ini kromofob renal hücreli karsinomlar meydana getirir. Renal onkositom ise kromofob renal hücreli karsinomlar gibi toplayıcı duktusların intercalated hücrelerinden kaynaklanan benign böbrek tümürüdür. Histolojik ve sitolojik benzerliklerinin aksine klinik ve biyolojik davranışlarındaki farklılık nedeniyle, bu iki tümörün ayırıcı tanısı oldukça önemli ve patolojinin zor konularından birisidir. Ayırıcı tanı için çeşitli immünohistokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Ancak, ayırıcı tanıdaki zorluklar devam etmektedir ve ilave belirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Duktal tipte keratinlerden biri olan CK7 meme, pankreas, akciğer, tiroid, over, endometrium, mesane ve bazı böbrek tümörlerinde eksprese edilmektedir. Kalsiyum bağlayıcı S100 protein ailesinin ilk tanımlanan üyesi olan S100A1, hücre siklus ve diferansiyasyonu dahil birçok hücresel fonksiyonu düzenlemektedir. KAI1 (CD82) metastaz baskılayıcı fonksiyon yapan bir tetraspanin membran proteindir. Bu çalışmada, 29 kromofob renal hücreli karsinom (23 klasik ve 6 eozinofilik varyant) ve 17 onkositom olgusunda immünohistokimyasal olarak CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyonlarını araştırdık. Bu belirteçler tek tek ve birlikte değerlendirildiğinde, ekspresyonları açısından kromofob renal hücreli karsinom ve onkositomlarda anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p<0.000$). Benzer anlamlı sonuç eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom ve onkositom arasında da belirlendi ($p<0.000$). Bulgularımız, kromofob renal hücreli karsinom ve onkositom ayırıcı tanısında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) kullanımının faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Onkositom, Kromofob Renal Hücreli Karsinom, CK7, S100A1, KAI1 (CD82)

Destekleyen Kurumlar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu

ABSTRACT

Sarı Z. B. The role of KAI1 (CD82), S100A1 ve CK7 Expression in the Differential Diagnosis of Renal Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Speciality Thesis in Medicine, Eskisehir, 2016. Malignant renal tumors make the %2 of all cancers and chromophobe renal cell carcinomas make the %5 of malignant renal tumors. Renal oncocytoma is a benign renal tumor originated from intercalated cells of collecting ducts like chromophobe renal cell carcinoma. The differential diagnosis of these two tumors is important and difficult subject of pathology field because while they are histologically and cytologically similar, they show different clinical and biologic behavior. For the differential diagnosis, several immunohistochemical markers have been investigated. But, differential diagnostic challenges remain and the identification of additional markers is needed. CK7 is one of ductal type keratin which is expressed in tumors of breast, pancreas, lung, thyroid, ovary, endometrium, urinary bladder and kidney. S100A1 is first defined member of calcium binding S100 protein family and it organizes several cellular functions including cell cycle progression and cell differentiation. KAI1 (CD82) is a tetraspanin membran protein which functions as metastasis supressor. In this study, we immunohistochemically investigated the expressions of CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) in 29 chromophobe renal cell carcinoma (23 classic and 6 eosinophilic variant) and 17 oncocytomas. When these markers were evaluated separetely and together, their expressions in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma show statistically significant difference ($p<0.000$). Similar statistically significant results were also seen between eosinophilic chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma ($p<0.000$). Our results show that in the differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma, the use of CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) can be useful.

Key Words: Chromophobe Renal Cell Carcinoma, Oncocytoma, CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82)

Supported by: Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi ve Histoloji	3
2.3. Böbrek Tümörleri	5
2.3.1. Epidemiyoloji	5
2.3.2. Sınıflama	6
2.3.3. Renal Tümörlerin Derecelendirme ve Evrelemesi	8
2.3.4. Berrak Hücreli (Konvansiyonel) RHK	11
2.3.5. Düşük Malign Potansiyelli Mütiloküler Kistik Renal Neoplazm	11
2.3.6. Papiller RHK	11
2.3.7. Herediter Leiomyomatozis ve RHK-İlişkili RHK	12
2.3.8. Toplayıcı Kanal Karsinomu	12
2.3.9. Renal Medüller Karsinom	13
2.3.10. MiT Ailesi Translokasyon RHK	13
2.3.11. Süksinat Dehidrogenaz (SDH) Eksikliği ilişkili RHK	13
2.3.12. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom	14
2.3.13. Tübülökistik Karsinom	14
2.3.14. Edinilmiş Kistik Hastalık-İlişkili RHK	14
2.3.15. Berrak Hücreli Papiller RHK	15
2.3.16. RHK, Sınıflandırılmayan	15

	Sayfa
2.3.17. Papiller Adenom	16
2.3.18. Kromofob RHK	16
2.3.19. Onkositom	20
2.3.20. Hibrid Onkositik / Kromofob Tümörler (HOCT)	23
2.3.21. Onkositom ve Kromofob RHK'lerin Ayırıcı Tanısı	24
2.3.22. İmmünohistokimyasal Belirteçler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Olgu Seçimi	31
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	31
3.3. İmmünohistokimyasal Analiz	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Klinik Parametreler	32
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	36
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARPP	Ankyrin repeat domain containing protein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMACR	Alpha-methylacyl-CoA racemase
BHD	Birt-Hogg-Dubé Sendromu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CK	Sitokeratin
CD82	Cluster of differentiation 82
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Epithelial membrane antigen
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
FLCN	Folliculin
HCI	Hale's colloidal iron
HMB-45	Human melanoma black-45
ISUP	International Society of Urological Pathology
KAI1	Kangai 1
MiT	Microphthalmia Associated Transcription
m-RNA	Mitochondrial ribonucleic acid
MR	Magnetic resonance imaging
NPD	Negatif prediktif değer
PAX-2	Paired box gene-2
PPD	Pozitif prediktif değer

RHK	Renal hücreli karsinom
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
TGF beta-1	Transforming growth factor beta-1
TFE	Transcription factor E
TFEB	Transcription factor EB
TFE3	Transcription factor E3
USG	Ultrasonografi
VHL	Von Hippel-Lindau Hastalığı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İnsan genomu üzerindeki keratin genlerinin organizasyonu. Tip I ve tip II genleri sırasıyla 17. ve 12. kromozom üzerinde bulunurlar	26
2.2. S100A1 ilgili moleküllerle etkileşime geçebilmek için kalsiyuma bağımlı değişiklikler göstermektedir	28
2.3. KAI1 ve bağlayıcı proteinler arasında, hücrelerde metastatik davranışı engelleyen etkileşimlerin şematik gösterimi	29
4.1. Olguların tümör tiplerine göre dağılımları	34
4.2. Olguların tümünde ve histolojik alt tiplerine göre yaş ortalamaları	34
4.3. Kromofob RHK ve onkositom olguları ve tüm olgularda cinsiyet dağılımları	35
4.4. Histolojik alt tiplerine göre tümör lateralitesi	35
4.5. Olgularda histolojik alt tiplere göre tümör çapı	36
4.6. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda kırışık nükleer membran ve bir kısmında perinükleer halo bulunan retiküler sitoplazmalı tümöral hücreler	39
4.7. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda membranöz kuvvetli CK7 pozitifliği	39
4.8. CK7 ekspresyonunun fokal ve az sayıda hücrede izlendiği klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusu	40
4.9. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda S100A1 negatifliği	40
4.10. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda membranöz zayıf, orta ve kuvvetli KAI1 (CD82) pozitifliği	41
4.11. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda granüler eozinofilik sitoplazma ve perinükleer halo içeren tümöral hücreler	41
4.12. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda CK7 pozitifliği	42
4.13. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda CK7 negatifliği internal kontrol ile birlikte izlenmekte	42

	Sayfa
4.14. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda KAI1 (CD82) pozitifliği	43
4.15. Onkositom olgusunda hiposellüler stroma içerisinde, düzgün nükleer membrana sahip onkositik hücrelerden oluşan yuvalanmalar	43
4.16. Onkositom olgusunda tümör hücrelerinde yaygın ve kuvvetli sitoplazmik S100A1 pozitifliği	44
4. 17. S100A1 ekspresyonunun %10'un altında kalarak negatif olarak değerlendirildiği onkositom olgusu	44
4.18. Seyrek tümör hücresinde membranöz CK7 pozitifliği izlenen onkositom olgusu	45
4.19. Onkositom olgusunda KAI1 (CD82) negatifliği	45

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. RHK ile birliktelik gösterebilen durumlar	17
2.2. Renal neoplazilerin 2016 DSÖ sınıflaması	18
2.3. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi	19
2.4. DSÖ / ISUP berrak hücreli RHK ve papiller RHK derecelendirme sistemi	20
2.5. Renal hücreli karsinom evrelemesi (AJCC 2010)	21
2.6. Renal onkositom ve kromofob RHK'yi birbirinden ayıran özellikler	36
4.1. Onkositom olgularının özellikleri	43
4.2. Kromofob RHK olgularının özellikleri	44
4.3. Kromofob RHK Olgularında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) Boyama Sonuçları	48
4.4. Onkositom olgularında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) Boyama Sonuçları	49
4.5. Kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu	57
4.6. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu	57
4.7. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu	57
4.8. Kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu	58
4.9. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında S100A1 Ekspresyonu	58
4.10. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında S100A1 ekspresyonu	58

4.11. Kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu	59
4.12. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu	59
4.13. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI (CD82) ekspresyonu	59
4.14. Onkositomların kromofob RHK'lerden ayrımında immünohistokimyasal belirteçlerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD (%)	60
4.15. Kromofob RHK ve onkositomlarda immünohistokimyasal boyanma profilleri	60
4.16. Klasik kromofob RHK'ler ve eozinofilik kromofob RHK'lerde immünohistokimyasal boyanma profilleri	61

1. GİRİŞ

Böbrek tümörlerinin büyük bir kısmı epitelyal orijinli ve maligndir. Renal epitelyal tümörlerin sınıflaması son dekadlarda belirgin değişikliklere uğramıştır. Temel morfoloji, immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler patolojideki gelişmeler farklı tümör tiplerini gündeme getirmiştir. Son olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında yayınladığı ürogenital tümörlerin sınıflamasında belirgin revizyonlar mevcuttur. Böbrek tümör tipleri arasına herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu-ilişkili renal hücreli karsinom (RHK), süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili RHK, tübülökistik RHK, edinsel kistik hastalık-ilişkili RHK ve berrak hücreli papiller RHK gibi yeni epitelyal tümör tipleri dahil edilmiştir.

Dünyada tüm kanserlerin yaklaşık %2'si böbrek kaynaklıdır. Bu tümörlerin %85'i renal hücrelerden köken alırken, %12'si toplayıcı sistemden kaynaklanmaktadır. Geri kalanı ise nadir izlenen malignitelerdir. Erkekler kadınlara nazaran iki kat daha sık etkilenirler ve sıklıkla 60'lı yaşların başlarında tanı alırlar (1). Böbrek tümörlerinin etyolojisinde en önemli etken sigara içimidir. Endüstriyel ürünlerdeki karsinojenik arseniğe direkt ya da içilen sular aracılığı ile maruz kalmak RHK riskini %30 arttırmaktadır. Kesin olarak kanıtlanamasa da, asbest, kadmiyum, bazı organik çözücüler, pestisid ve fungal toksinler böbrek için muhtemel karsinojenlerdir. Çok sayıdaki retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda artmış vücut kitle indeksinin böbrek kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obezite ve sigara içiminden bağımsız olarak hipertansiyon öyküsü de RHK insidansını arttırmaktadır (2).

Böbrek, çeşitli ailesel kanser sendromlarından etkilenmektedir. Bunlar içerisinde Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), herediter papiller renal kanser, herediter leiomyomatozis ve RHK, Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD), tuberoz skleroz ve yapısal 3. kromozom translokasyonu bulunmaktadır. Her bir sendrom farklı tipte RHK'ye yatkınlık oluşturmaktadır. Etkilenen olgularda tümör bilateral ve çok sayıda olabilmektedir. Sendroma ait genetik özellikleri taşıyan olgular böbrek ve böbrek dışı tutulumlar açısından düzenli takip edilmelidir (2).

Renal hücreli karsinomların sitoarşitektürel, özellikle de genetik ve davranışsal özelliklerine göre konvansiyonel (berrak hücreli) tipten farklı alt tiplere

ayrılması gerekmektedir. Bunlardan biri olan kromofob RHK tüm RHK'lerin %5'ini oluşturmaktadır. Tümör keskin sınırlı, geniş sitoplazmalı hücrelerin karakteristik olarak tabakalar, bazen de mikrokistik ve adenomatöz paternde düzenlenmesiyle meydana gelmektedir. Hücrelerin sitoplazmaları soluk, asidofilik karakterdedir ve nükleus çevresinde berrak alan içermektedir. Kromofob RHK'lerde histogenetik açıdan ilginç, pratikte ise oldukça önemli olan konu onkositomlarla olan ilişkisidir. Bu iki tümörün yakın ilişkisinden kuvvetle şüphelendiren durumlar;

- Kromofob RHK'ler için karakteristik ultrastrüktürel özellik olan sitoplazmik vakuollerin mitokondri kaynaklı olduğu ve mitokondri dış membranının tomurcuklanmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Renal onkositomlardaki belirgin intrasitoplazmik vakuoller de mitokondriyal orijinlidir.
- Kromofob RHK'lerin mitokondriden oldukça zengin, dolayısıyla daha granüler görünümde sitoplazmaya sahip eozinofilik alt tipi bulunmaktadır ve bu alt tipin bazı alanlarının renal onkositomdan pratikte ayrılması mümkün olmamaktadır.
- Bazı renal onkositozis olgularında dominant nodül onkositom değil, kromofob RHK'dir.
- Birçok immünohistokimyasal belirteç (paxillin, parvalbümin, kidney specific cadherin, RON proto-onkogene, maspin, progesteron reseptör ve c-KIT) kromofob RHK ve onkositomlarda eksprese edilirken diğer renal tümörlerde ekspresyonları gösterilememiştir.
- BHD sendromunda kromofob RHK ve hibrid kromofob-onkositik neoplazmlar gelişmektedir (3).

Kromofob RHK'ler ile onkositomların ayrımı patologlar için önemli ve nispeten sık karşılaşılan bir sorundur. Bu iki tümörün ayırıcı tanısı için morfolojik bulgular yanı sıra çok sayıda immünohistokimyasal belirteç kullanılmış, ancak bu belirteçlerin ayırıcı tanı açısından yetersiz kaldıkları gösterilmiştir. Sitokeratin 7 (CK7) immünohistokimyasal belirteçler arasında potansiyel olarak en yararlı olanıdır. Ancak ideal tek bir immünohistokimyasal belirteç veya panel konusunda arayışlar devam etmektedir. Biz çalışmamızda, CK7'ye ek olarak KAI1 (CD82) ve S100A1 ekspresyonlarının ayırıcı tanındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji

Ürogenital sistem, insan embriyogenezinde en son gelişen organ sistemi olup gelişimini üç aşamada tamamlamaktadır. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefroz'dur (4).

Pronefroz hamileliğin 3. haftasının sonunda servikal bölgede gelişen, glomus (glomerül benzeri yapı), tübüller ve bir duktustan oluşan fonksiyon göstermeyen rudimenter bir organdır. Glomus ve tübüller regrese olurken pronefrik duktus kaudal olarak ilerlemekte ve mezonefrik duktusu oluşturmaktadır (4).

Mezonefroz hamileliğin 4. haftasında intratorasik bir organ olarak mezonefrik duktus hücrelerinden gelişir. Mezonefrik böbrek 20-40 nefron içerir ve tam gelişmiş bir nefron tübüllerin proksimal ve distal segmentleri ile mezonefrik duktusa bağlanan glomerüllerden oluşur (5). Distal mezonefrik duktus kloaka ile birleşerek mesanenin prekürsörünü oluşturur. Mezonefrik böbrek gestasyonun 4. ayının sonuna kadar fonksiyonuna devam etmektedir (4).

Metanefroz ya da kalıcı böbrek üreterik tomurcuk ile metanefrik mezenkim ya da blastemin etkileşimiyle gelişir. Gestasyonun 5. haftasında metanefrik mezenkimden eksprese edilen faktörlerin etkisi ile üreterik tomurcuk tekrarlayan dallanmalarla renal pelvis, kaliks ve toplayıcı duktusları oluşturur. Üreterik tomurcuğun indüklemesiyle metanefrik mezenkim glomerül, proksimal ve distal tübül ve Henle kıvrımına diferansiye olur (4).

2.2.Anatomi ve Histoloji

Gelişim sırasında metanefrik böbrekler sakrum üzerinde pelviste birbirlerine yakın lokalizasyonda bulunmaktadır. Gestasyonun altıncı ve dokuzuncu haftaları arasında birbirlerinden uzaklaşırlar ve nihai pozisyonları olan lumbar pozisyonlarına doğru yer değiştirirler. Bu yer değiştirme ile birlikte, common iliak arterin dallarından beslenen böbrek, son pozisyonunda distal aortun yüksek seviyelerinden kaynaklanan arterle beslenir. Kaudal pozisyonundaki damarlar involüsyona uğrar, devamlılığını koruyan inferior dallar ise aksesuar renal arteri oluştururlar (4).

Her bir böbrek, kadınlarda 115-155 gram, erkeklerde ise 125-170 gram ağırlığında, 11-12 cm uzunluğunda, 5-7,5 cm genişliğinde, 2,5-3 cm kalınlığındadır. Hiler bölgede ana renal arter ön ve arka dala ayrılır, bu dallar daha sonra böbrek parenkimini besleyen apikal, üst, orta, alt ve arka segmental dallara ayrılır. Segmental dallar arasında kollateral dolaşım yoktur, bu nedenle segmental arterin kesilmesi ilgili parenkimal segmentin nekrozuna sebep olur. Böbrek içerisindeki venler segmental dağılım göstermezler ve aralarında çok sayıda anastomoz bulunur (4).

Böbrek kesit yüzeyinde dış soluk bölge korteks, iç koyu bölge medullayı temsil eder. Glomerül ve kıvrımlı tübül yapıları kortekse granüler görünüm verirken, medulladaki piramid adı verilen çizgili koni şeklindeki yapıları, henle kulbu ve toplayıcı tübüller oluşturmaktadır. Korteks yaklaşık 1 cm kalınlığındadır ve iki arşitektürel bölgeden oluşur: kortikal ve medüller bölge. Korteks her bir piramidi çevreler ve piramidler arasında uzanarak Bertin septalarını oluşturur. Her bir piramid çevresindeki kortikal parenkim ile birlikte renal lobu oluşturur. İnsan böbreği ortalama 14 lobdan oluşmaktadır. Piramidlerin tabanı kortikomedüller geçiş bölgesinde bulunurken, apeks renal pelvise doğru uzanır ve papillayı oluşturur. Her bir papillada toplayıcı tübüllerin distal uçlarını temsil eden 20-70 açıklık bulunur (3,4).

Renal pelvis proksimal üreterin kese benzeri genişlemesidir, iki ya da üç majör kaliks, papillaların açıldığı minör kalikslere dallanır. Renal sinüs böbreklerin medial ya da konkav kenarlarında lokalizedir ve böbreği besleyen büyük arterler, venler, lenfatikler ve nöral yapıları içerir. Yağ dokusu renal sinüsü doldurur ve perirenal yağ dokusu olarak devam eder. Renal kapsül, sinüs içerisinde kortikal parenkimi çevrelemez. Beckwith, Wilms tümörlerinde renal sinüsün yayılım yolu olduğuna dikkati çekmiştir ve bu durum RHK'lerde de gösterilmiştir (4).

Korteksi oluşturan kortikal alan glomerül, proksimal ve distal tübüller, toplayıcı duktusların başlangıç kısmı ile interlober arter, ven, arteriol, venül, kapiller ve lenfatiklerden meydana gelmektedir. İnterstisyel boşluk peritübüler kapiller pleksus ve interstisyel hücreleri içermektedir (3). Medüller alan ise bu bölgeye giren

proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı duktuslardan oluşmaktadır. Medüllada glomerül bulunmaz (4).

Glomerül terimi, glomerüler kapiller yumak ve Bowman kapsülünü ifade etmek için kullanılır, ancak bu terim sadece kapiller yumağı kapsamamakta, bu kapiller yumağı destekleyen hücreler ve hücreleri çevreleyen matris materyali içeren santral mezangial bölgeyi de kapsamaktadır (4).

Kapillerler bazal membran içerirler, endotelial hücrelerle döşelidirler ve podosit ismi de verilen Bowman kapsülünün visseral tabakasını oluşturan epitelyal hücrelerle çevrilidirler. Bowman kapsülünün visseral epiteli getirici arteriyolün girip götürücü arteriyolün çıktığı vasküler kutupta paryetal epitel ile devamlılık göstermektedir. Bu iki döşeyici epitel arasındaki boşluk Bowman aralığı ya da üriner boşluk olarak isimlendirilir. Üriner kutupta ise Bowman aralığı ve paryetal epitel, proksimal tübüle ait lümen ve tübül epiteli olarak devamlılık göstermektedir. Glomerül filtre edici bariyer, pencere içeren endotel, periferik glomerüler bazal membran ve podositlerin ayakları çıkıntılarının arasındaki ince zarı oluşturmaktadır (4).

2.3. Böbrek Tümörleri

İlk renal neoplazm yaklaşık 200 yıl önce tanımlanmıştır. Renal neoplazmların büyük bir kısmı epitelyal orijinli ve maligndir. Renal hücreli neoplazmlar renal tübüller epitelinden kaynaklanırlar. Papiller adenom ve onkositomlar benign olarak kabul edilirken, multiloküler kistik renal neoplazm düşük malign potansiyelli, geri kalan renal hücreli neoplazmların hepsi malign olarak nitelendirilir (1).

2.3.1.Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinomlar tüm kanserlerin %2'sini oluşturur. İnsidansı ülkelere göre değişmekle beraber en yüksek Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde saptanmıştır. Erkeklerde kadınlara oranla iki katı daha sık izlenir. Renal hücreli karsinom her yaşta izlenebilir, 6-7. dekadlarda en yüksek insidansa ulaşır. Son 2 dekada insidansı kademeli olarak artış göstermektedir. Ayrıca tanısal tekniklerin gelişimi ve erken tespit ile 5 yıllık sağkalımda da gelişmeler izlenmiştir.

Buna rağmen RCC olgularının %30'unda metastatik hastalık bulunmaktadır ve lokalize tümörü olup tedavi edilen olgularda ise %40 rekürrens ortaya çıkmaktadır. Metastatik hastalık izlenen olgularda median sağkalım yaklaşık 12 aydır (5).

Renal hücreli karsinomlar, Von Hippel-Lindau hastalığı, edinilmiş kistik hastalık, tuberoz skleroz, erişkin tipi polikistik böbrek hastalığı gibi durumlara eşlik edebilmektedir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. RHK ile birliktelik gösterebilen durumlar (2,3):

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı
Hereditör papiller renal hücreli karsinom
Birt-Hogg-Dubé sendromu
Süksinat dehidrogenaz mutasyonu
Cowden sendromu
Edinilmiş kistik hastalık
Erişkin tipi polikistik böbrek hastalığı
Tuberoz skleroz
Nöroblastom
Hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu
Malign lenfoma

2.3.2. Sınıflama

2016 DSÖ sınıflaması Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Renal neoplazilerin 2016 DSÖ sınıflaması: (6)

<p>Renal Hücreli Tümörler</p> <p>Berrak hücreli renal hücreli karsinom</p> <p>Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm</p> <p>Papiller renal hücreli karsinom</p> <p>Hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinoma-ilişkili renal hücreli karsinom</p> <p>Kromofob renal hücreli karsinom</p> <p>Toplayıcı kanal karsinomu</p> <p>Renal medüller karsinom</p> <p>MiT ailesi translokasyon renal hücreli karsinomlar</p> <p>Süksinat dehidrogenaz-eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom</p> <p>Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom</p> <p>Tübülökistik renal hücreli karsinom</p> <p>Edinsel kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom</p> <p>Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom</p> <p>Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan</p> <p>Papiller adenom</p> <p>Onkositom</p> <p>Metanefrik tümörler</p> <p>Metanefrik adenom</p> <p>Metanefrik adenofibrom</p> <p>Metanefrik stromal tümör</p> <p>Başlıca çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler</p> <p>Nefrojenik kalıntılar</p> <p>Nefroblastom</p> <p>Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom</p> <p>Pediyatrik kistik nefroma</p>	<p>Mezenkimal tümörler</p> <p><i>Başlıca erişkinlerde görülen mezenkimal tümörler</i></p> <p>Leiomyosarkom</p> <p>Anjiosarkom</p> <p>Rabdomyosarkom</p> <p>Osteosarkom</p> <p>Sinovyal sarkom</p> <p>Ewing sarkomu</p> <p>Anjiomyolipom</p> <p>Epiteloid anjiomyolipom</p> <p>Jukstaglomerüler hücreli tümör</p> <p>Renomedüller interstisyel hücreli tümör</p> <p>Schwannom</p> <p>Soliter fibröz tümör</p> <p><i>Başlıca çocuklarda görülen mezenkimal tümörler</i></p> <p>Rabdoid tümör</p> <p>Konjenital mezoblastik nefroma</p> <p>İnfantların ossifiyan renal tümörü</p> <p>Berrak hücreli sarkom</p> <p>Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi</p> <p>Kistik nefroma</p> <p>Mikst epitelyal ve stromal tümör</p> <p>Nöroendokrin tümörler</p> <p>İyi diferansiye nöroendokrin tümör</p> <p>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</p> <p>Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</p> <p>Feokromositom</p> <p>Çeşitli tümörler</p> <p>Renal hematopoetik neoplazmlar</p> <p>Germ hücreli tümörler</p> <p>Metastatik tümörler</p>
---	---

2.3.3. Renal Tümörlerin Derecelendirme ve Evrelemesi

Renal tümörleri derecelendirmek için çok sayıda derecelendirme sistemi tanımlanmıştır. Bunlar arasında Fuhrman ve ark. (7) önerdiği sistem öne çıkmış ve yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sistem, tümörleri nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği ve nükleol belirginliğini değerlendirerek derecelendirmektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi

Derece	Nükleer boyut	Nükleer özellikler	Kromatin yapısı	Nükleol özellikleri
1	<10 mikrometre	Yuvarlak nükleus, düzgün nükleer kontur	Yoğun kromatin	Belirsiz nükleol
2	15 mikrometre	Yuvarlak nükleus, hafif düzensiz nükleer kontur	İnce granüler	Küçük, 400x büyütmede görülebilir
3	20 mikrometre	Oval-yuvarlak nükleus, düzensiz nükleer kontur	Kaba granüler	Nükleol belirgin, x100 büyütmede görülebilir
4	>20 mikrometre	Pleomorfik, tuhaf şekilli, çok loblu	Hiperkromatik, kaba kromatin	Makronükleol

Ancak bu sık kullanılan derecelendirme sistemi de subjektif olup sorunlar içermektedir. Bu nedenle DSÖ tarafından daha sade olan DSÖ / ISUP (International Society of Urological Pathology, Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu) derecelendirme sistemi önerilmiştir (8). Bu sistem derece 1-3 olan tümörler için nükleol belirginliği esas almaktadır. Derece 4 ise belirgin nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve / veya rabdoid ve / veya sarkomatoid diferansiyasyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Bu derecelendirme sistemi sadece berrak hücreli ve papiller renal hücreli karsinomlar için önerilmektedir.

Tablo 2.4. DSÖ / ISUP berrak hücreli RHK ve papiller RHK derecelendirme sistemi

Derece	Tanım
Derece 1	Nükleol yok ya da belirsiz ve 400x büyütmede bazofiliktir.
Derece 2	Nükleol belirgin ve 400x büyütmede eozinofiliktir, 100x büyütmede belirgin değil ancak görülebilir.
Derece 3	Nükleol 100x büyütmede belirgin ve eozinofiliktir.
Derece 4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve / veya sarkomatoid ve / veya rabdoid diferansiyasyon

Tümör evresi, hastalığın anatomik yayılım ve tutulum derecesini yansıtır, ayrıca RHK'nin klinik davranış ve sonuçlarını öngören en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Evreleme sistemleri 1960'lardan beri kullanılmakta, güncellenmeye ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

Tablo 2.5. Renal hücreli karsinom evrelemesi (AJCC 2010) (9)

PRİMER TÜMÖR (T)			
TX: Primer tümör değerlendirilemedi.			
T0: Primer tümöre ait kanıt yok.			
T1: Tümörün en büyük boyutu ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı			
T1a: Tümörün en büyük boyutu ≤ 4 cm, böbreğe sınırlı			
T1b: Tümörün en büyük boyutu > 4 cm, ancak ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı			
T2: Tümörün en büyük boyutu >7 cm, böbreğe sınırlı			
T2a: Tümörün en büyük boyutu >7 cm, ancak ≤10 cm, böbreğe sınırlı			
T2b: Tümörün en büyük boyutu >10 cm, böbreğe sınırlı			
T3: Tümör majör venlere ya da perinefrik dokulara uzanmış, ancak aynı taraftaki adrenal glandı tutmamış ya da gerota fasyasını aşmamış			
T3a: Tümör makroskopik olarak renal ven ya da kas içeren segmental dallarına uzanmış ya da perirenal ve / veya renal sinüs yağ dokusunu invaze etmiş, ancak Gerota fasyasını aşmamış			
T3b: Tümör makroskopik olarak diyafram altındaki vena kava'ya uzanmış			
T3c: Tümör makroskopik olarak diyafram üzerinde kalan vena kava'ya uzanmış ya da vena kava duvarını invaze etmiş			
T4: Tümör gerota fasyasını aşmış (aynı taraf adrenal glanda uzanım göstermesi dahil)			
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)			
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.			
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.			
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.			
UZAK METASTAZ (M)			
M0: Uzak metastaz yok			
M1: Uzak metastaz			
ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 ya da T2	N1	M0
	T3	N0 ya da N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Bu bölümde, DSÖ 2016 sınıflamasında yer alan renal hücreli tümör tipleri hakkında nispeten sınırlı bilgi verilecek olup sadece araştırmanın konusunu oluşturan kromofob RHK ve onkositomdan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

2.3.4. Berrak Hücreli (Konvansiyonel) RHK

Renal tümörlerin yaklaşık %60'ını oluşturarak en sık izlenen renal kanserdir (1). Renal hücreli karsinomlar proksimal tübüler epitelden kaynaklanmaktadır (10). Her yaş grubunda izlenebilmekle birlikte 40 yaşından sonra görülme riski artmaktadır ve erkeklerde 2 kat daha sık izlenmektedir (1,11,12).

Makroskopik incelemede bu tümörler intrasitoplazmik yağ birikiminden ötürü altın sarısı renkte izlenirler, ancak yüksek dereceli tümörler daha az yağ ve glikojen içeriklerinden dolayı değişik görünümlere sahip olabilirler (5). Mikroskopik olarak olguların yaklaşık %50'sinde asiner ya da solid büyüme paterni mevcuttur. Geri kalan olgularda ise tümör solid, tabaka benzeri, kistik, psödopapiller, tübüler ve sarkomatoid büyüme paternlerinin karışımından oluşmaktadır (1,5). Tümör hücreleri berrak veya eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip olabilir.

2.3.5. Düşük Malign Potansiyelli Mültiloküler Kistik Renal Neoplazm

Daha önce mültiloküler kistik RHK olarak adlandırılan tümörü olan hastalarda rekürrens ve metastaz bildirilmemesi göz önüne alınarak DSÖ tarafından bu tümörlerin “düşük malign potansiyelli mültiloküler kistik renal neoplazm” olarak adlandırılması önerilmiştir.

Makroskopik olarak çevre parankimden fibröz psödokapsülle ayrılan, iyi sınırlı multikistik kitlelerdir. Solid tümör alanı ve nekroz içermezler (5). Mikroskopik olarak kistler bol, berrak sitoplazmalı tek sıralı tümör hücreleri ile döşelidir. Tümör hücreleri düşük derecelidir (DSÖ / ISUP derece 1 veya 2). Kistleri ayıran fibröz septalar maksimum küçük hücre grupları içerebilir, ancak solid, ekspansil büyüme bulunmaz (13).

2.3.6. Papiller RHK

Papiller RHK ikinci sıklıkta izlenen RHK tipidir. Konvansiyonel RHK'lara göre mültisentrik, bilateral ve böbreğe sınırlı olma eğilimindedirler (3,14). Olguların yaklaşık üçte biri fibröz psödokapsülle çevrilidir ve renal kortekste yerleşen, sınırları belirgin kitle şeklinde prezante olurlar.

Tümörün rengi mikroskopik özelliklerine göre değişebilir, çok sayıda köpüksü makrofaj içeren tümörler sarı-açık kahverengi izlenirken, tümör içine kanama olduğu bölgeler daha koyu kahverengi görülür (5). Mikroskopik olarak değişken oranda papiller ve tübüler yapılar ile birlikte içinde papiller uzanımlar ya da duvarında infiltrasyon alanları içeren kistlerden oluşmaktadır. Papillalar yer yer yalancı çok katlı görünüme sahip tek sıra hücrelerle çevrelenmiştir. Papiller yapıların kolları sıklıkla makrofajlarla infiltridir. Bazı tümörlerde papiller yapılar kompakt ve birbirleriyle bitişik düzenlenim gösterdiklerinden solid görünüme sahip olabilmektedirler. Epitel hücreleri küboidal, kolunmar ya da yüksek kolunmar özelliktedir. Nükleus özellikleri küçük yuvarlaktan, sınırları düzensiz ve nükleollerini belirgin olana dek değişkenlik gösterebilir (15). Değişik morfolojik görünümleri sebebiyle papiller RHK'ler tip 1 ve tip 2 olarak alt tiplendirilmektedir. Ancak bu iki alt tip arasında prognostik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (16).

2.3.7. Herediter Leiomyomatozis ve RHK-ilişkili RHK

Nadir tümörlerdir. Non-renal leiomyomatozis zemininde oluşurlar ve germline fumarat hidrataz mutasyonları gösterirler (17). Bu tümörler genellikle papiller arşitektüre sahiptir, ancak kribriiform ve solid paternler de görülebilir. Hücreler bol eozinofilik sitoplazmalı olup, nükleusları iri, nükleollerini çok belirgindir. Perinükleoler berraklaşma mevcuttur. Prognozları oldukça kötüdür (18).

2.3.8. Toplayıcı Kanal Karsinomu

Bellini duktus karsinomu olarak da bilinen toplayıcı kanal karsinomu, tüm renal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturan nadir bir RHK tipidir. Renal medüller piramid yerleşimli toplayıcı duktuslardan köken alan bu tümör hızlı progresyon gösterir ve kötü prognoza sahiptir (19).

Toplayıcı duktus karsinomları medullada yerleşim gösteren unifokal, solid, kirli beyaz renkte ve sert kıvamlıdır, hemoraji ve nekroz odakları ile kistik alanlar içerebilmektedir. Tümör kötü sınırlıdır ve sıklıkla renal sinüs ve hiler yağ dokuya uzanım göstermektedir (5). Mikroskopik olarak kordon benzeri alanlarla birlikte kompleks tübülopapiller arşitektüre sahiptir. Belirgin stromal desmoplazi değişmez özelliklerindedir. Tümör hücreleri içerdikleri nükleer pleomorfizm ve belirgin nükleolle birlikte hemen her zaman yüksek nükleer dereceye sahiptirler. Küçük damar invazyonu sıktır ve olguların %20'sinde renal ven tutulumu izlenmektedir (1).

Tanı anında olguların çoğunda uzak metastaz izlenir. Toplayıcı duktus karsinomunun klinik davranışı genellikle çok agresiftir (3).

2.3.9. Renal Medüller Karsinom:

Agresif klinik gidiş gösteren nadir bir tümördür. Genç erişkin hastaları, özellikle de siyah ırkı etkiler ve orak hücre anemisi taşıyıcılığı ile hemen daima ilişkilidir. Tanı anında metastaz sıktır ve sıklıkla bölgesel lenf nodları, adrenal gland, akciğer, karaciğer, inferior vena kava ve peritona metastaz yapmaktadır (20).

Tümör, belirgin nükleole sahip yüksek dereceli hücrelerin solid yuvalanmalar ve tübül yapıları oluşturmasıyla meydana gelmektedir. Yolk sak benzeri mikrokistik ve retiküler büyüme paterni ile adenoid kistik karsinom benzeri alanlar içerebilmektedir. Çevre stroma sıklıkla fibrotik ya da desmoplastiktir ve çoğunu polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yoğun inflamatuvar hücrelerce infiltridir (5).

2.3.10. MiT Ailesi Translokasyon RHK

MiT ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF'yi içerir. Xp11 translokasyon RHK'si ilk olarak 2004 DSÖ sınıflamasına dahil olmuştur ve TFE3'ü tutan füzyon göstermektedir. t(6;11) RHK'lerinin TFEB'i tutan gen füzyonu içerdiği son zamanlarda gösterilmiştir. Klinik, morfolojik, immünohistokimyasal ve genetik olarak Xp11 translokasyon RHK'sine benzerlikleri nedeniyle t(6;11) RHK'lerinin de MiT translokasyon RHK'si başlığı altına dahil edilmesine karar verilmiştir (21). Her iki tümör genellikle genç yaş grubunda görülür. Histopatolojik özellikler diğer RHK'lara benzeyebilir ve translokasyonları gösteren nükleer immünohistokimyasal boyalar ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tanı konur.

2.3.11. Süksinat Dehidrogenaz (SDH) Eksikliği İlişkili RHK

Nadir bir tümördür. Başlıca genç erişkinlerde görülür ve çoğu hastada SDH geninde germline mutasyonlar mevcuttur (22). Çoğu tümör soliddir. Kesit yüzleri kahverengi, bazen kırmızıdır. SDH eksikliği ilişkili RHK vakuollü eozinofilik veya berrak hücrelerden oluşur. Sitoplazmik vakuoller en ayırdedici özellikleridir. İmmünohistokimya tanıda çok yararlıdır, çünkü mitokondrial kompleks II'nin disfonksiyon belirleyicisi olan SDHB'nin ekspresyon kaybı mevcuttur. Çoğu olgu iyi

prognoza sahiptir. Sarkomatoid diferansiyasyon ve nekroz gösteren olgularda prognoz kötüdür.

2.3.12. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom:

Tüm renal tümörlerin %1'inden azını oluşturur. Olgular geniş yaş dağılımına sahiptir ve kadın / erkek oranı 4'tür. Kortikal ya da santral lokalizasyonda, kesit yüzü homojen gri-beyaz ya da soluk sarı renklidir. Nekroz sık olmasa da izlenebilmektedir. Mikroskopik incelemede müsinöz stroma içinde dar ve elonge tübül yapıları görülür. Paralel ve lümenlerini kaybetmiş uzun tübül yapıları iğsi hücreli bir görünüm sergiler ve bu patern baskın olduğunda leiomyom gibi mezenkimal neoplazmları taklit edebilirler. Nükleuslar üniformdur ve düşük dereceli nükleer özelliklere sahiptirler (23). İmmunhistokimyasal olarak papiller RHK'ye benzer şekilde CK7, CK19, AE1/AE3, EMA, AMACR pozitif, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ile değişken boyanma göstermektedirler (13). Birçok olguda prognoz iyi olmakla birlikte daha agresif klinik gidişe sahip olgular da bildirilmiştir.

2.3.13. Tübülökistik RHK

Bugüne dek 70'den az olgu bildirilmiştir (21). Erkek baskınlığı (7 kat) mevcuttur. İyi sınırlı, genellikle kapsüllü tümörlerdir. Kesit yüzleri beyaz veya gridir. Mikroskopik olarak, küçük ve orta çaplı tübüller ve kistik tübüllerden oluşur. Hücreler bol eozinofilik sitoplazmalıdır, sıklıkla, en azından fokal olarak kabara çivisi görünümündedir. Nükleus iri, nükleol belirgindir. Stroma hiposellüler ve fibrotiktir. Olguların büyük çoğunluğunda tümörün gidişi iyidir. Sadece az sayıda olguda kemik, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz bildirilmiştir.

2.3.14. Edinilmiş Kistik Hastalık-İlişkili RHK:

Son dönem böbrek hastalarında izlenen böbrek epitelyal neoplazmalarının %36'sını oluşturarak son dönemde bu hastalarda en sık izlenen histolojik tip olarak yerini almıştır. Sıklıkla 10 yıldan fazla hemodiyaliz tedavisi alan olgularda izlenmekte ve tedavi süresi arttıkça insidansı da artmaktadır (24). Makroskopik olarak, tümör kesit yüzeyi gri, sarı ya da kahverengi olup kanama ve nekroz odakları nadiren izlenmektedir (24). Tümör sıklıkla iyi sınırlı olup bazen mültinodüler ve zemindeki kistik hastalıkla karışık düzensiz sınırlı olabilmektedir. Mikroskopik olarak, tümöral hücreler diffüz tabakalar, makro ve mikro kist yapıları, tübülopapiller

ve yuvalanmalar oluşturmaktadır. Ayrıca hücreler arası ve hücre içi lümen benzeri boşluklar kribriform arşitektürel görünüme ya da hücre içi mikrokistik yapılanmaya sebep olmaktadır. Tümöral hücreler hafif düzensiz nükleer sınırları ve geniş eozinofilik sitoplazmalarıyla Fuhrman derece 3 görünümüne sahiptirler. Tümörde okzalit kristalleri ve hemosiderin pigmenti sıklıkla izlenmektedir (25). Tümörü oluşturan hücreler AMACR, CD10, CD57 ve vinculin ile pozitif, CK7 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerle negatif immünreaksiyon göstermektedirler (24). Prognoz genellikle iyidir (1). Bununla birlikte sarkomatoid değişiklik ve rabdoid özellikte olanlar metastaz yapabilirler.

2.3.15. Berrak Hücreli Papiller RHK

Tüm renal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Sporadik olarak son evre böbrek hastalığında ve Von Hippel Lindau sendromunda gelişir. Berrak hücreli papiller RHK düşük dereceli berrak epitelyal hücrelerden oluşan renal epitelyal tümördür. Epitelyal hücreler tübüller ve papiller yapılar oluşturur, nükleuslar bazal membrandan uzak, lineer düzenlenim gösterir. Tümör hücreleri diffüz CK7 ve karbonik anhidraz IX pozitifliğine sahiptir. Bu tümörler iyi gidiş gösterirler.

2.3.16. Renal Hücreli Karsinom, Sınıflandırılmayan

Daha önce tanımlanmış hiç bir RHK tipine uymayan özelliklere sahip heterojen grup tümörlerdir (5,26). DSÖ 2004 ürolojik tümörler sınıflamasına göre bir tümörün bu kategoriye dahil edilebilmesi için bilinen birkaç subtipin özelliklerini barındırması, müsin üretmesi, nadir epitelyal ve stromal elemanlar içermesi, epitelyal komponent içermeksizin sadece sarkomatoid morfolojiye sahip olması veya tümörü oluşturan hücrelerin daha önce tanımlanmamış nitelikte hücreler olması gerekmektedir. Görülme sıklığı %0.7-%5.7 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu kategorideki tümörler olumsuz histolojik özelliklere ve agresif klinik sonuçlara sahiptirler (27). Bu tümörlerin immünohistokimyasal boyanma paterni oldukça değişken olup histolojik özellikleri gibi her hangibir RHK subtipine uymamaktadır.

2.3.17. Papiller Adenom

Papiller adenomlar 2015 yılına dek 5 mm'den küçük tümörler olarak tanımlanmışlardır. DSÖ 2016 sınıflaması ise papiller adenomları papiller veya tübüller arşitektüre sahip, düşük DSÖ / ISUP dereceli, çapı 1.5 cm veya daha küçük,

kapsülsüz tümörler olarak tanımlamaktadır (28). Yaşla birlikte papiller adenomların görülme sıklığı artmaktadır (13). Renal parenkimde, kapsül altında lokalize, bir veya daha fazla sayıda gri beyaz ya da ten rengi, düzgün sınırlı nodüller olarak izlenmektedirler. Hücrelerin çoğu tip 1 papiller RHK'ye benzer özellikte oval yuvarlak nükleusludur. Nükleol belirgin değildir. Mitotik aktivite görülmez ve psammomatöz kalsifikasyon yapıları, köpüksü makrofajlar yaygındır (1). AE1/AE3, AMACR, EMA, CK7 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokinler ile pozitif immünreaksiyon göstermektedirler. Bu benign lezyon için tedaviye ihtiyaç yoktur (13).

2.3.18. Kromofob RHK

Kromofob RHK ilk olarak 1985 yılında Thoenes ve ark. (29) tarafından tanımlanmış olup, 1988 yılında 32 olguluk seride berrak hücreli RHK'den daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (30). Bu tümör karakteristik mikroskopik, histokimyasal, ultrastrüktürel özellikleri kadar kendine özgü moleküler, genetik ve klinik özellikler de barındırmakta olup düşük rekürrens ve metastaz oranlarıyla iyi klinik sonuçlara sahip RHK alt tipidir (5,31,32). Bu tümörü tanımak iki nedenle önemlidir; birincisi, berrak hücreli RHK'den önemli derecede iyi prognoza sahiptir, ikincisi de benign bir tümör olan onkositomla benzer morfolojik özelliklerinin bulunmasıdır (5).

Onkositomlara benzer olarak toplayıcı duktus sisteminin intercalated hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,5,33). Son yıllarda birçok araştırmacı kromofob RHK ve onkositom arasında bir bağlantı olabileceğine dikkat çekmekte ve hibrid tümörlerin olabileceği fikrini ortaya atmaktadır.

Kromofob RHK'lerin tipik ve eozinofilik olarak iki histolojik tip tanımlanmıştır. Yoğun eozinofilik (onkositik) sitoplazmalı hücrelerin baskınlığı %30 olguda görülür ve bu grup "eozinofilik varyant kromofob RHK" olarak kabul edilir (5). Yapılan çalışmalarda prognozun klasik tipten farklı olmadığı gösterilmiştir (1, 34).

Genetik Özellikler

Kromofob RHK'ler genetik olarak 1. kromozom ve Y kromozomu kayıplarıyla beraber, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21. kromozom kayıplarının kombine

formlarıyla karakterizedirler. Birden çok kromozom kayıpları hipodiploid tümör hücrelerine sebep olur ki bu özellik birçok tümör tipi arasında kromofob RHK'lere özeldir (5,35,36). Olguların %32'sinde p53 mutasyonu ve %9'unda ise PTEN mutasyonu saptanmıştır (37). Sarkomatoid kromofob RHK'lerde ise 1, 2, 6, 10 ve 17. kromozomlarda multipl kromozomal kazanç izlenmektedir. Bununla birlikte metastaz kapasitesi ile kromozomal kazanç arasında ilişki bulunamamıştır.

Birt–Hogg–Dubé sendromu benign kütanöz lezyonlar (fibrofoliküloma), pulmoner kistler, spontan pnömotoraks ve bilateral, mültifokal RHK ile karakterize bir sendromdur. Bu ailesel hastalıkta %30 olguda kromofob RHK, %5 olguda onkositom ve %50 olguda ise her iki tümör birlikte izlenmektedir. Bu sendrom 17. kromozom kısa kolu üzerindeki folliculin (FLCN) gen mutasyonu ile karakterizedir (38).

Klinik Özellikleri

Kromofob RHK tüm renal epitelyal tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 6. dekad içerisinde olup 27-86 yaşlar arasında izlenebilmektedir. Kadın ve erkekler benzer oranlarda etkilenmektedir (2). Sıklıkla tek taraflı renal kitleler şeklinde prezante olmaktadır. Sağ ve sol böbrek eşit olarak etkilenir ve nadiren bilateral görülmektedirler (5). Olguların %19-70'i insidental olarak tespit edilirken, semptomatik hastaların bir kısmında klasik yan ağrısı, hematüri ve palpabl kitle triadı izlenmektedir (1, 2, 5).

Makroskopik Özellikler

Makroskopik görünüm kromofob RHK tanısında oldukça faydalıdır. Karakteristik olarak iyi sınırlı, ancak kapsülsüz tümörlerdir. Homojen, bej-açık kahverengi kesit yüzüne sahiptirler (1, 2, 5,32). Tümör boyutu ortalama 8 cm olup 1 ile 30 cm arasında değişkenlik göstermektedir. Tümör sıklıkla lobüle görünümüne sahiptir. Yaklaşık 1/3-1/4 olguda makroskopik kanama ve nekroz izlenmektedir. Küçük tümörler renal kortekste yerleşirken, daha büyük tümörlerde bu özelliği belirlemek mümkün değildir (5,33). Olguların %67'sinde polar lokalizasyonda yerleşen tümör, %33 olguda ise orta kesim ya da tüm böbreği tutarak non-polar yerleşim göstermektedir (32). Makroskopik ya da mikroskopik mültifokalite seyrek ve olguların yalnızca %12'sinde görülmektedir. Makroskopik renal ven

invazyonu az sayıda olguda izlenmekte, ancak perirenal yağ dokuya invazyon 1/3'ten fazla olguda saptanmaktadır (5,32). Santral skar seyrek olarak görülmektedir.

Mikroskopik Özellikler

Arşitektürel özellikler

Kromofob RHK'ler sıklıkla iyi sınırlı ve genellikle fibröz kapsülden yoksundurlar. Çok büyük tümörler ve sarkomatoid değişiklik gösterenler çoğunlukla infiltratif olmasına rağmen bazı olgularda bu durum fokal olarak görülebilmektedir (32). Olgular arasında ve bazen aynı olgu içerisinde arşitektürel olarak belirgin heterojenite dikkati çekmektedir. Baskın büyüme paterni solid olup, hücre grupları gelişigüzel dağılmış, ince ve kalın fibröz septa ve berrak hücreli RHK'de izlenen küçük sinüzoidal damarların aksine baskın olarak orta çaplı kan damarlarıyla ayrılmışlardır. Fokal tübüler, kistik, tübülokistik ve papiller paternler de izlenebilmektedir. Olguların küçük bir kısmında sarkomatoid patern bulunmaktadır (1, 5). Yuvalanma paterni eozinofilik varyant kromofob RHK'lerde en sık izlenen patern iken, geniş alveoler ve solid büyüme mikst ve tipik histolojiye sahip tümörlerde yaygındır (32).

Sitoplazmik Özellikler

Klasik tipte, soluk ve retiküler sitoplazmaya sahip büyük hücreler ile granüler eozinofilik sitoplazmalı daha küçük hücreler mevcuttur. Eozinofilik varyantta ise belirgin eozinofilik sitoplazmaya sahip hücreler izlenir. Perinükleer berraklaşma (halo) daha sıklıkla tipik varyantta ve eozinofilik hücrelerde bulunur, tanısal önemi oldukça fazladır. Hücre membranları belirgindir ve bitki hücresi görünümüne sebep olmaktadır (5,32). Klasik tipte büyük, yuvarlak ve çok köşeli hücreler geniş berrak, ince vakuollü sitoplazmaya ve belirgin hücre membranına sahiptirler ki bu hücrelere kromofob hücreler de denir. Bu hücreler çoğunlukla vasküler kanallar çevresinde bulunurlar.

Nükleer Özellikler

Her iki tipte de nükleuslar tipik olarak düzensiz, kırışık çekirdek konturuna sahip ve hiperkromatiktir. Bu nükleer özellikler olguların büyük bir kısmında baskındır. Özellikle eozinofilik hücrelerde görülen perinükleer haloların tanısal

önemi olduğu düşünülmektedir. Binükleasyon tipiktir ve yaygındır. Fokal sitolojik atipiye sahip bizar nükleuslar olguların yarısında izlenirken, tümörlerin çok küçük bir kısmında baskın nükleer özelliği (1,5,32).

Diğer Mikroskopik Özellikler

Coğrafik nekroz olguların %33'ünde izlenirken, kalsifikasyon %40'ında görülmektedir. Olguların %41'inde tümör yuvalanmaları arasındaki stroma hyalinize özelliğindedir ve bu olguların da %26'sında düz kas metaplazisi mevcuttur. Sarkomatoid ve belirgin yüksek dereceli epitelyal alanlar dışında mitotik aktivite oldukça düşüktür (5, 32).

Ultrastrüktürel Özellikler

Ultrastrüktürel olarak klasik tipte bolca sitoplazmik mikroveziküller ve az ya da orta yoğunlukta tübüloveziküler kristaya sahip mitokondriler izlenirken, eozinofilik varyant iki farklı görünüme sahiptir. Tip 1'de sitoplazmada çok sayıda tübüloveziküler kristal mitokondri ve özellikle hücrelerin apikal kısımlarında yoğunlaşan az sayıda mikrovezikül bulunmaktadır. Tip 2'de ise çok sayıda lameller ya da fokal yoğunlaşan kristaya sahip mitokondri ve az sayıda mikrovezikül bulunur ya da hiç mikrovezikül izlenmez (1,39). Çok sayıda mikrovezikül Hale koloidal demir boyası yoğunluğu ile korelidir (29, 39). Bu teknik mukopolisakkaridleri tespit etmekte kullanılır ve kromofob RHK'lerde diffüz sitoplazmik ve periferalde yoğunlaşan pozitiflik göstermektedir. Onkositom ve konvansiyonel RHK'de ise fokal sitoplazmik granüler boyanmaktadır (40).

İmmünohistokimyasal Özellikler

Kromofob RHK'ler pansitokeratin, CAM 5.2, AE1, AE1/AE3, CK7, C-kit, e-kaderin, böbrek spesifik kaderin, caveolin, EMA ve parvalbümin pozitif iken, vimentin, RCC marker, CK20, CK19, 34BE12, AMACR, S100A1, Katepsin K, PAX-2, HMB-45 ve melan A negatiftir (1,2,3,41,42,43).

Prognoz

Kromofob RHK'nin prognozu diğer RHK alt tiplerinden daha iyidir. Evre tanı anında berrak hücreli RHK'den anlamlı oranda düşüktür. Mortalite oranı %10.5

yıllık hastaliksız sağkalım ise %90'ın üzerindedir (13). Sadece %4 olguda metastaz ile prezante olurken, berrak hücreli RHK'de bu oran %27'lere çıkmaktadır. Histolojik tümör nekrozu ile kromofob RHK nedenli ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Sarkomatoid diferansiyasyon kötü prognozu işaret etmektedir ve cerrahi ardından 2 yıllık kanser spesifik sağkalım, sarkomatoid diferansiyasyonun izlendiği olgularda %25 iken, izlenmediği olgularda %96'dır (1).

TNM evresi ve sarkomatoid diferansiyasyonun kanser spesifik sağkalım ile anlamlı ilişkili gösterdiği, ancak nükleoler özellikler ve kromofob RHK için tanımlanan derecelendirme sisteminin prognostik ek bilgi sağlamadığı saptanmıştır (44,45).

Tedavi

Tedavinin ana basamağı cerrahi eksizyondur (46). Girişimsel tedavi, tümörün boyutu ve lokalizasyonuna göre radikal nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi ya da kriyo ve radyofrekans ablasyon gibi minimal invaziv işlemleri kapsamaktadır (47). Kromofob RHK'lerin %88-100'ünde C-Kit (CD117) ekspresyonu izlenmektedir. İmatinib, dasatinib ve nilotinib gibi C-Kit (CD117)'e karşı kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği düşünülmüş olmakla birlikte yapılan çalışmalar cerrahi prosedürlerin dışında metastatik hastalığa karşı başka efektif tedavi bulunmadığını göstermiştir (48).

2.3.19. Onkositom

Onkositomlar intercalated hücrelerden köken aldığı düşünülen, mitokondriden zengin geniş eozinofilik sitoplazmalı iri boyutlu hücrelerden oluşan benign epitelyal neoplazmdir (49). İlk kez 1942 yılında Zippel tarafından 6 olguluk bir seriyle tanımlanmıştır (50). Daha sonrasında Klein ve Valensi 13 olguluk serileriyle ayrı bir klinik ve patolojik antite olarak "onkositik özellikler gösteren proksimal tübüler adenom" adıyla İngilizce literatüre sunmuşlardır (51). Şu an renal onkositom olarak isimlendirilen bu tümör, tüm renal neoplazmların %3.2-5'ini oluşturmaktadır. Bir çok seride onkositomlarda tanı anında yaş dağılımı geniş olup bu tümörler en sık 7. dekatta izlenmektedir. Ortalama 55 yaş civarında izlenen RHK'lerle kıyaslandığında, renal onkositomların daha ileri yaşlarda tanı aldığı görülmektedir. Yavaş büyüyen bir tümör olduğundan, 30-50 gibi erken yaşlarda

gelişmeye başladığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Erkekler kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenirler (5,49,52,53).

Genetik Özellikleri

Moleküler açıdan bakıldığında onkositomlar üç ayrı kategoriye ayrılabilirler. Klonal sitogenetik değişikliklerin tespit edilemediği grup, seks kromozomu ve kromozom 1 kaybı gösteren grup ve kromozom bölgesi 11q12-q13'ü tutan strüktürel yeniden düzenlenmelerin izlendiği grup bu kategorileri oluşturmaktadır. Kromozom 14'teki kısmi ve total kayıplar da diğer sık tanımlanan genetik anormalliktir (1,53). Bu genetik kategorilerin farklı morfolojik görünüme sebep olmadığı bilinmelidir. Kromozom değişiklikleri familial olgularda sporadiklere nazaran daha nadirdir. Familial ya da sporadik olgularda en sık genetik değişiklik 1. kromozomun kısmi ya da total kayıplarıdır. Son bulgular renal onkositomlarda özellikle 1. kromozomun uzun kolundaki kayıpların, bu bölgede tümör süpresör genin bulunması nedeniyle önemli olduğunu göstermektedir (53).

Klinik Özellikleri

Olguların büyük bir kısmı tanı anında asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan araştırmalar esnasında saptanmaktadır. Daha az olgu yan ağrısı, palpabl kitle ve hematüri klasik triadı ile kliniğe başvurur (5,49,52,53). Renal onkositomlar kapsüllü tümörler olduklarından nadiren renal pelvise uzanırlar ve bu nedenle hematüri sıklıkla beklenmez (53).

Makroskopik Özellikleri

İyi sınırlı, kapsülsüz, klasik olarak koyu kahverengi tümörlerdir. Santral yıldızlı skar olguların %33'ünde izlenmekle birlikte büyük tümörlere daha sıklıkla eşlik etmektedir. Hemoraji %20'den fazla olguda izlenir ve makroskopik olarak seçilebilen nekroz oldukça nadirdir (49).

Mikroskopik Özellikleri

Renal onkositomlar heterojen arşitektürel patern göstermektedirler. Tümöral hücreler sıklıkla kompakt nestler ve değişken boyutlu ince damar yapılarıyla ayrılmış asinuslar oluşturmaktadır. Bazen nest ve asinuslar, hiposellüler hyalinize stroma

içerisinde bulunabilmektedirler (52). Tümörü oluşturan baskın hücre tipi yuvarlak-poligonal, granüler eozinofilik sitoplazmalı, santralde nükleolu bulunan, yuvarlak düzgün nükleusa sahip (onkosit) hücrelerdir. Dar granüler sitoplazmalı, nükleus / sitoplazma oranı artmış, hiperkromatik nükleuslu daha küçük hücrelerden oluşan (onkoblast) hücre grupları da izlenebilmektedir. Bu tümörler eritrositlerle dolu mikrokist yapıları da içerebilirler. Sıklıkla izlenen pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu hücre gruplarının dejenerasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (5). Mitoz nadirdir. Atipinin izlendiği alanlarda mitoz ve atipik mitoz görülmez. Nekroz izlenmez. Olguların %20'sinde, stromal cevap olmaksızın perinefritik yağ dokuya uzanım görülür. Olguların %5'inden azında renal venlere uzanım saptanır (52). Bazı tümörlerde dilate luminal boşluklar içerisine uzanan papiller yapılar, stromal kalsifikasyonlar, osseöz ve myeloid metaplazi bulguları izlenebilmektedir (1). Küçük hücreli, onkoblastik varyant, fokal berrak hücreli değişiklik, kromofob benzeri görünüm, mitoz ve kistik transformasyon önemli tanısal zorluğa neden olan nadir izlenen özelliklerdir (54).

Ultrastrüktürel Özellikler

Ultrastrüktürel olarak, tümör hücreleri bazal lamina, nadir intersellüler veya sitoplazmik lumina ve apikal kısa kalın mikrovillus içermektedir. Sitoplazma lameller ya da fokal yoğunlaşma gösteren kristaya sahip çok sayıda mitokondri ile doludur. Az sayıda lizozom ve düşük oranda lipid izlenebilmekle birlikte glikojen bulunmamaktadır. Bazı tümör hücrelerinde kromofob RHK'lerde yoğun olarak bulunan mikroveziküller nadir olarak izlenebilmektedir (1). Hale koloidal demir boyası ile tipik olarak perinükleer, perimembranöz ya da apikal fokal sitoplazmik pozitiflik görülmektedir (55).

İmmünohistokimyasal özellikler

Onkositomer immünohistokimyasal olarak C-Kit (CD117) ile diffüz, CK7 ile tek hücre ya da küçük hücre gruplarında fokal pozitif boyanmaktadırlar. Vimentin ile birçok tümör hücresi negatiftir, bununla birlikte septa içindeki tümör hücreleri fokal pozitiflik gösterebilmektedir (13). Renal onkositomer CAM5.2, AE1/AE3, EMA, Parvalbumin, S100A1, C-Kit, e-kaderin, böbrek spesifik kaderin, PAX-2 ile pozitifken, CK19, CK20, 34BE12, AMACR, RCC Marker, Katepsin K, Caveolin 1,

TFE3, TFEB, UEA-1, HMB 45 ve Melan A immünohistokimyasal belirteçleri ile negatiftir (43).

Prognoz

Renal onkositomların benign neoplazmlar olduğu kabul edilmektedir. Eski yayınlarda lokal organ invazyonları ve metastazlarla malign onkositomlar tanımlanmış, ancak bu olgulara ayırıcı tanı amaçlı ek araştırmalar yapılmadığından, bu olguların aslında eozinofilik varyant kromofob RHK oldukları sonucuna varılmıştır (53). Atipik morfolojik özellikler, onkositomların mükemmel prognozlarını değiştirmemekte ve agresif klinik gidişi öngörmemektedir (52).

Tedavi

Renal onkositomların operasyon öncesi radyolojik inceleme ile diğer RHK'lerden ayrımı mümkün olmamaktadır. Bu nedenle şimdiye kadar, bu olguların hemen tamamı RHK olabileceği düşünülerek radikal veya parsiyel nefrektomi ile tedavi edilmişlerdir. Günümüzde BT, MRI ve USG inceleme ile tek taraflı ya da çift taraflı renal onkositomu düşündüren küçük tümörler veya belirgin santral skara sahip büyük tümörler için, parsiyel ya da heminefektomi ya da tümör eksizyonu gibi yeni prosedürler uygulanmaktadır (53).

2.3.20. Hibrid Onkositik / Kromofob Tümörler (HOCT)

HOCT, kromofob RHK ve renal onkositom morfolojisindeki hücrelerin karışımından oluşan tümörleri tanımlamaktadır. HOCT, ISUP Vancouver sınıflamasında kromofob RHK içine dahil edilmiştir. Bu tümörler 3 durumda ortaya çıkmaktadır: Birt-Hogg-Dubé sendromu, renal onkositozis ve sporadik neoplazi olarak. Her 3 gruptaki tümörler benzer morfolojik özelliklere sahip iken farklı moleküler genetik zeminleri vardır. HOCT erişkin hastalarda görülür ve cinsiyet farkı göstermez. Klinik olarak, sporadik HOCT olguları çoğunlukla ünilateral ve soliter, buna karşın Birt-Hogg-Dubé sendromu ve renal onkositozis olgularında sıklıkla bilateral ve multipldir. Çoğu HOCT olgusu prezantasyon anında pT1 veya pT2 kategorisindedir. Tümörler genellikle iyi sınırlı ve kapsülsüzdür. Kesit yüzleri homojen, ten rengi veya kahverengidir. Sporadik olgular, minimal nükleer pleomorfizm gösteren geniş granüler eozinofilik ve onkositik sitoplazmalı neoplastik

hücrelerin baskın olarak solid-alveolar paternde düzenlenimden meydana gelmektedir. Klasik kromofob RHK'de izlenen düzensiz nükleer membrana sahip hücreler izlenmemektedir. Tümör hücreleri sıklıkla perinükleer halo içermektedir. Tümör hücreleri genellikle perinükleer berraklaşma gösteren renal onkositom hücrelerine benzemektedir. Onkositomatozis ile ilişkili HOCT olguları da sporadik olgulara benzerdir ve neoplastik hücre tabakaları iyi gelişmiş vasküler stromayla ayrılmaktadırlar. BHD sendromuyla ilişkili olgularda ise daha pleomorfik nükleusa sahip hücreler mevcuttur ve bu olgularda üç morfolojik patern görülür: 1. Tipik kromofob RHK ve onkositom alanlarının karışık olarak izlendiği patern, 2. Tipik onkositom zemininde saçılmış kromofob hücrelerin bulunduğu patern, 3. İntrasitoplazmik vakuoller içeren büyük eozinofilik hücrelerden oluşan patern.

Bu tümörlerin çoğu parvalbümin, antimitokondriyal antijen ve CK7 ekspresyonu göstermektedir. C-Kit (CD117) her zaman pozitifdir.

Tanısının sübjektifliği ve nadir izlenmesinden ötürü gerçek insidansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Biyopsi ile onkositom tanısı alan olgularda %15-%18 oranında hibrid RHK olma olasılığı bilinmelidir. On yılı aşan takip süresine sahip yayın bulunmamakla birlikte, agresif klinik gidişe sahip olgu henüz tanımlanmamıştır (21,45,56,57).

2.3.21. Onkositomlar ve Kromofob RHK'lerin Ayırıcı Tanısı

Onkositomlar ve kromofob RHK'lerin ayırıcı tanı özellikleri Tablo 2.6'de verilmiştir.

Tablo 2.6. Renal onkositom ve kromofob RHK'yi birbirinden ayıran özellikler

Özellikler	Onkositom	Kromofob RHK
Makroskopik		
Renk	Kahverengi-kırmızı	Sarı-açık kahverengi
Santral skar	Sık	Daha az sıklıkta
Hüresel özellikler		
Arşitektür	Yuvalanma ve tübüler	Solid tabakalar
Nekroz	Yok	Sık
Sitoplazma	Yoğun granüler	Retiküler
Perinükleer halo	Yok	Mevcut
Nükleer özellikler		
Şekil	Yuvarlak	İrregüler, kuru üzüm benzeri
Hiperkromatik-atipik-pleomorfik	Sık	Daha az sıklıkta
Nükleol	Sık	Küçük ya da yok
Binükleasyon	Sık	Daima
Ultrastrüktürel özellikler	Mitokondri	Mikrovezikül ve mitokondri
Hale koloidal demir	Negatif ya da luminal	Diffüz, granüler ya da retiküler

Renal onkositom ve kromofob RHK ayırıcı tanısında çok sayıda immünohistokimyasal belirteç araştırılmakta ve bir kısmı da rutin olarak patoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Bu belirteçler arasından amilaz alfa 1a, Wnt-5a, FXD2, ARPP, CD63, TGF beta-1, S100A1, CK7, caveolin-1 ve claudin-7 paneli bu iki tümörün ayırımında yardımcı olabilmektedir (58). Ancak bugüne kadar hiçbir histokimyasal, immünohistokimyasal veya sitogenetik özellik bu ayırım için güvenilir ve spesifik olarak bulunmamıştır. Bununla birlikte immünohistokimyasal belirteçler, tedavi rejimi planlanması ve prognozun öngörülmesi açısından değerli ve maliyet etkin olabilmektedirler.

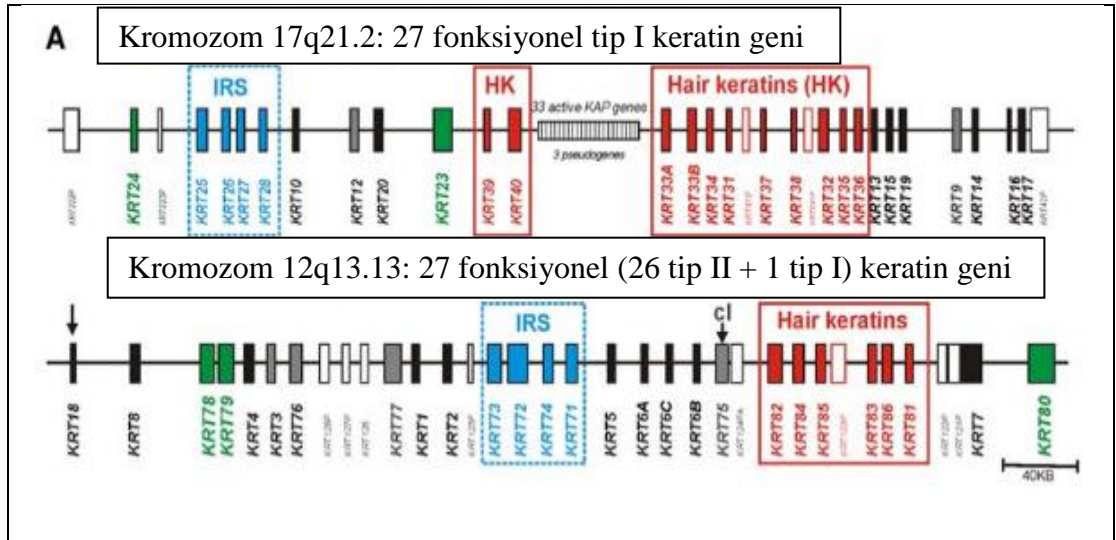
2.3.22. İmmünohistokimyasal Belirteçler

Biz çalışmamızda renal onkositomlar ile kromofob RHK'lerin ayırıcı tanısında CK7, S100A1 ve CD82 (KAI1) immünohistokimyasal belirteçlerinin katkısını araştırmayı amaçladık.

CK7

Keratinler epitelyal hücrelerde yer alan intermediate filaman proteinleridir. Intermediate filamanlar ise ökaryotik hücrelerdeki ana hücre iskelet proteinleridir. Hücre iskelet sistemi ailesine ait aktin bağlayan mikrofilaman ve tübül içeren mikrotübüllerin aksine 5 tip mikrofilaman neoplaziler ile birlikte normal dokulara da spesifiktirler. Bu nedenle sarkom (vimentin), rabdomyosarkom (desmin), karsinom (sitokeratinler), sinir dokusu tümörleri (nörofilaman) ve gliomların (glial fibriler asidik protein) ayırıcı tanısında intermediate filamanlar immünohistokimyasal olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (59).

İnsanlarda 54 fonksiyonel keratin geni bulunmaktadır. Bu keratinler başlıca tip I (asidik) keratinler ve tip II (bazık nötral) keratinler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Şekil 2.1). CK7 tip II ve duktal tipte keratinlerden biridir (60).



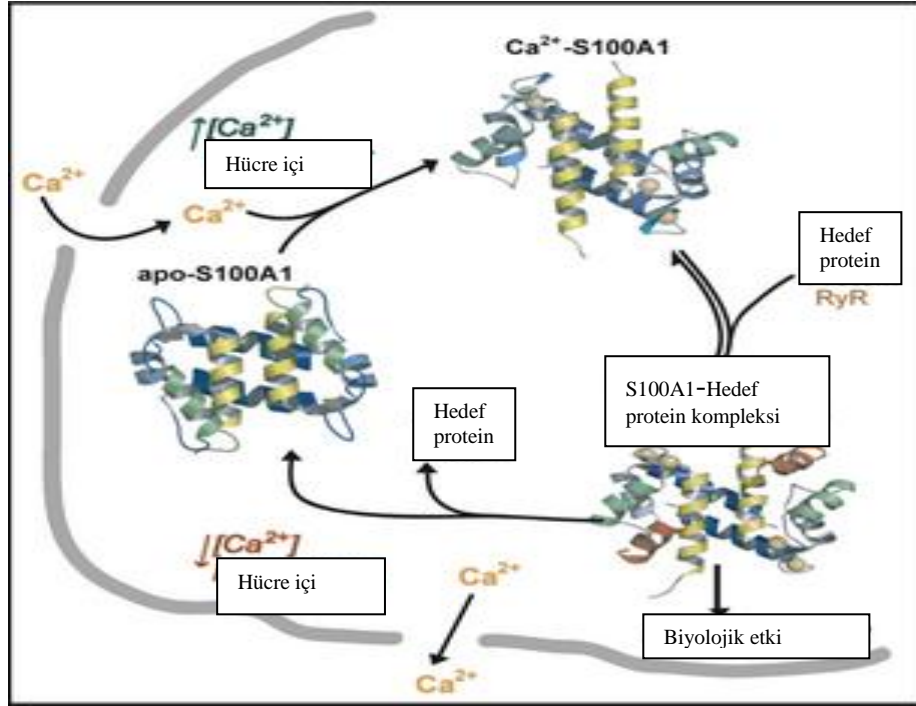
Şekil 2.1. İnsan genomu üzerindeki keratin genlerinin organizasyonu. Tip I ve tip II genleri sırasıyla 17. ve 12. kromozom üzerinde bulunurlar.

CK7 çeşitli basit duktal epitellerde, mezotel, psödostratifiye epitel (özellikle luminal yüzeylerde) ve ürotelyumda sentezlenir. Ancak hepatosit gibi parankime ait hücrelerde yoktur. Ayrıca birçok karsinom CK7 pozitifdir ve bu nedenle negatifliği tanısal anlamda önemlidir. Özellikle metastatik karsinomları sınıflandırmada ön plana çıkmaktadır. Düşük CK7 ekspresyonu (negatif, zayıf ya da tümör hücrelerinin küçük bir kısmında boyanma) konvansiyonel RHK (papiller RHK ve kromofob RHK'lerin tersine) ve skuamöz hücreli karsinom (serviks dışında) için karakteristiktir (60).

CK7, renal tümörlerden papiller RHK, toplayıcı duktus karsinomlarının bir çoğu, ürotelyal karsinomların ise %87-%100'ünde pozitifdir. Bununla birlikte diğer tümörlerde de önemli oranlarda pozitiflik izlenmektedir (41). CK7 kromofob RHK'de diffüz membranöz eksprese edilmesine karşın onkositomlarda negatiftir ya da saçılmış hücrelerde fokal pozitiflik saptanmaktadır (42). Bu özellik kromofob RHK'leri onkositomlardan ayırmada CK7'yi oldukça değerli hale getirmektedir (61).

S100A1

S100A1, S100 kalsiyum bağlayıcı protein ailesinin 13 üyesinden birisidir. İlk tanımlanan bu üye küçük, asidik, dimerik ve uzama faktörü kolu içeren kalsiyum bağlayıcı proteindir (Şekil 2.2). Kalp, beyin ve iskelet kası dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilmekte ve 1q21 no'lu kromozom üzerinde bulunmaktadır (62). Hücre siklus ve diferansiyasyonu dahil birçok hücrel fonksiyonu regüle etmektedir (41). Erişkinlerde tüm nefronda, özellikle de toplayıcı duktus ve distal tübüllerde diffüz sitoplazmik ekspresyonu gösterilmiştir. Ancak proksimal tübüllerde saçılmış olarak hücrelerde sitoplazmik reaksiyon izlenmekte olup fetal böbrekte ise S100A1 ekspresyonu sadece proksimal tübüllerde sınırlıdır (41,49).



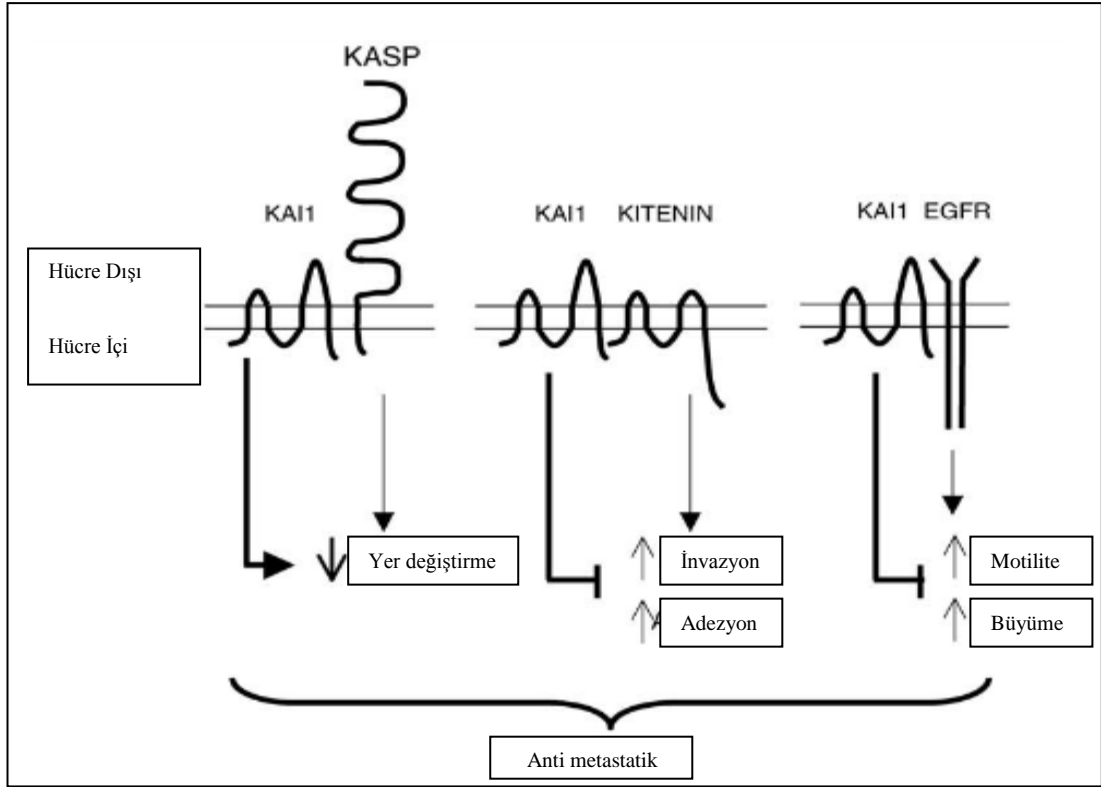
Şekil 2.2. S100A1 ilgili moleküllerle etkileşime geçebilmek için kalsiyuma bağımlı değişiklikler göstermektedir.

Bazı çalışmalar S100A1'in renal onkositomlar, berrak hücreli ve papiller RHK'lerde eksprese edildiğini ancak kromofob RHK'lerde eksprese olmadığını göstermektedir (47,63,64). Bu çalışmaların birinde, olguların bir kısmında RT-PCR ile S100A1 gen ekspresyon profilleri incelenmiş olup papiller RHK ve onkositomlarda S100A1 m-RNA ekspresyonlarının yüksek, berrak hücreli RHK'lerde değişken oranda olduğu, kromofob RHK'lerde ise hiç eksprese edilmedikleri saptanmıştır (47). Onkositomlar ile kromofob RHK'ler kıyaslandığında, onkositomlarda ortalama 11 kat daha fazla S100A1 m-RNA eksprese edildiği görülmüştür. Berrak hücreli RHK'deki m-RNA ekspresyonundaki değişkenlik, bu neoplazmin heterojen yapısından kaynaklanmaktadır.

KAI1 (CD82)

KAI1/CD82 çeşitli tip kanserlerde metastaz baskılayıcı fonksiyon yapan bir tetraspanin membran proteindir ve hücre adezyon özelliklerini düzenler (Şekil 2.3). CD82 geni 11p11.2 kromozomu üzerinde lokalize ve prostat kanserinde metastaz önleyici gen olarak tanımlanmıştır (65,66). Prostat, akciğer, pankreas ve diğer

organlardaki epitelyal hücrelerde tanımlanmıştır ve hücre adezyonu, migrasyonu, apoptozisi ve morfogenezisi ile ilişkilidir (67). Azalmış ekspresyonu yaygın metastazın izlendiği olgularda saptanmıştır. Sağlıklı böbrekte nefronun distal kısmındaki hücre membranlarına sınırlıdır (41).



Şekil 2.3. KAI1 ve bağlayıcı proteinler arasında, hücrelerde metastatik davranışı engelleyen etkileşimlerin şematik gösterimi.

Yapılan çalışmalarda kromofob RHK'lerde %78, berrak hücreli RHK'lerde ise sadece %3 oranında KAI1/CD82 ekspresyonu saptanmıştır. Renal onkositom ve papiller RHK'lerde ise immünreaksiyon izlenmemiştir (68). Bu bulgularla diğer immün belirteçlerle kıyaslandığında, kromofob RHK'lerin renal onkositomlardan ayırmalarında en faydalı belirteç olduğu öne sürülmüştür (68,69). KAI1/CD82'nin metastaz engelleyici rolü nedeniyle, kuvvetli sitoplazmik ekspresyonun iyi klinik gidişle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu hipotezin desteklenmesi için, agresif klinik gidişe sahip kromofob RHK'lerden oluşan geniş olgu grubunda KAI1/CD82 ekspresyonunun araştırılması gerekmektedir (70).

Birçok malign tümörde metastaz inhibe edici etkisi olan KAI1 (CD82)'nin berrak hücreli RHK'lerde prognoz ve progresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Berrak hücreli RHK'lerde CD82/KAI1 ekspresyonu düşük seviyelerde olup, yüksek nükleer derece, pT ve pN değerleri, yüksek evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak toplam sağkalım, kanser spesifik ve progresyonsuz sağkalım oranlarının CD82/KAI1 negatif olan olgularda pozitiflere göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu birbirine zıt bulgular CD82/KAI1'in berrak hücreli RHK'lerde tümör engelleyici etkisinden ziyade, farklı mekanizmalarla tümör progresyonunda rol aldığı saptanmıştır (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya 09.06.2014 tarihli ve 151 sayılı etik kurul onayı sonrası, ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002 ve 2016 yılları arasında kromofob renal hücreli karsinom tanısı almış 29 olgu ve onkositom tanısı almış 17 olgu dahil edildi. Her olgunun tümör içeren parafin bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak CK7, KAI-1 (CD82) ve S100A1 antikorları kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Olgulara ait, tümörü en iyi temsil eden parafin bloklardan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki doku kesitlerine, Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ) kullanılarak, CK7 (Ventana) (uygulamaya hazır formda) dilüe edilmeksizin, KAI1 (CD82) (Abcam) 1/800 oranında ve S100A1 (Cell Signal) 1/1000 oranında dilüe edilerek uygulandı.

3.3. İmmünohistokimyasal Analiz

CK7 ile yapılan immünohistokimyasal analizde membranöz, S100A1 ile sitoplazmik-granüler ve nükleer, KAI1 (CD82) ile membranöz boyanmalar izlendi. Tümör hücrelerinde her üç belirteç ile %10 ve altındaki boyanmalar negatif, %10'dan fazla izlenen boyanmalar ise şiddetlerine bakılmaksızın pozitif olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Kromofob RHK (klasik ve eozinofilik varyant) ile onkositom olgularında, CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyon gruplarının karşılaştırılmasında Yates' ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer istatistikleri kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Tüm analizler IBM SPSS 21 ve MedCalc 15.11.1 paket programları kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Parametreler

Tümör Tipleri ve Operasyon Şekilleri

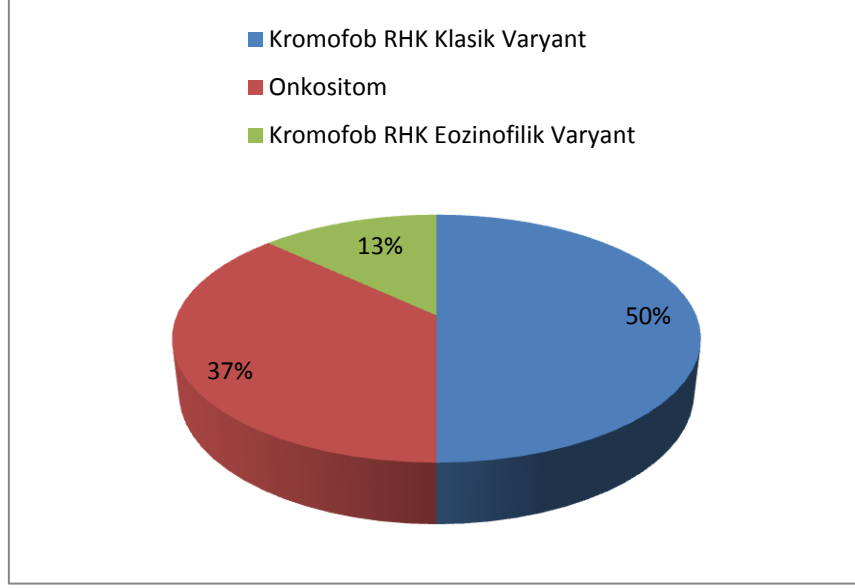
Çalışmaya 29 kromofob renal hücreli karsinom ve 17 onkositom olgusu dahil edildi (Tablo 4.1 ve 4.2). Kromofob RHK olgularının 6'sı eozinofilik varyant, 23'ü ise klasik tipte idi (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Onkositom olgularının özellikleri

No	Biyopsi No	Yaş	Cinsiyet
1	9607/15	40	Kadın
2	5587/15	60	Erkek
3	3099/15	64	Kadın
4	4430/12	61	Erkek
5	1285/12	55	Kadın
6	11609/10	64	Erkek
7	10008/10	51	Kadın
8	2791/10	72	Kadın
9	19484/09	50	Kadın
10	12912/09	71	Erkek
11	3187/09	55	Kadın
12	3539/08	61	Erkek
13	10596/06	51	Erkek
14	9186/06	62	Erkek
15	7403/06	67	Kadın
16	12825/05	64	Erkek
17	7240/03	67	Kadın

Tablo 4.2. Kromofob RHK olgularının özellikleri

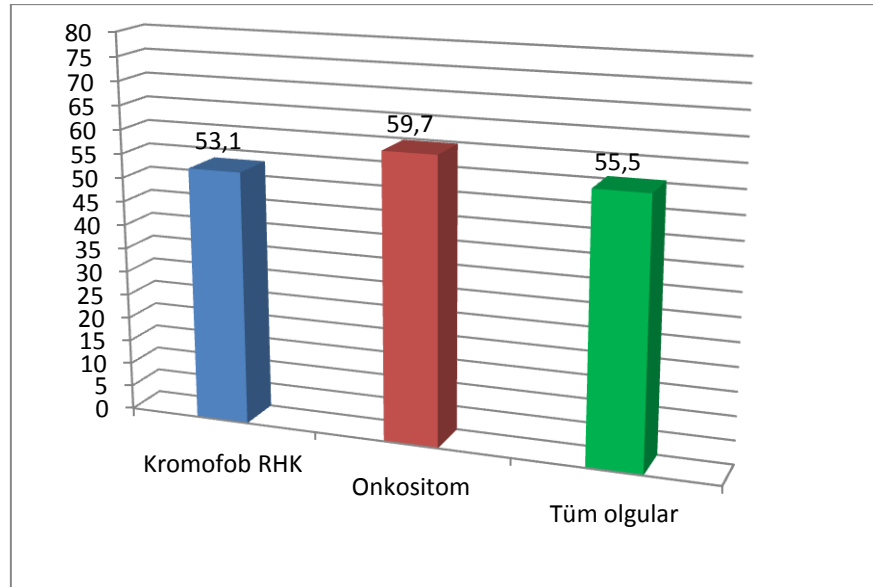
No	Biyopsi No	Yaş	Cinsiyet	Histolojik Tipi
1	4648/16	55	Kadın	Klasik
2	742/16	29	Kadın	Klasik
3	13734/15	72	Kadın	Klasik
4	13545/15	73	Erkek	Klasik
5	12738/15	46	Kadın	Klasik
6	6911/15	60	Erkek	Klasik
7	2568/15	40	Kadın	Klasik
8	10418/14	35	Kadın	Klasik
9	1992/14	61	Erkek	Klasik
10	5015/13	49	Kadın	Klasik
11	9743/12	51	Erkek	Klasik
12	8435/12	42	Kadın	Klasik
13	7014/12	50	Erkek	Klasik
14	1728/12	59	Kadın	Klasik
15	504/12	59	Erkek	Klasik
16	405/10	47	Erkek	Klasik
17	12027/09	43	Kadın	Klasik
18	3322/07	50	Kadın	Klasik
19	864/07	71	Kadın	Klasik
20	9635/06	56	Erkek	Klasik
21	5238/05	37	Kadın	Klasik
22	2067/04	53	Erkek	Klasik
23	1987/04	67	Kadın	Klasik
24	13531/14	81	Kadın	Eozinofilik
25	2329/13	43	Kadın	Eozinofilik
26	1529/11	66	Erkek	Eozinofilik
27	4011/03	55	Erkek	Eozinofilik
28	9626/02	60	Erkek	Eozinofilik
29	10332/06	31	Erkek	Eozinofilik



Şekil 4.1. Olguların tümör tiplerine göre dağılımları.

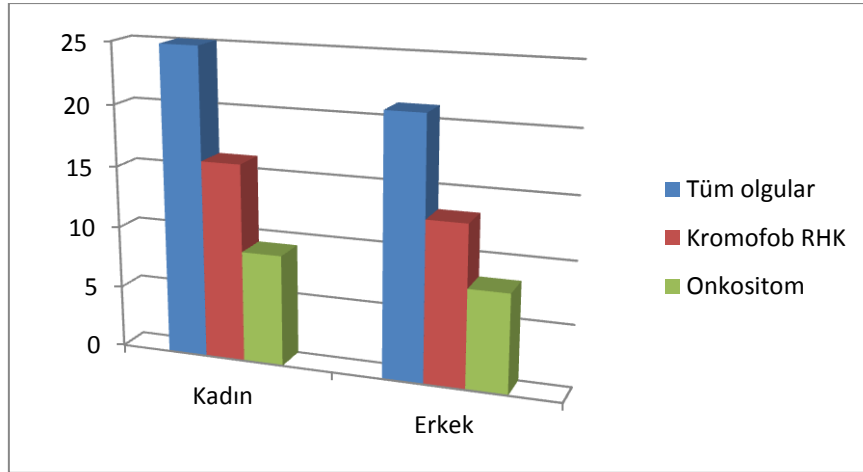
Hastaların 32'sine radikal nefrektomi, 14'üne parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Kromofob RHK olgularının 22'sine radikal nefrektomi, 7'sine parsiyel nefrektomi, onkositom olgularının 10'una radikal nefrektomi, 7'sine ise parsiyel nefrektomi prosedürleri uygulanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 29 ile 73 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 55.5 idi. Kromofob RHK olgularının yaş ortalaması 53.1 iken, onkositom olgularının yaş ortalaması 59.7 idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Olguların tümünde ve histolojik alt tiplerine göre yaş ortalamaları.

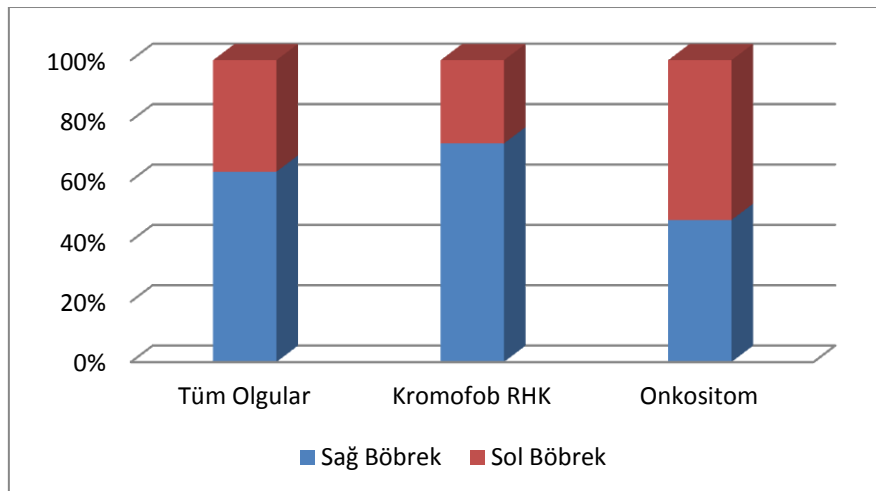
Olguların 25'i (%54) kadın, 21'i (%46) erkekti. Kromofob RHK olgularında cinsiyet dağılımı 16 (%55) kadın, 13 (%45) erkek, onkositom olgularında ise 9 (%53) kadın, 8 (%47) erkek şeklinde idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kromofob RHK ve onkositom olguları ile tüm olgularda cinsiyet dağılımları.

Tümör Lokalizasyonu

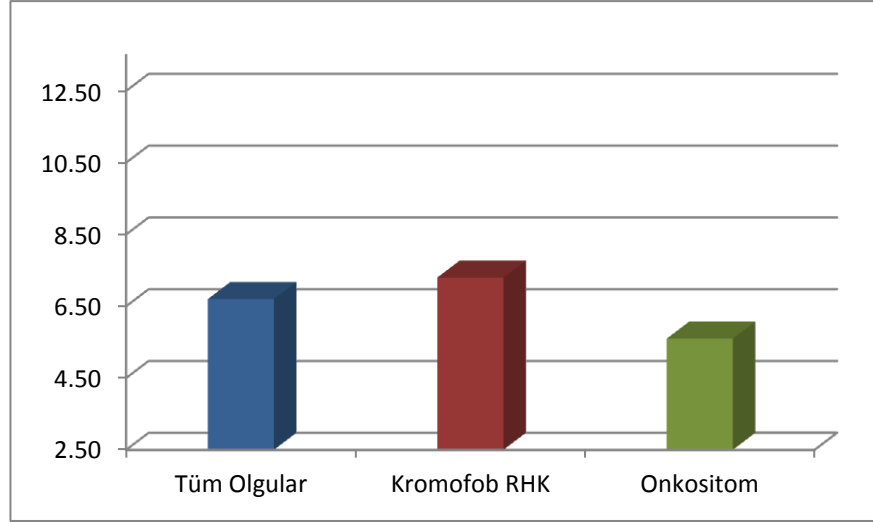
Tümör, olguların 29'unda sağ böbrek, 17'sinde sol böbrek kaynaklı idi. Tümör, kromofob RHK'lerde 21 (%72) olguda sağ böbrek, 8 (%28) olguda ise sol böbrekte lokalizeyken, onkositomlarda ise 8 (%47) olguda sağ böbrek, 9 (%53) olguda sol böbrekten kaynaklanmakta idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Histolojik alt tiplerine göre tümör lateralitesi.

Tümör Boyutu

Olgularda tümör çapı 2.5 cm ile 13.5 cm arasında değişmekte olup, ortalama 6.7 cm idi. Kromofob RHK'lerde tümör çapı ortalama 7.3 cm iken, onkositomlarda ortalama 5.6 cm idi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Olgularda histolojik alt tiplere göre tümör çapı (cm).

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Tüm gruplardaki CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyon durumları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de verilmiştir. Çalışma olgularından bir kısmına ait hematoxilen eozin ve immünohistokimyasal boyama örnekleri Şekil 4.6-4.19'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kromofob RHK Olgularında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) Boyanma Sonuçları

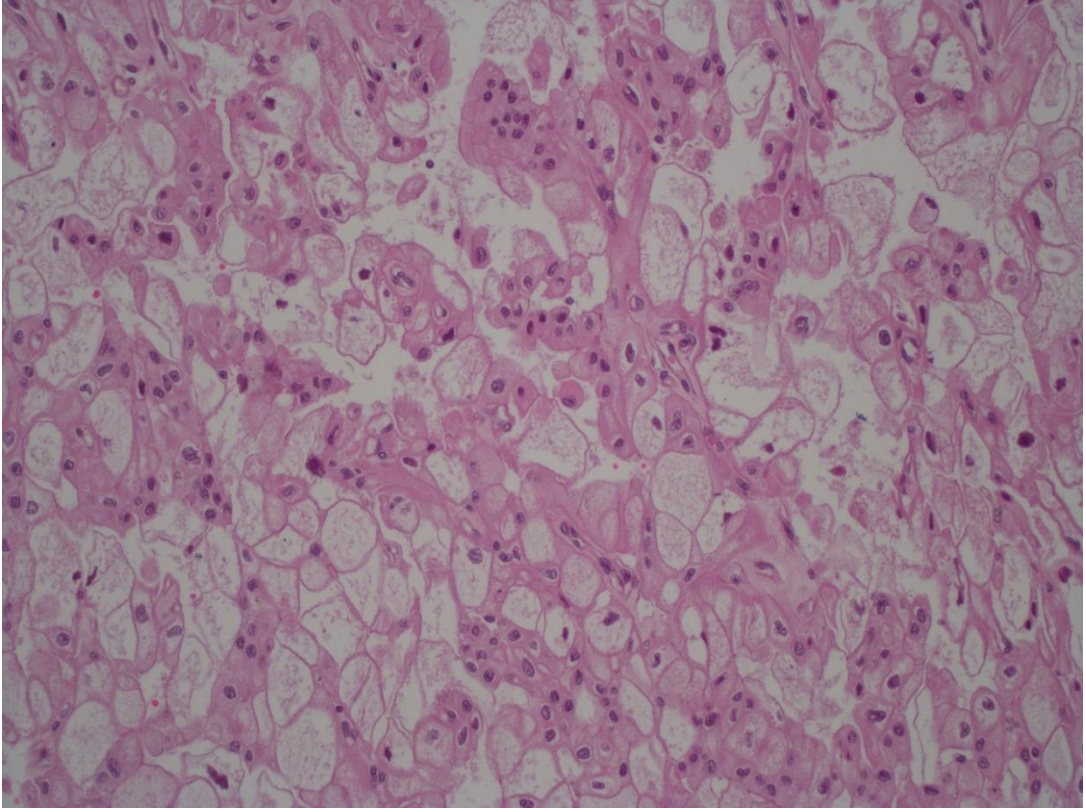
No	Biyopsi No	Tm Tipi	CK7			S100A1			KAI1 (CD82)		
			Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-	Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-	Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-
1	4648/16	K	100%	M	+	1%	S	-	60%	M	+
2	742/16	K	70%	M	+	0%		-	80%	M	+
3	13734/15	K	40%	M	+	0%		-	50%	M	+
4	13545/15	K	100%	M	+	0%		-	60%	M, S	+
5	12738/15	K	100%	M	+	0%		-	70%	M, S	+
6	6911/15	K	70%	M	+	0%		-	0%		-
7	2568/15	K	1%	M	-	7%	S, N	-	80%	M	+
8	10418/14	K	90%	M	+	0%		-	80%	M	+
9	1992/14	K	50%	M	+	0%		-	80%	M	+
10	5015/13	K	20%	M	+	0%		-	50%	M	+
11	9743/12	K	80%	M	+	0%		-	20%	M, S	+
12	8435/12	K	30%	M	+	0%		-	80%	M, S	+
13	7014/12	K	90%	M	+	0%		-	50%	M	+
14	1728/12	K	80%	M	+	3%	S, N	-	20%	S, M	+
15	504/12	K	70%	M	+	0%		-	70%	M	+
16	405/10	K	90%	M	+	0%		-	70%	M, S	+
17	12027/09	K	60%	M	+	0%		-	50%	M, S	+
18	3322/07	K	100%	M	+	0%		-	20%	M, S	+
19	864/07	K	80%	M	+	1%	S	-	80%	M	+
20	9635/06	K	90%	M	+	1%	S	-	50%	M	+
21	5241/05	K	100%	M	+	1%	S	-	90%	M	+
22	2067/04	K	2%	M	-	0%		-	20%	M	+
23	1987/04	K	2%	M	-	0%		-	70%	M	+
24	13531/14	Eo	40%	M	+	8%	S, N	-	90%	M	+
25	2329/13	Eo	90%	M	+	3%	S, N	-	30%	M	+
26	1529/11	Eo	90%	M	+	0%		-	1%	M	-
27	4011/03	Eo	90%	M	+	0%		-	20%	M	+
28	9626/02	Eo	80%	M	+	0%		-	0%		-
29	10332/06	Eo	0%		-	0%		-	60%	M	+

S: Sitoplazmik, M: Membranöz, N: Nükleer, K: Klasik, Eo: Eozinofilik

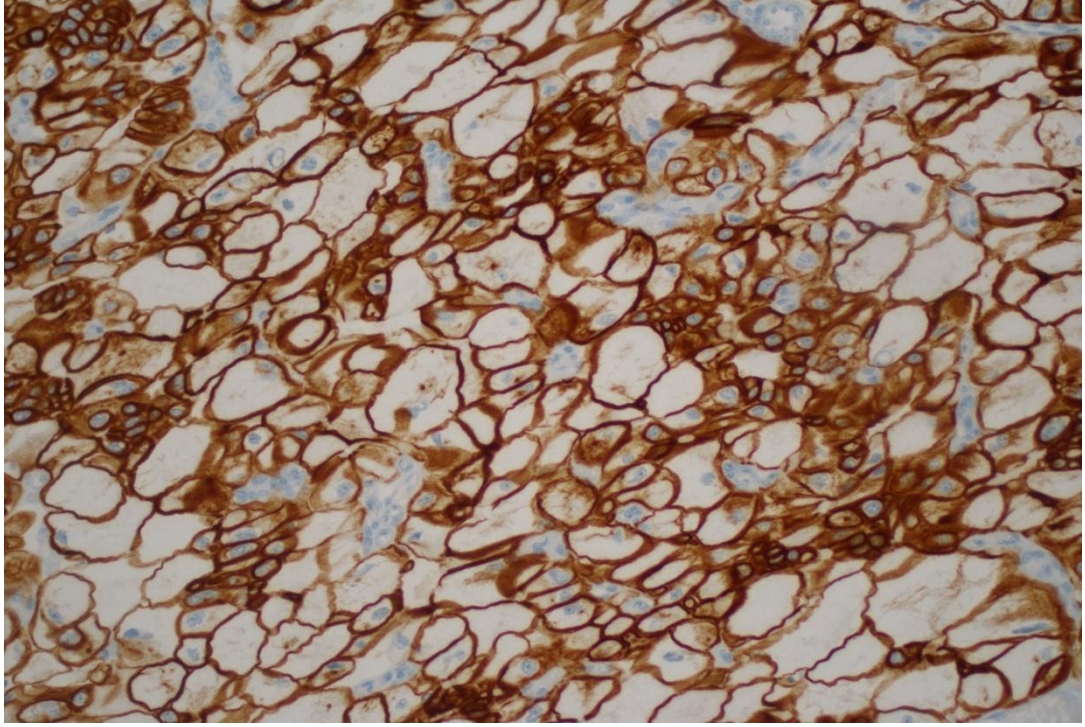
Tablo 4.4. Onkositom Olgularında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) Boyanma Sonuçları

No	Biyopsi No	CK7			S100A1			KAI1 (CD82)		
		Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-	Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-	Boyanma yüzdesi	Boyanma yeri	+/-
1	9607/15	2%	M	-	30%	S, N	+	0%		-
2	5587/15	1%	M	-	80%	S, N	+	0%		-
3	3099/15	1%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
4	4430/12	2%	M	-	7%	S, N	-	0%		-
5	1285/12	2%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
6	11609/10	3%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
7	10008/10	1%	M	-	80%	S, N	+	0%		-
8	2791/10	2%	M	-	80%	S, N	+	0%		-
9	19484/09	1%	M	-	50%	S, N	+	0%		-
10	12912/09	3%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
11	3187/09	1%	M	-	20%	S, N	+	0%		-
12	3539/08	1%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
13	10596/06	3%	M	-	90%	S, N	+	0%		-
14	9186/06	2%	M	-	50%	S, N	+	0%		-
15	7403/06	1%	M	-	95%	S, N	+	0%		-
16	12825/05	1%	M	-	80%	S, N	+	0%		-
17	7240/03	3%	M	-	95%	S, N	+	0%		-

S: Sitoplazmik, M: Membranöz , N: Nükleer



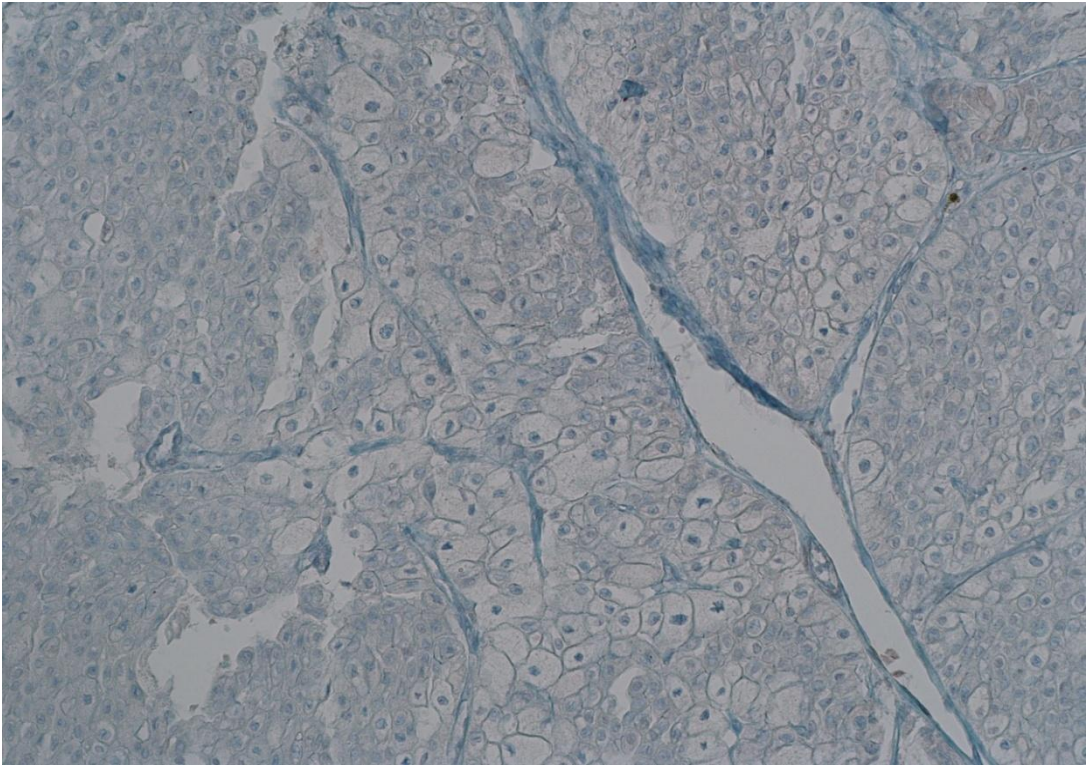
Şekil 4.6. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda kırıxık nükleer membran ve bir kısmında perinükleer halo bulunan retiküler sitoplazmalı tümöral hücreler (Biyopsi No: 4648/16) (H&Ex200).



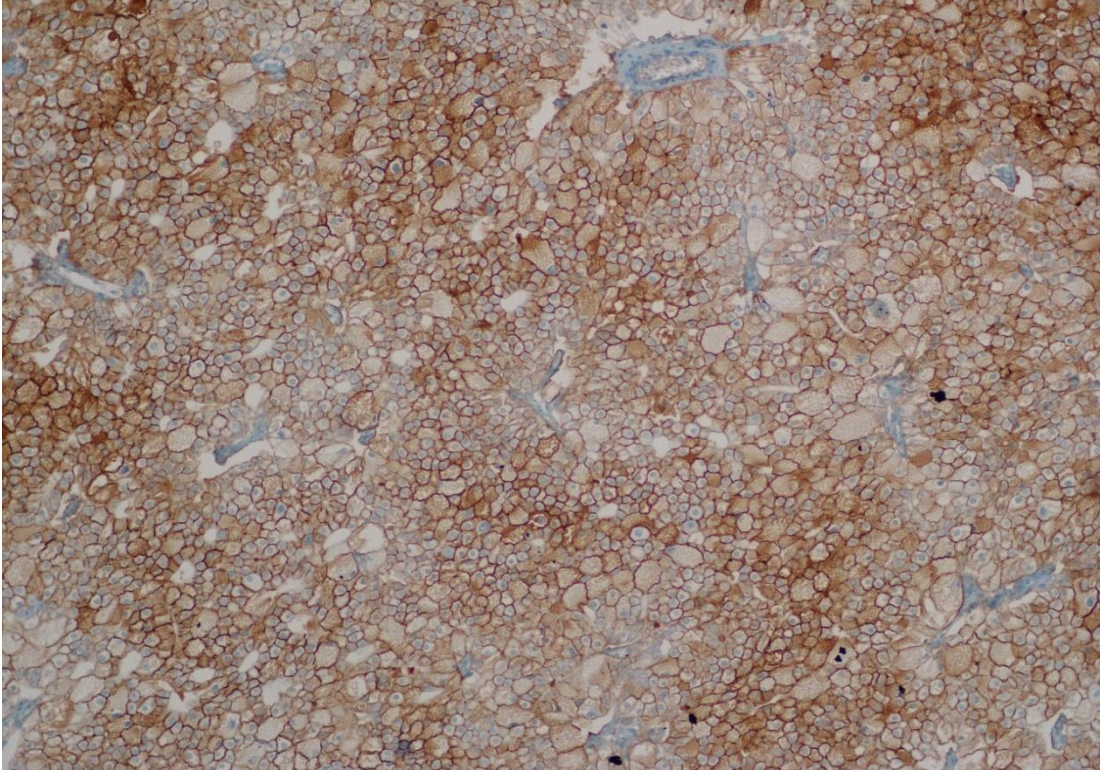
Şekil 4.7. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda membranöz, kuvvetli CK7 pozitifliği (Biyopsi No: 4648/16) (x200).



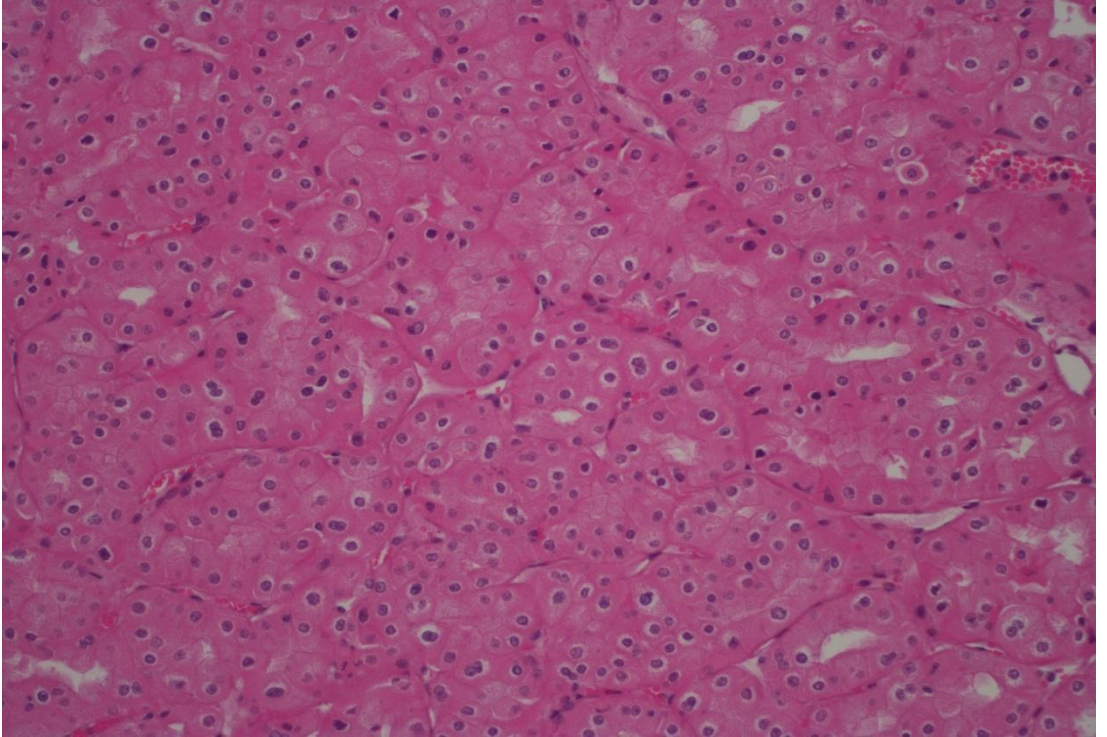
Şekil 4.8. CK7 ekspresyonunun fokal ve az sayıda hücrede izlendiği klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusu (Biyopsi No: 2568/15) (x100).



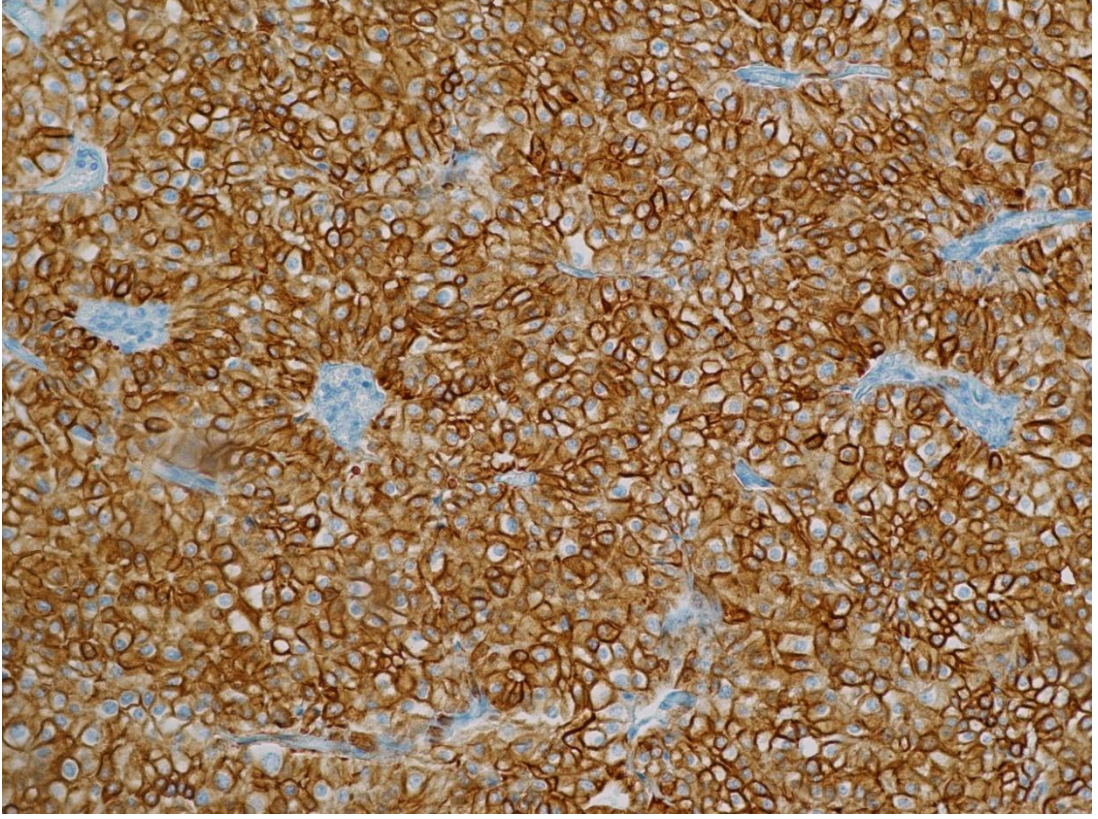
Şekil 4.9. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda S100A1 negatifliği (Biyopsi No: 504/12) (x200).



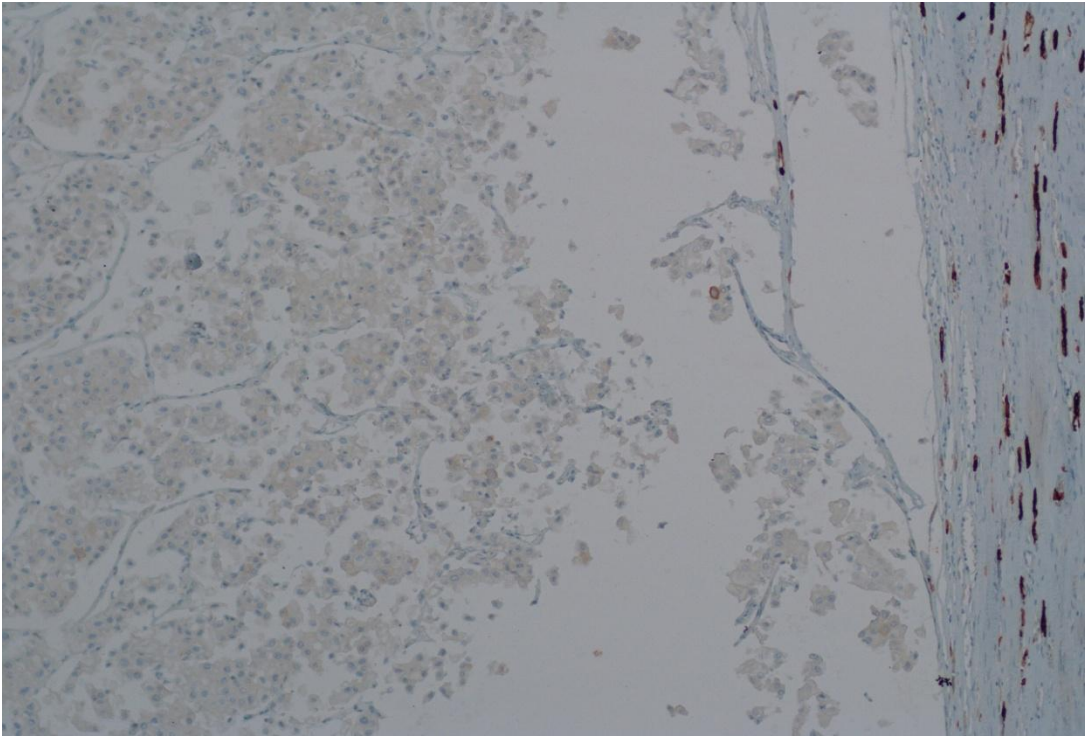
Şekil 4.10. Klasik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda membranöz zayıf, orta ve kuvvetli KAI1 (CD82) pozitifliği (Biyopsi No: 742/16) (x100).



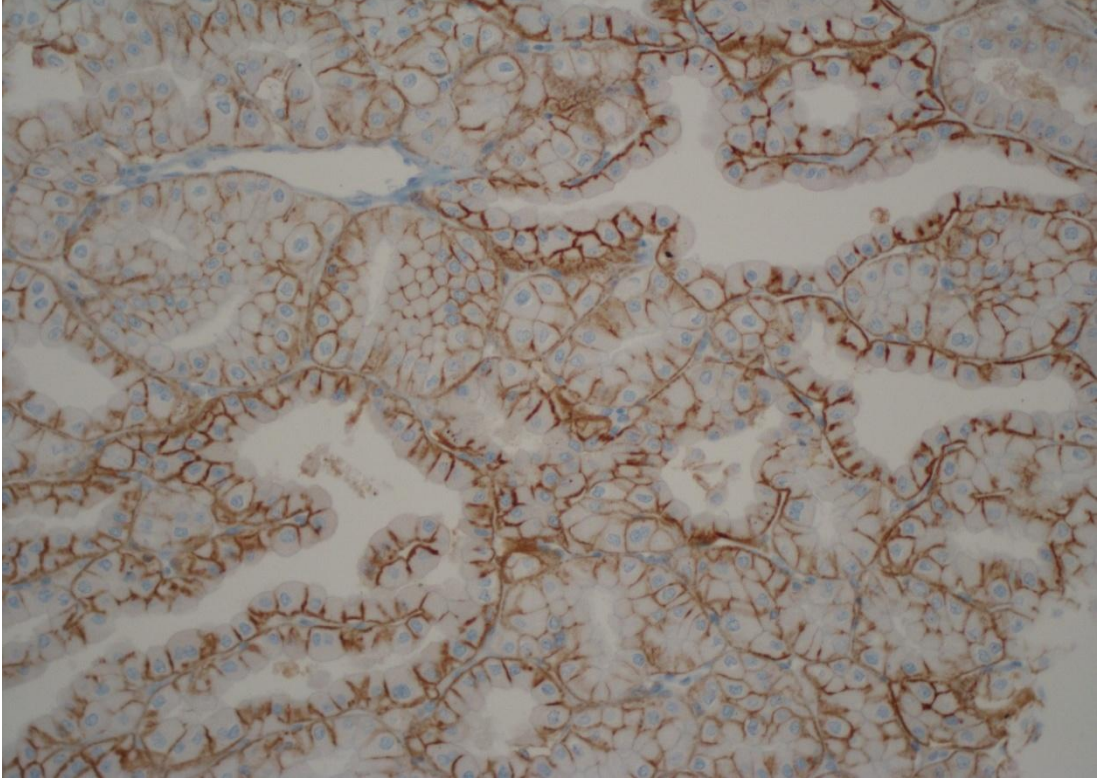
Şekil 4.11. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda granüler eozinofilik sitoplazma ve perinükleer halo içeren tümöral hücreler (Biyopsi No: 13531/14) (x200).



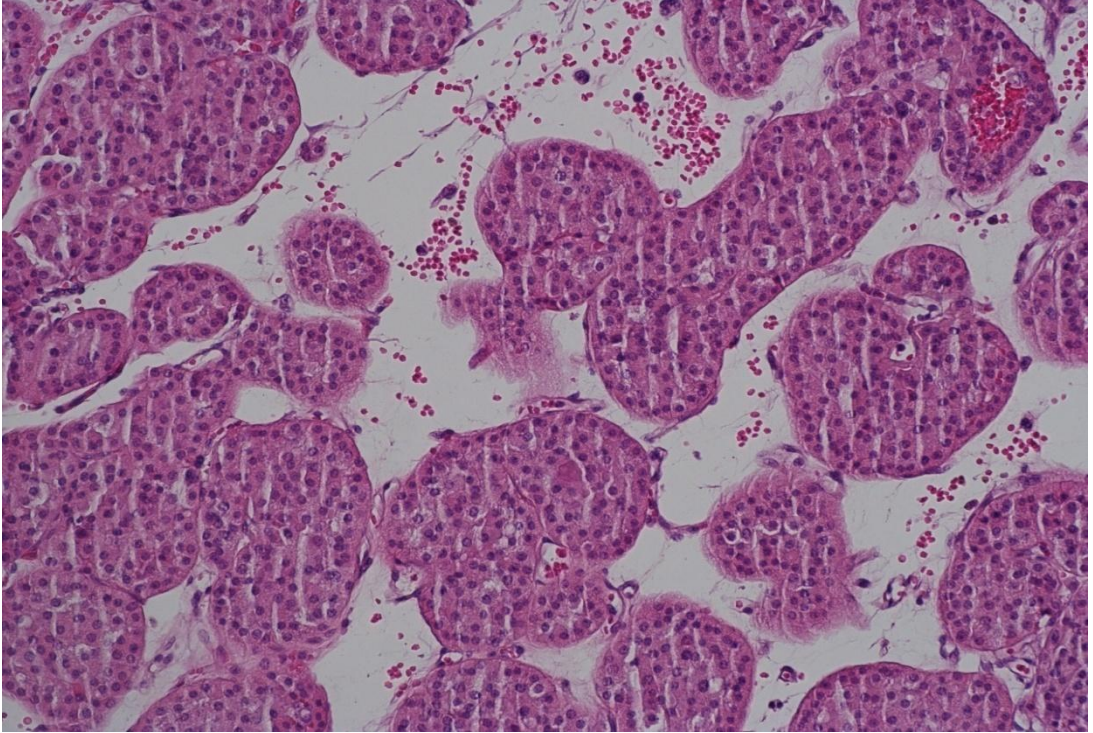
Şekil.4.12. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda CK7 pozitifliği
(Biyopsi No: 4011/03, x200).



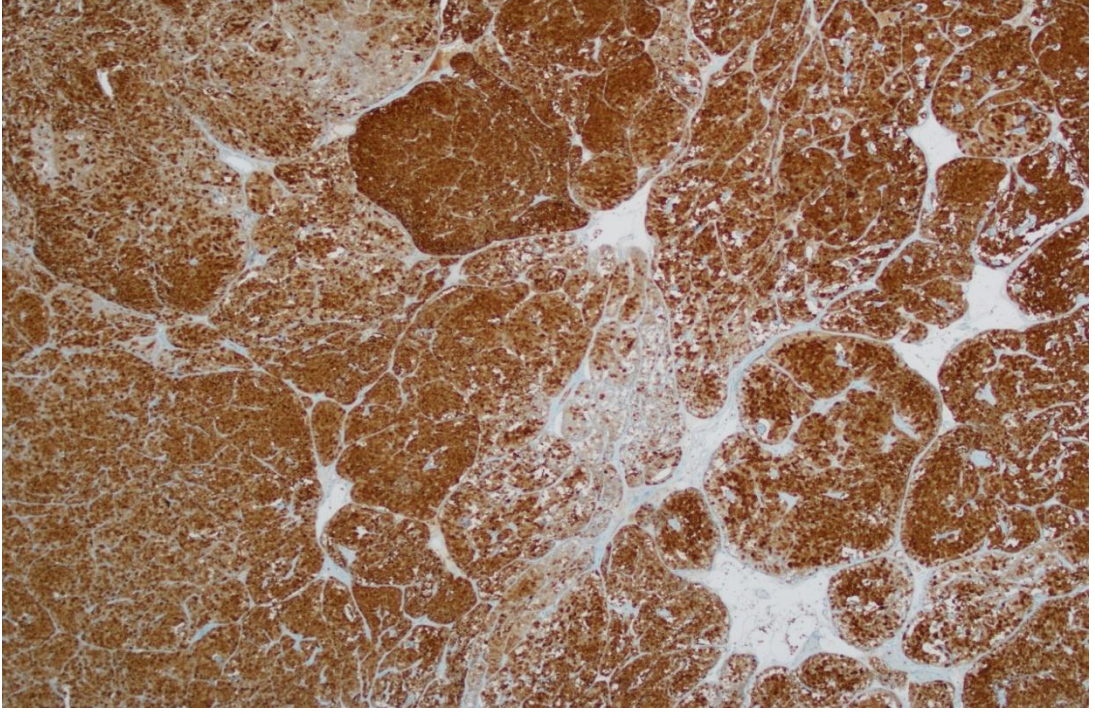
Şekil 4.13. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda CK7 negatifliği
internal kontrol ile birlikte izlenmekte (Biyopsi No: 10332/06) (x100).



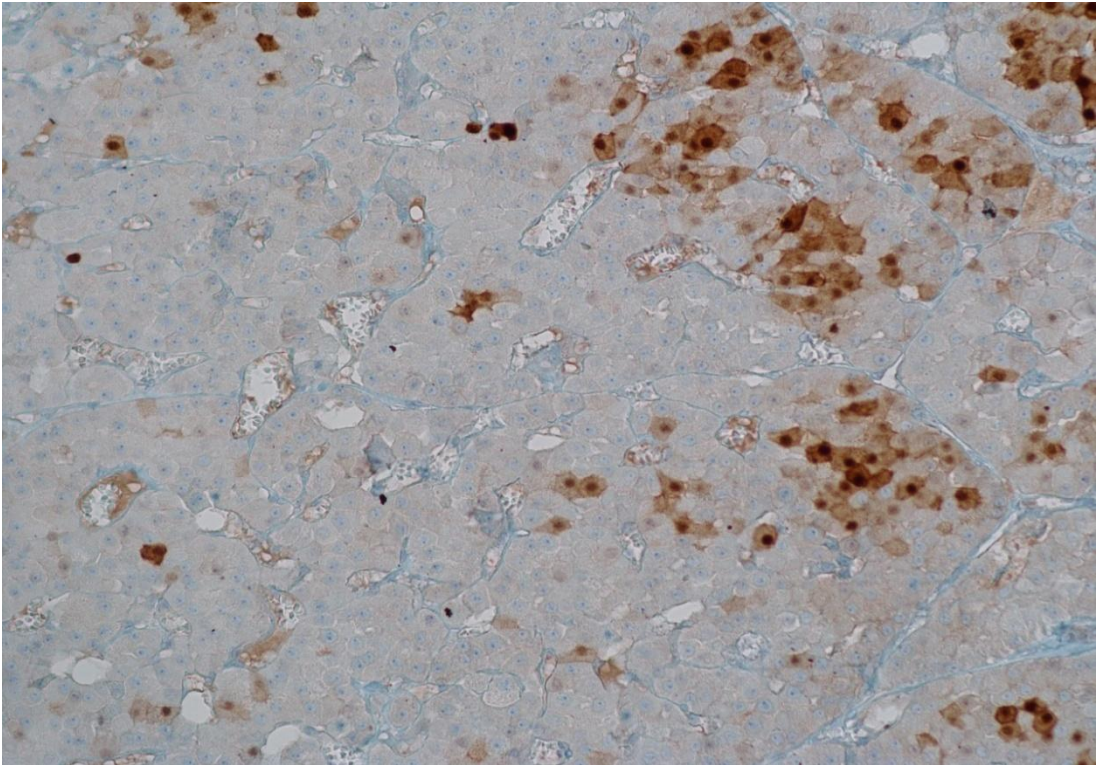
Şekil 4.14. Eozinofilik kromofob renal hücreli karsinom olgusunda KAI1 (CD82) pozitifliği (Biyopsi No: 13531/14) (x200).



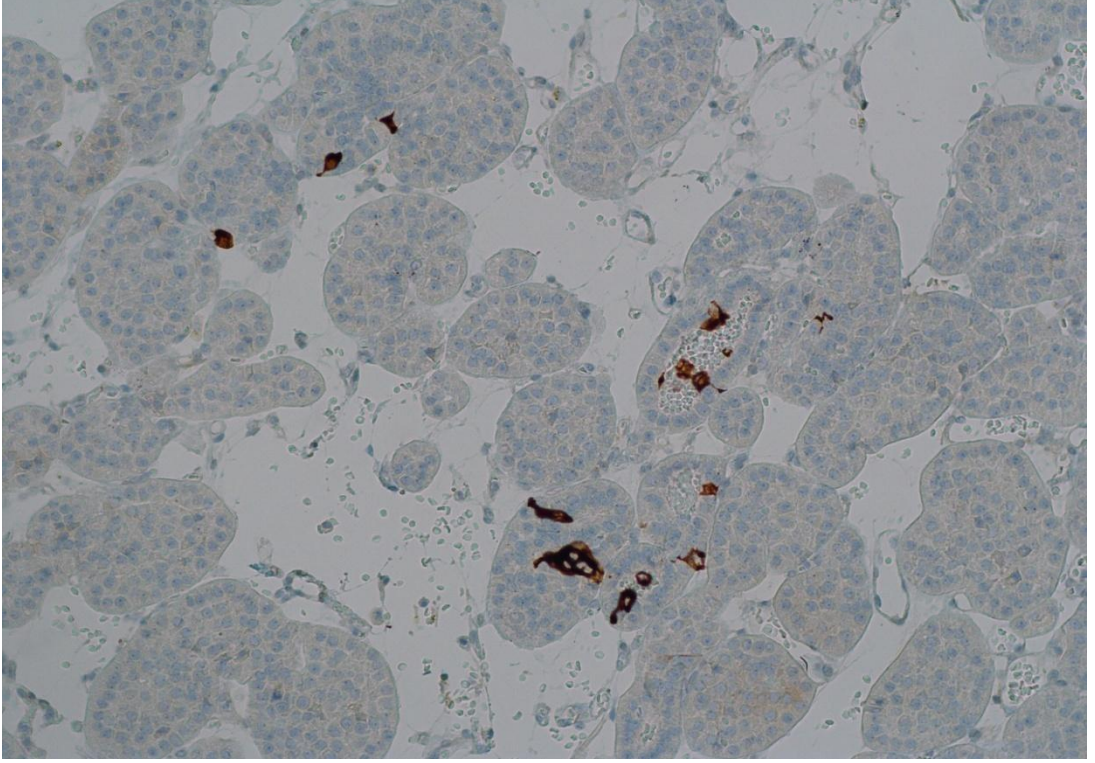
Şekil 4.15. Onkositom olgusunda hiposellüler stroma içerisinde, düzgün nükleer membrana sahip onkositik hücrelerden oluşan yuvalanmalar (Biyopsi No: 3099/15) (x200).



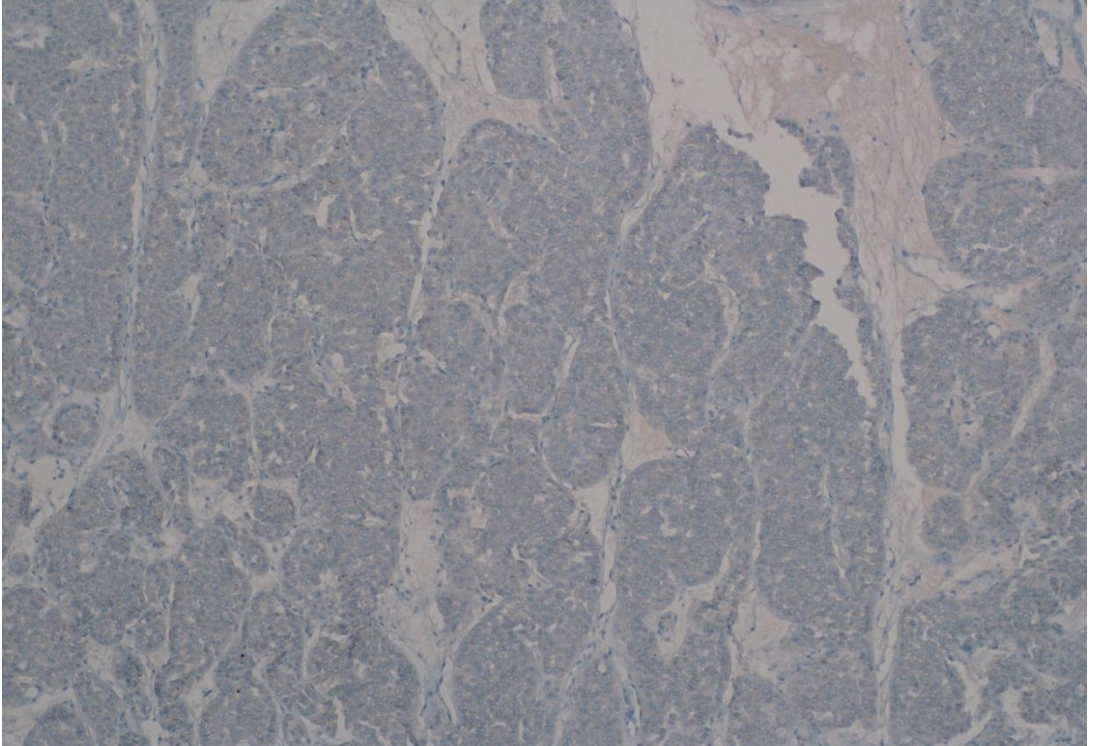
Şekil 4.16. Onkositom olgusunda tümör hücrelerinde yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ve nükleer S100A1 pozitifliği (Biyopsi No: 2791/10) (x400).



Şekil 4.17. S100A1 ekspresyonunun %10'un altında kalarak negatif olarak değerlendirildiği onkositom olgusu (Biyopsi No: 4430/12) (x200).



Şekil 4. 18. Seyrek tümör hücresinde membranöz CK7 pozitifliği izlenen onkositom olgusu (Biyopsi No: 3099/15) (x200).



Şekil 4.19. Onkositom olgusunda KAI1 (CD82) negatifliği (Biyopsi No: 3539/08) (x100).

CK7 ile membranöz pozitiflik, 29 kromofob RHK olgusunun 25'inde izlenirken, onkositom olgularının hiçbirisinde gözlenmemiştir (Tablo 4.5). Klasik kromofob RHK olgularının 20'sinde CK7 pozitif iken 3'ünde negatif olarak saptanmıştır (Tablo 4.6). Kromofob RHK olgularının 6'sı eozinofilik varyant olup bu olgulardan 5'i CK7 pozitifken, 1 olguda CK7 ile pozitiflik izlenmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.5. Kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu

	CK7 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Kromofob RHK	25 (%86.2)	4 (%13.8)	p<0.000
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

Tablo 4.6. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu

	CK7 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Klasik kromofob RHK	20 (%87)	3 (%13)	p<0.000
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

Tablo 4.7. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu

	CK7 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Eozinofilik kromofob RHK	5 (%83.3)	1 (%16.7)	p<0.000
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

S100A1 ile klasik ve eozinofilik kromofob RHK olgularının hiçbirisinde pozitiflik izlenmezken, onkositom olgularının 16'sında sitoplazmik granüler pozitiflik görüldü. Sadece bir onkositom olgusu negatif olarak izlendi (Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10).

Tablo 4.8. Kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu

	S100A1 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Kromofob RHK	0 (%0)	29 (%100)	p<0.000
Onkositom	16 (%94.1)	1 (%5.9)	

Tablo 4.9. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında S100A1 ekspresyonu

	S100A1 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Klasik kromofob RHK	0 (%0)	23 (%100)	p<0.000
Onkositom	16 (%94.1)	1 (%5.9)	

Tablo 4.10. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında S100A1 ekspresyonu

	S100A1 EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Eozinofilik kromofob RHK	0 (%0)	6 (%100)	p<0.000
Onkositom	16 (%94.1)	1 (%5.9)	

Kromofob RHK olgularının 26'sı (%89.7) KAI1 (CD82) immünohistokimyasal belirteci ile membranöz pozitiflik gösterirken, onkositom olgularının hiçbirinde pozitiflik izlenmedi (Şekil 4.11). Klasik kromofob RHK olgularından 22'si (%95.7) KAI1 (CD82) pozitif iken, 6 eozinofilik varyantın 4'ünde (%66.7) pozitiflik saptandı (Şekil 4.12 ve Şekil 4.13).

Tablo 4.11. Kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu

	KAI1 (CD82) EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Kromofob RHK	26 (%89.7)	3 (%10.3)	p<0.000
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

Tablo 4.12. Klasik kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu

	KAI1 (CD82) EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Klasik kromofob RHK	22 (%95.7)	1 (%4.3)	p<0.000
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

Tablo 4.13. Eozinofilik kromofob RHK ve onkositom olgularında KAI1 (CD82) ekspresyonu

	KAI1 (CD82) EKSPRESYONU		P değeri
	Pozitif	Negatif	
Eozinofilik kromofob RHK	4 (%66.7)	2 (%33.3)	p<0.05
Onkositom	0 (%0)	17 (%100)	

Hem tüm kromofob RHK olguları birlikte ele alındığında, hem de klasik ve eozinofilik varyantlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) immünohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyonları açısından onkositom ve kromofob RHK olgu grupları arasında anlamlı fark izlendi.

Onkositomların kromofob RHK'lerden ayırdedilmesinde, immünohistokimyasal belirteçlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) Tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Onkositoların kromofob RHK'lerden ayırımında immünohistokimyasal belirteçlerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD (%)

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
CK7	100	86.2	81	100
S100A1	94	100	100	96
KAI1 (CD82)	100	89	85	100

CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyonları bir arada değerlendirildiğinde kromofob RHK ve onkositolarında 5 farklı immünprofil ortaya çıkmaktadır. Kromofob RHK'ler için CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+ profili, onkositolar içinse CK7-/S100A1+/KAI1(CD82)- profili en çok izlenen immünprofil olarak saptanmıştır (Şekil 4.15).

Tablo 4.15. Kromofob RHK ve onkositolarında immünohistokimyasal boyanma profilleri

İmmünprofil	Kromofob RHK (n: 29)	Onkositom (n: 17)
CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+	22	0
CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)-	3	0
CK7-/S100A1-/KAI1 (CD82)+	4	0
CK7-/S100A1+/KAI1 (CD82)-	0	16
CK7-/S100A1-/KAI1 (CD82)-	0	1

CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde, kromofob RHK'lerde izlenen üç farklı boyanma profili hem klasik, hem de eozinofilik varyant kromofob RHK'lerde izlendi. En sık görülen CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+ immünprofili klasik kromofob RHK'lerin %82,6'sında (19/23), eozinofilik RHK'lerin %50'sinde (3/6) mevcut idi (Şekil 4.16).

Tablo 4.16. Klasik kromofob RHK'ler ve eozinofilik kromofob RHK'lerde immünohistokimyasal boyanma profilleri

İmmünprofil	Klasik kromofob RHK (n: 23)	Eozinofilik kromofob RHK (n: 6)
CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+	19	3
CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)-	1	2
CK7-/S100A1-/KAI1 (CD82)+	3	1

Olgu sayısının azlığı nedeniyle çalışmaya dahil edilmemekle birlikte, HOCT kriterlerine uyan iki olguya da CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) belirteçleri uygulanmış olup bu iki olguda immünprofil CK7-/S100A1-/KAI1 (CD82)+ ve CK7+/S100A1+/KAI1 (CD82)- olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Renal neoplazmların çoğu epitelyal orijinli ve maligndir. Yakın zamana kadar tek antite olarak kabul edilen RHK'lerin, yapılan çalışmalarla tek bir tümör olmaktan ziyade bir çok antiteden oluştuğu ortaya konmuştur. Bu durum histolojik, sitogenetik ve moleküler çalışmalar temeline dayanmaktadır. DSÖ 2016 sınıflamasında, günlük klinik pratikte de yeri olan biyolojik ve klinik özelliklere sahip yeni alt tipler tanımlamıştır. Böbrek tümörlerinin birbirinden farklı klinik sonuçları bulunmakta ve bu tümörler uygulanan tedavilere farklı yanıtlar vermektedirler (72). Bu tümörler arasında onkositomlar ile kromofob RHK'ler morfolojik açıdan birbirlerine benzer özellikler içermekte olup biyolojik davranışlarının farklı olması nedeniyle ayrımları büyük önem arz etmektedir.

Kromofob RHK'ler tüm renal epitelyal tümörlerin %5'ini, renal onkositomlar ise tüm yetişkin böbrek tümörlerinin %3-7'sini oluşturmaktadırlar. Her iki tümör de toplayıcı duktusların intercalated hücrelerinden köken alırlar. Bu iki antitenin ayırıcı tanısı, birçok olguda hematoksilen eozin boyalı kesitler ve Hale'nin koloidal demir (HCI) boyası ile yapılabilmekle birlikte azımsanmayacak sayıda olgu deneyimli patoloğları bile zorlamaktadır (58,73). Görüntüleme yöntemleriyle elde edilen veriler de histolojik özellikler gibi benzerlik göstermektedir. Her iki lezyon da çevre böbrek dokusuna nazaran hipovasküler, lokalize, iyi sınırlı kitlelerdir. Renal onkositom için karakteristik olan santral skar tanısız değildir ve kromofob RHK'lerde de izlenebilmektedir. Ayrıca renal malignensiler sadece fibröz skar değil, nekroz da içerebilirler ki bu alanlar MRI'da skara benzer görünüm verebilmektedirler (74).

Klinik özellikler açısından da benzer özellikler sergileyen iki tümör çoğunlukla asemptomaktır. Makroskopik olarak her iki tümör soliter, düzgün sınırlı ancak kapsülsüz, homojen kesit yüzeyine ve kıvrık kahverengiden, bej-gri kahverengiye değişen renk profiline sahiptirler. Santral skar onkositomlarda %33 oranında görülürken, kromofob RHK'ler de dahil olmak üzere diğer RHK'lerde, özellikle de büyük ve yavaş büyüyen lezyonlarda izlenebilmektedir (1,2,3,72).

Mikroskopik olarak, her iki tümör arşitektürel ve sitolojik açıdan benzer özellikler gösterebilmektedir (56,75). Ancak bir takım özellikler bu iki tümörün ayırıcısında yardımcı olabilmektedir. Kromofob RHK'lerde ince, uzun, retiküler ve yarıklanma benzeri görünüme sahip damar yapısı, nükleus sınırlarındaki düzensizlik ve hücrelerde perinükleer halo varlığı, onkositomlarda ise fibrohyalinize skar,

nükleer sınırların düzenli oluşu, stromal ödem ve tümör periferinde hapsolmuş tübüllüslerin varlığı iki tümörün ayrımında yarar sağlayabilmektedir (75). Kromofob RHK'de hücrelerin nükleusları kırışık, kuru üzüm benzeri görünüme sahiptir, binükleasyon ve perinükleer halo ile birlikte bu görünüm koilositoid atipi olarak tanımlanmakta ve kromofob RHK'leri onkositomlardan ayırmada faydalı olmaktadır.

Ultrastrüktürel olarak, onkositom ve kromofob RHK'lerde çok sayıda ve birbirinden farklı morfolojide mitokondri bulunmaktadır. Renal onkositomlar baskın olarak üniform ve yuvarlak lamellar krista, kromofob RHK'ler ise değişken şekil ve boyutlarda tübülokistik krista içermektedirler (76). Birçok olguda HCI histokimyasal boyama paterni mikrovezikül lokalizasyonu ile koreledir. Kromofob RHK değişken sayıda mitokondri ile abartılı miktarda mikrovezikül içerirken, onkositomlar fokal mikrovezikül birikimi ile çok sayıda mitokondriye sahiptirler. Ayrımı zor olgularda HCI ve elektron mikroskopi yardımcı olabilir, ancak eozinofilik renal bir tümörde HCI pozitifliği ya da mikroveziküller onkositomu dışlamamaktadır (55).

Benign, minimal invaziv cerrahi girişimlerle tedavi edilebilen ya da yakın takiple izlenebilen onkositomlarla, cerrahi tedavinin gerekli olduğu, diğer RHK'lerden daha iyi prognozlu olsa da nadiren agresif klinik gidiş gösterebilen kromofob RHK'lerin ayırıcı tanısı önemlidir ve patolojinin zor konularından biridir. Bu bağlamda şimdiye kadar birçok immünohistokimyasal belirteçle çalışmalar yapılmış olmakla birlikte yeni immünohistokimyasal belirteç arayışları güncelliğini korumaktadır.

Jain ve ark. (77) kromofob RHK'lerde delesyonu tanımlanmış 1p21.1 kromozomu üzerinde kodlanan amilaz alfa 1a'yı, 54 kromofob RHK ve 75 onkositom olgusunun dahil edildiği çalışmalarında incelemişlerdir. Araştırmacılar tüm onkositom olgularının sitoplazmik granüler boyanma gösterdiği çalışmada, kromofob RHK'lerin %87'sinin negatif olarak saptanması nedeniyle kromofob RHK'leri onkositomlardan ayırdetmede bu belirteçin faydalı olduğu sonucuna varmışlardır. Rao ve ark. (78) renal epitelyal neoplazmlarda Wnt5a ekspresyonunu ve onkositomların diğer RHK'lerden ayrımındaki katkısını incelemişlerdir. Wnt ailesi proteinlerinden biri olan, tümör tipine göre stimülatör ya da süpresör gibi davranan Wnt5a, onkositomların %100'ünde (20/20), berrak hücreli RHK'lerin %18.9'unda (7/37), papiller RHK'lerin %12.5'inde (3/24), kromofob RHK'lerin %16'sında (4/25), Xp11 translokasyon ilişkili karsinomların %12.8'inde (2/11) pozitif bulunmuştur. Araştırmacılar bu proteinin, onkositomların RHK tiplerinden

ayrımında kullanılabilecek bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir. El-Shorbagy ve ark. (79) berrak hücreli RHK, kromofob RHK ve onkositom arasındaki ayrımada vimentin, CD117, CK7 ve caveolin 1 ekspresyonunun rolünü inceledikleri çalışmalarında, CK7 ve caveolin 1'in onkositomları kromofob RHK'den ayırmada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip belirteçler olduklarını vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamız renal onkositom ve kromofob RHK ayırıcı tanısında CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyonunun rolünü araştırmayı hedeflemektedir. Epitelin tipik intermediate proteinlerinden olan keratinler, hücre iskeletinin yapısında rol olarak mekanik dayanıklılığı, diğer hücreler ve dokular arasında bütünlüğü sağlamaktadırlar. Ayrıca bazı keratinlerin hücre içinde sinyal yollarına dair düzenleyici rolleri de vardır. Bu proteinlerin tümörlerde gösterdikleri farklı ekspresyon paternleri, tanı ve özellikle primeri belirsiz metastatik karsinomları sınıflandırmak açısından oldukça önemlidir (60). CK7 pankreas duktal adenokarsinomu, akciğer adenokarsinomu, meme invaziv duktal ve lobüler karsinomu, tükrük bezi tümörleri, over adenokarsinomları, endometrial karsinom, tiroid tümörleri, bazı RHK alt tipleri, kolanjiokarsinom ve mesane ürotelyal karsinomlarında eksprese edilmektedir (60,59). CK7, şimdiye kadar RHK alt tipleri ve onkositomun dahil olduğu birçok çalışmaya da konu olmuştur. CK7 kromofob RHK'lerin büyük kısmında diffüz membranöz pozitiflik gösterirken, onkositolarda çoğunlukla negatiftir ya da tek hücreler ve küçük hücre gruplarında boyanma göstermektedir (3,5,42,61,64,70,80,81,82). Bizim çalışmamızda CK7'nin membranöz pozitifliği, kromofob RHK'lerin %86.2'sinde (25/29) izlenirken, tüm onkositom olguları (17/17) CK7 negatif olarak saptandı. Ohe ve ark. (70) kromofob RHK klasik varyant, kromofob RHK eozinofilik varyant ve onkositom tanısı almış 31 primer renal tümörde, CK7, KAI1 (CD82), ESA, ERA, Claudin-7 ve Claudin-8 ekspresyonlarını inceledikleri çalışmalarında klasik kromofob RHK'lerde %93 (13/14), eozinofilik varyant kromofob RHK'lerde ise %67 (4/6) oranında CK7 pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada, CK7 ekspresyonu tüm kromofob RHK'ler ve onkositom arasında anlamlı farklılığa sahipken ($P<0.001$), sayıları az olmakla birlikte eozinofilik varyant kromofob RHK'ler ile onkositomlar arasında CK7 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, kromofob RHK olgularının %20.6'sı eozinofilik varyant olup bu olguların %83.3'ü (5/6) CK7 pozitif boyanırken %16.7'sinde (1/6) hiç boyanma izlenmedi. Çalışmamızda hem tüm kromofob RHK olguları birlikte, hem de klasik ve eozinofilik varyant kromofob

RHK olguları ayrı ayrı ele alınıp onkositomlarla kıyaslandığında CK7 ekspresyonları açısından anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur ($P<0.05$).

S100A1 1q21 kromozomu üzerinde bulunan S100 ailesi üyelerinden birisi olup, hücre siklus progresyonu ve hücre farklılaşması, hücre iskeleti ilişkili etkileşim ve hücre içi kalsiyum bağımlı sinyal iletimi gibi biyolojik aktivitelerde rol oynamaktadır (83). Ovaryan ve endometrial endometrioid tümörlerde eksprese edilen S100A1, endometrioid ovaryan tümörlerde kötü klinik gidiş, seröz tümörlerde ise yüksek dereceli sitolojik özelliklerle koreledir (46). Ayrıca nefrojenik adenomun, morfolojik olarak benzerlik gösterdiği prostatik adenokarsinomdan ayırımında faydalı bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (84). Li ve ark. (83) 15 onkositom ve 9 kromofob RHK'yi dahil ettikleri çalışmalarında, onkositomların 14'ünde (%93) S100A1 immünreaktivitesi izlemişler, kromofob RHK'lerin tüm olgularını negatif olarak saptamışlardır. Bu çalışmada olguların gen ekspresyon profilleri de immünboya sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Kim ve ark. (64) çalışmasında, S100A1 renal onkositomlu 25 olgudan 23'ünde pozitif olarak saptanmış olup klasik kromofob RHK olgularının hepsinde (24/24) negatif olarak bulunmuştur ($p\leq 0.01$). Bizim çalışmamızda, S100A1 onkositom olgularının %94.1'inde pozitif olarak bulunurken, tüm kromofob RHK olguları negatif olarak saptanmıştır ($p<0.000$). Ayırıcı tanıda S100A1'in, %94 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif prediktif değer ve %96 negatif prediktif değere sahip kuvvetli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda eozinofilik varyant kromofob RHK ve onkositom olguları arasında da S100A1 ekspresyonları açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0.000$).

Kim ve ark. (64) 24 klasik kromofob RHK, 25 renal onkositom ve histolojik olarak kromofob RHK ve onkositom ayırımı yapılamayan 11 olguda CK7, S100A1 ve claudin 8 immünohistokimyasal belirteçlerinin ayırıcı tanıdaki rollerini araştırmışlardır. Çalışmada kromofob RHK ve onkositom olgularında, bu üç belirteç 9 farklı kombinasyon şeklinde boyanma profili sergilemiş olup, ayırım yapılamayan olgu grubunun bu immünprofillerden 5'ini sergilediği görülmüştür. Sergilenen immünprofillerden yola çıkılarak, ayırım yapılamayan olgu grubundan 6'sının eozinofilik kromofob RHK ve 5'inin onkositom grubuna dahil oldukları düşünülmüştür. Biz sayı azlığı nedeniyle çalışmaya dahil etmediğimiz iki hibrid tümör (HOCT) olgusunda CK7-/S100A1-/KAI1 (CD82)+ ve CK7+/S100A1+/KAI1 (CD82)- immünprofillerini saptadık. Bu olgulardan ilki kromofob RHK'ler için

saptadığımız immünprofillerden biri ile uyumlu olup diğer olgunun immünprofili hem kromofob RHK hem de onkositomlar için saptadığımız immünprofil ile uyumlu değildi.

Transmembran glikoprotein olan KAI1 (CD82), tetraspanin protein ailesinin bir üyesidir. Füzyon, adezyon ve migrasyondan, apoptozis ve morfolojik değişimlere kadar geniş bir çerçevede biyolojik süreçler üzerine etki ederek metastaz engelleyici etkisi bulunmaktadır. Prostat, meme, mesane, kolorektal, pankreatik, akciğer ve mide kanserlerinde CD82 ekspresyonu ve prognoz arasında ters ilinti bulunmaktadır. Yusenko ve Kovacs (68), 88 kromofob RHK, 220 berrak hücreli RHK, 171 papiller RHK ve 90 onkositom olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında kromofob RHK'lerin %78'inin (69/88), berrak hücreli RHK'lerin %3'ünün (6/220) CD82 (KAI1) pozitif, buna karşın tüm renal onkositom ve papiller RHK olgularının negatif olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar kromofob RHK'leri diğer renal hücreli tümörlerden, özellikle de örtüşen histolojik özelliklere sahip onkositomlardan ayırırda CD82 (KAI1)'nin mükemmel bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Ohe ve ark. (70) klasik ve eozinofilik kromofob RHK ile onkositomlarda çeşitli belirteçlerle birlikte CD82 (KAI1) ekspresyonunu incelemişlerdir. Araştırmacılar tüm kromofob RHK olgularının %90'ında, buna karşın onkositom olgularının %10'unda CD82 (KAI1) pozitifliği saptamışlardır ($p < 0.001$). Benzer düzeyde anlamlı farklılık eozinofilik kromofob RHK olguları ile onkositom olguları arasında da görülmüştür. Biz de çalışmamızda, hem tüm kromofob RHK olguları birlikte ele alındığında, hem de klasik ve eozinofilik varyantlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, KAI1 (CD82) ekspresyonu açısından onkositom ve kromofob RHK olgu grupları arasında anlamlı farklılık saptadık.

CK7, S100A1 ve CD82 (KAI1) immünohistokimyasal belirteçlerinin, klasik ve eozinofilik kromofob RHK'lerdeki ekspresyonlarını kıyasladığımızda anlamlı bir farklılık saptamadık ($p > 0.1$). Aynı tümörün farklı iki tipi olan bu tümörlerde anlamlı farklılık olmaması, kullandığımız immünohistokimyasal belirteçlerin tanısal güvenilirliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, CK7, S100A1 ve CD82 (KAI1) immünohistokimyasal belirteçlerinin tek tek ve panel olarak kullanıldıklarında kromofob RHK ve onkositom olgularının ayırıcı tanısında yararlı olabilecekleri kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 29 kromofob RHK ve 17 onkositom olgusuna ait tümör kesitlerine CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) immünohistokimyasal boyaları uygulanarak kromofob RHK ve onkositom ayırıcı tanısına katkıları incelendi.
2. Çalışmaya dahil edilen kromofob RHK'lerin %20.6'sı (6/29) eozinofilik varyant, diğerleri (23/29) klasik tip idi.
3. Kromofob RHK ve onkositom olgularında CK7 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık izlendi ($p<0.000$).
4. CK7 ekspresyonu açısından eozinofilik ve klasik kromofob RHK olguları ayrı ayrı onkositomlarla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar olduğu ortaya kondu ($p<0.000$).
5. S100A1 ekspresyonu kromofob RHK olgularının hiçbirisinde (29/29) izlenmezken, renal onkositom olgularının %94.1'inde (16/17) pozitiflik mevcut idi ($p<0.000$).
6. S100A1 ekspresyonu açısından eozinofilik ve klasik kromofob RHK olguları ayrı ayrı onkositomlarla kıyaslandığında anlamlı farklılıklar olduğu ortaya kondu ($p<0.000$).
7. Kromofob RHK'lerin %89.7'sinde (26/29) CD82 (KAI1) ile membranöz boyanma izlenirken renal onkositomların hiçbirisinde boyanma gözlenmedi ($p<0.000$).
8. Klasik kromofob RHK'ler %95.7 (22/23) oranında CD82 (KAI1) eksprese ederken, eozinofilik kromofob RHK'lerde bu oran %66.7'de (4/6) kaldı. Buna karşın, eozinofilik varyant kromofob RHK ile onkositom olguları arasında da KAI1 (CD82) ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).
9. Onkositomların kromofob RHK'lerden ayırılmasında, CK7, S100A1 ve KAI1'in (CD82) immünohistokimyasal belirteçlerinin yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlere sahip oldukları saptandı.
10. CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) ekspresyonları bir arada değerlendirildiğinde kromofob RHK ve onkositomlarda 5 farklı immünprofil ortaya çıktı. Kromofob RHK'ler için CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+ profili, onkositomlar

içinse CK7-/S100A1+/KAI1(CD82)- profili en çok izlenen immünprofil olarak saptandı.

11. CK7, S100A1 ve KAI1 (CD82) belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde, kromofob RHK'lerde izlenen üç farklı boyanma profili hem klasik, hem de eozinofilik varyant kromofob RHK'lerde izlendi. En sık görülen CK7+/S100A1-/KAI1 (CD82)+ immünprofili klasik kromofob RHK'lerin %82.6'sında (19/23), eozinofilik RHK'lerin %50'sinde (3/6) mevcut idi.
12. Kromofob RHK ve onkositom ayırımında zorluklarla karşılaşılan olgularda CK7, S100A1 ve CD82 (KAI1) immünohistokimyasal belirteçlerinden oluşan panelin kullanılması tümörün doğru olarak kategorizasyonunu sağlama açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bostwick DG and Cheng L. Urologic surgical pathology. Elsevier Health Sciences;2008.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization classification of tumours: Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCPress;2004.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th edition. Edinburgh: Mosby,Elsevier;2011.
4. Mills SE. Histology for pathologists. 4th ed. Philadelphia;2007.
5. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 5th edition. Wolters Kluwer Health;2015.
6. Hes O, Comp erat EM, Rioux-Leclercq N, Kuroda N. The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: changes for common renal tumors. *Diagn Pathol* 2016;22:41-46.
7. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-664.
8. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Maqi-Galuzzi C, McKenney J, Egevad L, Alqaba F, Moch H, Griqnon DJ, Montironi R, Srigley JR, Members of the ISUP Renal Tumor Panel.The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490-1504.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
10. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeney LA.The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-621.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.

12. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani Peble JN, Struckmann K, Schraml P, Moch H. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1117-1132.
13. Zhou M, Netto G, Epstein JI. *Uro pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series*. Elsevier Health Sciences;2012.
14. Henn W, Zwergwl T, wullich B, Thönnnes M, Zang KD, Seitz G. Bilateral multicentric papillary renal tumors with heteroclonal origin based on tissue-specific karyotype instability. *Cancer* 1993;72:1315-1318.
15. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:621-635.
16. Alomari AK, Nettey OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJ. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol* 2015;46:1418-1426.
17. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, Leigh I, Gorman P, Lamlun H, Rahman S, Roylance RR, Olpin S, Bevan S, Barker K, Hearle N, Haulston RS, Kiuru M, Lehtonen R, Karhu A, Vilkki S, Laiho P, Eklund C, Vierimaa O, Aittomaki K, Hietala M, Sistonen P, Paetau A, Salovaara R, Herva R, Launonen V, Aaltonen LA, Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;30:406-410.
18. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Marston Linehan W. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1578-1585.
19. Voss JN, Nkwam M, McCulloch TA, Mann GS. Collecting Duct Carcinoma With Cardiac Metastases: A Case Report & Literature Review. *Urol Case Rep* 2016;5:27-30.

20. Shetty A, Matrana MR. Renal medullary carcinoma: a case report and brief review of the literature. *Ochsner J* 2014;14:270-275.
21. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-1489.
22. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, Maher ER. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1260-2.
23. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:2-23.
24. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Hes O, Micmal M, Brunelli M, Martignoni G, Sato Y, Yoshino T, Kakehi Y, Shuin T, Lee GH. Review of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with focus on pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2011;26:1215-8.
25. Ahn S, Kwon GY, Cho YM, Jun SY, Choi C, Kim HJ, Park WS, Shim JW. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: further characterization of the morphologic and immunopathologic features. *Med Mol Morphol* 2013;46:225-232.
26. Zhou M, Magi-Galluzzi C. *Genitourinary pathology*. 2nd edition. Churchill Livingstone:Elsevier; 2007.
27. Lopez-Beltran A, Kırkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, Yorukoğlu K, Hartmann A, Cheng L. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU int* 2012;110:786-793.
28. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70.1:93-105.
29. Thoenes W, Rumpelt H-J. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch* 1985;48:207-217.

30. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases. *J Pathol* 1988;155:277-287.
31. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Chen YB, Bernstein M, Russo P, Reuter VE, Tickoo SK. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol* 2011;35:962-970.
32. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, Moch H. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1822-1834.
33. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of chromophobe renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003;18:165-71.
34. Podduturi V, Yourshaw CJ III, Zhang H. Eosinophilic variant of chromophobe renal cell carcinoma. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2015;28:57
35. Bugert P, Gaul C, Weber K, Hebers J, Akhtar M, Ljungberg B, Kovacs G. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Invest* 1997;76:203-208.
36. Kovacs A, Storkel S, Thoenes W, Kovacs G. Mitochondrial and chromosomal DNA alterations in human chromophobe renal cell carcinomas. *J Pathol* 1992;167:273-277.
37. Fahey CC, Rathmell WK. A tale of two cancers: Complete genetic analysis of chromophobe renal cell carcinoma contrasts with clear cell renal cell carcinoma. *Mol Cell Oncol* 2015;2:e979686.
38. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol* 2012;19:894-900.

39. Latham B, Dickersin GR, Oliva E. Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:530-535.
40. Din NU, Fatima S, Ahmad Z. Chromophobe renal cell carcinoma: a morphologic and immunohistochemical study of 45 cases. *Ann Diagn Pathol* 2013;17:508-513.
41. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:92-109.
42. Ma F, Dai L, Wang Z, Zhou L, Niu Y, Jiang N. Evaluating prognosis by CK7 differentiating renal cell carcinomas from oncocytomas can be used as a promising tool for optimizing diagnosis strategies. *Oncotarget* 2016;10225.
43. Bonsib SM, Bhalodia A. Renal neoplasms: an update on immunohistochemical and histochemical features. *Connection* 2010;14:178-186.
44. Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 2012;36:851-856.
45. Hes O, Petersson F, Kuroda N, Hora M, Michal M. Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors-a review. *Histol Histopathol* 2013;28:1257-1264.
46. Sokoloff MH, Dekernion JB, Figlin RA, Belldegrun A. Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996;46:284-302.
47. Rocca PC, Brunelli M, Gobbo S, Eccher A, Bragantini E, Mina MM, Ficarra V, Zattoni F, Zamo A, Pea M, Scarpa A, Chilosi M, Menestrina F, Bonetti F, Eble JN, Martignoni G. Diagnostic utility of S100A1 expression in renal cell neoplasms: an immunohistochemical and quantitative RT-PCR study. *Mod Pathol* 2007;20:722-728.
48. Stec R, Grala B, Maczewski M, Bodnar L, Szczylik C. Chromophobe renal cell cancer-review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:1.
49. Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T, Imamura Y, Ohe C, Sakaida N, Hes O, Michal M, Shuin T, Lee GH. Immunohistochemical application of S100A1 in

- renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2011;44:111-115.
50. Zippel L. Zur Kenntnis der onkocytomen. *Virchows Arch (A) Pathol Anat* 1942;308:360-382.
 51. Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer* 1976;38:906-914.
 52. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, Reuter VE. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:871-883.
 53. Yusenko MV. Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. *Int J Urol* 2010;17:602-612.
 54. Zhang Q, Ma J, Wu CY, Zhang DH, Zhao M. Tubulocystic oncocytoma of the kidney: a case study and review of literature with focus on implications for differential diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:14786.
 55. Skinnider BF, Jones EC. Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: a comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1999;111:796-803.
 56. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, Epstein JI. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1531-1541.
 57. Waldert M, Klatte T, Haitel A, Özsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, Remzi M. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol* 2010;57:661-666.
 58. Ng KL, Morais C, Bernard A, Saunders N, Samarasinghe H, Gobe G, Wood S. A systematic review and meta-analysis of immunohistochemical biomarkers that differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *J Clin Pathol* 2016;69:661-71.
 59. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000;13:962-972.

60. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008;129:705-733.
61. Memeo L, Jhang J, Assaad AM, McKiernan JM, Murty W, Hibshoosh H, Tong GX, Mansukhani MM. Immunohistochemical Analysis for Cytokeratin 7, KIT, and PAX2. *Am J Clin Pathol* 2007;127:225-229.
62. Wright NT. Structural and functional studies on S100A1. Baltimore:ProQuest; 2008.
63. Li G, Gentil-Perret A, Lambert C, Genin C, Tostain J. S100A1 and KIT gene expressions in common subtypes of renal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:299-303.
64. Kim SS, Choi YD, Jin XM, Cho YM, Jang JJ, Juhng SW, Choi C. Immunohistochemical stain for cytokeratin 7, S100A1 and claudin 8 is valuable in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathol* 2009;54:633-635.
65. Acton QA. Cell-Matrix Junctions—Advances in Research and Application: 2013 Edition. Atlanta, Georgia:ScholarlyEditions; 2013.
66. Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barret JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11. 2. *Science* 1995;268:884.
67. Tonoli H, Barrett JC. CD82 metastasis suppressor gene: a potential target for new therapeutics?. *Trends Mol Med* 2005;11:563-570.
68. Yusenko MV, Kovacs G. Identifying CD82 (KAI1) as a marker for human chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathol* 2009;55:687-695.
69. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathology Int* 2013;63:381-390.
70. Ohe C, Kuroda N, Takasu K, Senzaki H, Shikata N, Yamaguchi T, Miyasaka C, Nakano Y, Sakaida N, Uemura Y. Utility of immunohistochemical analysis of KAI1, epithelial-specific antigen, and epithelial-related antigen for distinction of chromophobe renal cell carcinoma, an eosinophilic variant from renal oncocytoma. *Med Mol Morphol* 2012;45:98-104.

71. Kwon HJ, Min SY, Park MJ, Lee C, Park JH, Chae JY, Moon KC. Expression of CD9 and CD82 in clear cell renal cell carcinoma and its clinical significance. *Pathol Res Pract* 2014;210:285-290.
72. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49:798-805.
73. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1290-7.
74. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babs JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:421-427.
75. Ozgur M, Kilicaslan I, Gulluoğlu MG, Uysal V. Can renal oncocytoma be differentiated from its renal mimics? The utility of anti-mitochondrial, caveolin 1, CD63 and cytokeratin 14 antibodies in the differential diagnosis. *Virchows Arch* 2005;447:938-946.
76. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin M, Christopherson T, Zarbo RJ, Amin MB. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1247-1256.
77. Jain S, Roy S, Amin M, Acquafondata M, Yin M, Laframboise W, Bastacky S, Pantanowitz L, Dhir R, Parwani A. Amylase α -1A (AMY1A): a novel immunohistochemical marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from benign oncocytoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1824.
78. Rao Q, Liu XH, Zhou HB, Ma HH, Lu ZF, Zhou XJ. Expression analysis of Wnt-5a in renal epithelial neoplasms: distinguishing renal oncocytoma from a wide spectrum of renal cell carcinomas. *Tumori* 2010; 96:304.
79. El-Shorbagy SH, Alshenawy HA. Diagnostic utility of vimentin, CD117, cytokeratin-7 and caveolin-1 in differentiation between clear cell renal cell

- carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *JMAU* 2016;112.
80. Alderman MA, Daignault S, Wolf JS Jr, Palapattu GS, Weizer AZ, Hafez KS, Kunju LP, Wu AJ. Categorizing renal oncocytic neoplasms on core needle biopsy: a morphologic and immunophenotypic study of 144 cases with clinical follow-up. *Hum Pathol* 2016;55:1-10.
 81. Zhao W, Tian B, Wu C, Peng Y, Wang H, Gu WL, Gao FH. DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Pathol Res Pract* 2015;211:303-307.
 82. Pan CC, Chen PC, Ho DM. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathol* 2004;45:452-459.
 83. Li G, Barthelemy A, Feng G, Gentil-Perret A, Peoc'h M, Genin C, Tostain J. S100A1: a powerful marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathol* 2007;50:642-647.
 84. Stec R, Grala B, Maczewski M, Bodnar L, Szczylik C. Chromophobe renal cell cancer-review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:1.

