Böbrek Tümörlerinin Morfolojik ve Moleküler Özellikleri

Morphologic and Molecular Characteristics of Renal Tumors

Dr. Sait Şen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Böbrek hücreli karsinomlar (BHK) tübüler hücrelerden köken alan heterojen kanser grubudur ve primer böbrek tümörlerinin %80-85 kadarını oluşturlar. Tüm BHK'ların %5'inden azına herediter sendromların neden olduğu düşünülür. Ailelerdeki çalışmalar ve moleküler genetik bulgular BHK sınıflıfıasyonuna yeni görüşler getirmesi kadar BHK'ların patogeneğinde yer alan moleküler yolları anlamamızda önemli bilgiler sağlamıştır. Morfolojiye dayanan BHK sınıflıfıasyonu, BHK'ların tanısal özelliklerine moleküler genetiğin katılması ile son 30 yılda gelişim göstermiştir. Son 2012 Vancouver sınıflıfıasyonu tübülökistik BHK, berrak hücreli (tübülo) papiller BHK, MiT ailesi translokasyon BHK ve herediter leyomyomatozis BHK sendrom ilişkili BHK gibi yeni tanımlanmış antiteleri tanımlamaktadır. Bu makalede BHK'ların moleküler ve genetik özellikleri özetlenmiş olup yeni antitelerin altında yatan mekanizmalar tartışılmıştır. Yeni antitelerin uygun tanısı için immünhistokimyasal yöntemler ve moleküler tekniklerin kullanımında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek karsinomu, böbrek hücreli karsinom, sınıflıfıasyon

Summary

Renal cell carcinomas (RCCs) are heterogeneous group of cancers that arise from the tubular cells and are responsible for 80-85% of all primary renal neoplasms. Less than 5% of all RCCs are thought to be due to a hereditary syndrome. Family studies and molecular genetics have provided important insights into the molecular pathways underlying the pathogenesis of RCCs as well as new insights into classification of RCC. Morphologically based classification of RCCs has evolved over the last 3 decades with the incorporation of molecular genetics into the diagnostic features RCCs. The most recent 2012 Vancouver classification recognized the newly established entities tubulocystic RCC, acquired cystic disease-associated RCC, clear cell (tubulo) papillary RCC, microphthalmia transcription factor family translocation RCC and hereditary leiomyomatosis RCC syndrome-associated RCC. In this article, the molecular and genetic properties of RCCs were summarized and the mechanisms underlying the development new entities of RCCs were discussed. The use of immunohistochemistry and molecular techniques were also evaluated in establishing an accurate diagnosis in new entities.

Keywords: Renal carcinoma, renal cell carcinoma, classification

Giriş

Malign böbrek tümörlerinin yaklaşık %80-85'ini böbrek hücreli karsinomlar (BHK), %12'sini ürotelyal neoplazmlar ve geri kalanını ise diğer nadir maligniteler oluşturmaktadır. Böbreğin farklı özelliklere sahip tübüler sistem hücrelerinin oluşturduğu, böbrek hücreli neoplazmların %5'ten azı herediter özellikte olup, hücresel ve yapısal olarak farklı özellikler taşıyalar da, bazen bu özellikler içiçe geçer ve tanıyı zorlaştırır.

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflaması dinamik bir süreç izlemektedir. Makroskopik olarak 1826'lara dayanan böbrek tümörlerinin sınıflandırma süreci morfolojik, moleküler ve genetik değerlendirmeler sürekli gelişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflandırmasından sonra 2012 Vancouver sınıflaması ile yeni alt tipler tanımlamaya alınmıştır (1,2,3). Sınıflamaya henüz alınmayan bazı alt tipler bulunmaktadır. Benign olan tümörler onkositom, papiller adenom ile sınırlıdır,

ayırıcı tanıda BHK'lara benzeyebilirler. Berrak, papiller ve kromofob hücreli olarak sık görülen BHK'lar, berrak, asidofil veya eozinofilik gibi sitoplazmik hücre özellikleri ile solid, papiller, kribriiform, kistik, müsinöz gibi yapısal özellikler karşımıza çıkabilir. Bu durum tanısal sorunlar oluşturur, ayırıcı tanı açısından yardımcı tekniklere ihtiyaç doğurur.

Üropatolojideki yardımcı teknikler immünhistokimya ve genetik teknikler olarak ayrımlanabilir (4,5,6,7,8,9,10,11). Immünhistokimyasal teknikler daha kolay ulaşılabilir, rutin teknikler olup, genetik incelemeler bazı böbrek dışı kanserlerde kişiselleştirilmiş tedaviler için rutine girmişse de, böbrek tümörleri tanısında sık kullanılmamaktadır.

Böbrek Hücreli Tümörlerin Güncel Sınıflandırılması

2012 Vancouver sınıflaması ile böbrek hücreli tümörlere yeni kategoriler eklenmişse de, bazı tümörler yeterli veri olmadığından sınıflıfıasyona dahil edilmeyi beklemektedir (Tablo 1) (2,3).

Klasifikasyonuna yeni giren tümörler geçmişte berrak ve kromofob hücreli BHK ile papiller BHK olarak tanı almış olabilir. Klasifiye edilemeyen BHK kategorisinde son sınıflamada hala korunmaktadır (1,2,12,13). Örnek verilecek olursa berrak hücreli tübülo-papiller BHK, geçmiş dönemde hem papiller, hemde berrak hücreli BHK olarak tanı almış olabilir. Halbuki bu tümör immünohistokimyasal olarak her iki gruba ait özellikleri tam içermediğinden, immünohistokimya uygulamış olan bazı patologlar tarafından sınıflandırılmayan BHK olarak da değerlendirilmiş olabilir. Benzer olarak geçmişte tip 2 papiller BHK'da olarak değerlendirilen kalıtsal leyomyomatozis sendrom ilişkili BHK olarak yeni kendi başlığı altında yer almaktadır.

Genetik özellikler Von hippel Lindau, tuberoz skleroz kompleksi, mikroftalmi transkripsiyon (MiT) faktörü ailesi translokasyon BHK, herediter leyomyomatozis BHK sendrom ilişkili BHK, gibi olgularda iyi bilinmektedir. BHK geçmiş sınıflamaları, güncellemeleri ve moleküler özelliklere ilişkin çeşitli derlemeler derginin önceki sayılarında yayınlanmıştır (14,15,16,17). Moleküler ve ailesel özelliklere ait özet bilgiler Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Ayırıcı tanıda genetik tetkikler içinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) patolojide daha sık yer bulmuştur. Diğer genetik tetkiklerin kullanımı ise daha sınırlıdır (11).

Bu yazıda daha çok sınıflamaya yeni girmiş tümörlerde morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler üzerinde durulacaktır.

Tablo 1. Malign böbrek tümörlerinin Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver güncellemesi
Berrak hücreli BHK
Multiküler kistik berrak hücreli böbrek hücreli neoplazi, düşük malignite potansiyelli*
Papiller BHK
Kromofob BHK
Hibrid onkositik kromofob tümör*
Toplayıcı (Bellini) duktus karsinomu
Böbrek medüller karsinomu
MiT ailesi transokasyon karsinom
Xp11 translokasyon karsinomu (TFE3)
T(6;11) BHK (TFEB)*
Nöroblastomla birliktelik gösteren karsinom
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik BHK*
Edinilmiş kistik hastalıkla birlikte BHK*
Berrak hücreli (tübülo) papiller BHK*
Kalıtsal leiomyomatozis sendrom ilişkili BHK
BHK, sınıflandırılmayan
Vancouver sınıflamasına henüz dahil edilmeyen tümörler
Tirod benzeri folliküler BHK
Suksinik dehidrogenaz B yetmezlikle birlikte BHK
ALK translokasyon BHK
*2013 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver güncellemesi ile eklenen değişiklikler, BHK: Böbrek hücreli karsinom, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, MiT: Mikroftalmi transkripsiyon faktörü

Mikroftalmi Transkripsiyon Faktörü Ailesi Translokasyon RHK

MiT alt ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF'i içerir. İki antite Xp11.2 (TFE3) ve t(6;11) (TFEB) böbrekte önemlidir (Tablo 3) (2,3,18). TFE3, 2004 DSÖ sınıflamasına girmiş, t(6;11) translokasyon (TFEB) 2012'de Vancouver güncellemesinde gruba dahil edilmiştir. Genç yaş grubunda görülme eğilimi taşıyan bu tümörlerin histopatolojik özellikleri diğer BHK'ları andırabilir.

Xp11 Translokasyon Karsinomu

Xp11 translokasyon karsinomu karakteristik özellikleri 1996'dan sonra yayımlanmaya başlamıştır (18,19,20,21,22,23). Xp11.2 lokalizasyonunda bulunan TFE3 transkripsiyon faktör gen translokasyonları en sık PRCC ve TFE3 ile ASPSRC1 ve TFE3 translokasyonları olarak bilinir (18).

Bu tümörlere sahip olguları yaklaşık %15'inde geçmişte uygulanmış kemoterapi öyküsü bulunur. TFE3 translokasyon karsinomların, berrak BHK ve papiller BHK benzerlikleri ve bu olgularda TFE3 immünohistokimya uygulanmaması nedeniyle erişkinlerdeki görülme sıklığı tam bilinmemekte, yaklaşık %4 olarak tahmin edilmektedir. Berrak hücre ve papiller morfoloji yanı sıra granüler, eozinofilik sitoplazmalı hücre yuvaları şeklinde morfoloji görülebilir. Geniş sitoplazma, belirgin hücre sınırları, veziküler kromatin ve belirgin nükleol izlenir (Resim 1). Psammom cisimleri olabilir. Farklı TFE3 gen füzyonları farklı morfolojik özelliklerle birlikte olabilir, ASPSRC-TFE3 translokasyonda hücreler daha büyük, hücre membranı farklı, veziküler kromatinli, nükleol belirgindir. Belirgin psammom cisimleri radyolojik bulguları da etkileyebilir.

Bu tümörlerde karakteristik özellik immünohistokimyasal olarak TFE3 proteini ile boyanmadır. TFE3 uygulanmadığında tanı konulamayabilir. İmmünohistokimyasal olarak TFE3 hassas ve özgündür (18). TFEB de olan katepsin K boyanması, Xp11.2 de %60 oranındadır (18). İmmünohistokimyasal TFEB boyanması diğer BHK'larda saptanmamıştır. FISH yöntemi ile de formalin fikse parafine gömülü dokuda spesifik translokasyonlar saptanabilir (11,18,19,20,21,22,23).

T(6;11) Böbrek Hücreli Karsinom

T(6;11) BHK, alfa TFEB gen füzyonu ile birlikte olup, daha seyrek ve Vancouver sınıflamasında yeni yer almıştır.

Histolojik olarak TFE3 translokasyon karsinomlara benzese de, eozinofilik bazal membran benzeri materyal etrafında rozetler oluşturan küçük epitel adaları tipiktir (18,24,25,26,27). Ancak az sayıdaki tümörlerde morfolojik spektrum tam bilinmemektedir. Küçük hücre içermeyen, berrak hücreler ve papiller yapılar içeren örnekler de tanımlanmıştır (Resim 2).

Erişkin dönemde berrak hücreli BHK morfolojisinde immünohistokimya sık yapılmadığından TFEB translokasyon BHK'da tam tanınmıyor olabilir. TFEB, immünohistokimyasal olarak katepsin K boyanması ile birliktedir, Melan-A ve HMB45 gibi melanositik belirleyiciler ile de tipik boyanır (18,25,26,27). Alışılmadık histolojik özellikler taşıyan, CD10 ve sitokeratin 7 boyanması göstermezken PAX8 boyanan olgularda, katepsin K yokluğunda genetik değerlendirmede yapılamıyorsa, melan A ve HMB45 boyanması ile TFEB translokasyon BHK lehine yorum yapılabilir. Epiteloid anjiyomiyolipomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tablo 2. Böbrek tümörlerinde genetik özellikler

Tümör	Kromozom	Gen	Mekanizma ve bulgular
Berrak hücreli BHK	3p25	VHL	Delesyon, mutasyon, metilasyon
	3p14.2	FHIT	
	3p21	RASSF1A	
Papiller BHK	7		Trizomi
	17		Trizomi
	7q31.1	FRA7G	Kazanım
	7q31	c-MET	Kazanım
	Y		Kayıp
Kromofob BHK	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y		Çok sayıda kromozom kaybı
Xp11.2 translokasyon BHK	1q21	PRCC-TFE3	t(X;1) (p11.2;q21)
	17q25	ASPSCR1-TFE3	t(X;17) (p11.2;q25)
	1p34	PSF-TFE3	t(X;1) (p11.2;p34)
6p21 translokasyon BHK	11q12	Alpha-TFEB	t(6;11) (p21;q12)
Müsinöz tübüler iğsi hücreli karsinom	1, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 22		Çok sayıda kromozom kaybı
Edinilmiş kistik hastalıkta BHK	1, 2, 6, 10		Kazanım
ALK birlikte BHK		VCL-ALK	Füzyon, füzyon protein
Onkositom	1, 14		Kayıp
	11q13		Translokasyon
Metanefrik adenom	2p		Delesyon, monosomi
		BRAF V600E	Mutasyon
BHK: Böbrek hücreli karsinom, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, VHL: Von Hippel Landau sendromu			

Tablo 3. Herediter böbrek hücreli karsinomlarda özellikler

Sendrom	Kromozom gen ürünü	Özellik	Olası yolak	Böbrek ve böbrek dışı tümörler
Von Hippel Lindau (VHL sendrom)	3p25-26 VHL gen	OD-mutasyon	HIF 1	Berrak hücreli BHK, hemanjiyoblastom, feokromositoma, pankreas kisti
Tuberoz skleroz kompleksi	9q34/16p13 TSC1/TSC2 hamartin/tuberin	OD-mutasyon	mTOR	Anjiomiyolipom, renal kistler, hibrid tümör, anjiomiyomatöz BHK, pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatozis, periungal fibrom, hipopigmente makül, kardiyak rabdomiyom, retinal hamartom, fasyal anjiyofibrom
Herediter leyomiyomatozis ve BHK	1q42-Fumarat hidrataz	OD-mutasyon	Krebs siklusu/HIF1	Papiller BHK, leyomiyomlar (deri, uterus), sürrenal makronodüler hiperplazisi
Birt-Hogg-Dubé sendromu	17p11.2-folliculin	OD-mutasyon	mTOR	Hibrid tümör, deri tümörleri (fibrofolliculoma) akciğer kisti, tiroid medüller karsinomu
Suksinik Dehidrogenaz eksikliğinde BHK	1p36-Süksinat Dehidrogenaz SDHB	OD-mutasyon	Krebs siklusu/Hipoksi	Berrak hücreli BHK, paraganglioma, papiller tioid karsinomu Hereditary paraganglioma, tip 4 (PGL-4)
Herediter papiller BHK	7q31-c-Met	OD-mutasyon	HGFR	Çok odaklı ve iki taraflı papiller BHK
Herediter BHK	3p ve 3q -FHIT ve diğerleri	OD-translokasyon		Berrak hücreli BHK
BHK: Böbrek hücreli karsinom, OD: Otozomal dominant, SDHB: Süksinat dehidrogenaz B				

İmmünohistokimyasal olarak TFE3 fiksasyon bağımlıdır, güvenilir boyanma saptanamayabilir. Tanıda parafin materyalde FISH çalışılması uygundur (18).

Berrak Hücreli (tübülo) Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Berrak hücreler ve papiller yapılarla daha önce dikkat çekilmiş olmakla birlikte 2006 yılına kadar ayrı bir tanımlama getirilmemiştir. Edinilmiş kistik hastalık ve son dönem böbrek hastalıklı olgularda tanımlanan bu antitenin daha sonra diğer olgularda da görüldüğü saptanmıştır. Berrak hücreli tübülo papiller BHK'nın 4. sıklıkta görülen BHK grubunu oluşturduğu belirtilmektedir (28).

Bu tümörler başlangıçta morfolojik olarak papiller olarak tanımlanmışken, daha sonra tübüler, asiner ve kistik görünümle de tanımlanmıştır (28,29,30,31,32,33,34,35,36). Asinüsler sıkıca olduğunda solid görünüm olabilir. Nükleuslar düşük dereceli olup, bazal membrandan uzakta apikal yerleşimleri tipiktir (Resim 3). Distrofik kalsifikasyon ve köpük hücreleri bulunmaz. Bazı olgularda belirgin düz kas proliferasyonu veya fibromusküler stroma dikkat çekici olup farklı terminolojiler kullanılabilmektedir (29,33,35). Vancouver klasifikasyonu tüm olguları bir grupta toplamaktadır. Renal anjiyomiyoadenomatöz tümör gibi sub grupların kullanımını önermemektedir.

Resim 1. A) TFE3 translokasyon karsinom; Berrak hücreler ve tübülopapiller yapılarla karakterize tümörde, B) TFE3 nükleer boyanması taniya yardımcıdır

Bu tümörde berrak hücreli görünmesine rağmen sitokeratin 7 boyanması gösterir. Berrak hücreli BHK belirgin sitokeratin 7 boyanması göstermemelidir. Ayrıca tipik papiller tümörlerden farklı olarak CD10, RCCma ve AMACR boyanması da içermez. PAX8 ile boyanır. Karbonik anhidraz ile güçlü boyanması karakteristiktir. Genetik özellikler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Papiller BHK'daki gibi kromozom 7 kazanımı ve kromozom Y kaybı tanımlanmamış olup, VHL mutasyonu ve 3p25 kromozom bölgesi kaybı da bulunmamıştır.

Kalıtsal Leyomiyomatozis Sendrom İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

İlk olarak 1973'lerde tanımlanan uterus ve deri leiomyomları ile birlikte böbrek tümörü birlikteliği, 2001 yılında fumarat hidrataz (FH) genindeki mutasyon değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin aktivitesindeki azalma ile fumarat düzey artışı, vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEBF) artış ile birliktedir. Otozomal dominant kalıtımı olan tabloda FH gen değişikliği kısmi veya tam delesyonlar ile birliktedir.

Bu olgulardaki BHK'lar sıklıkla tek ve karakteristik olarak papiller veya tübülopapiller morfolojide olup, tip 2 papiller tümör özellikleri bulunmaktadır. Tümörlerde ara sıra solid, kribriform, kistik özellikler bulunabilir (35,37,38,39,40). Karakteristik özellik tümör nükleuslarında yalancı stratifikasyon ve belirgin eozinofilik

Resim 2. TFE3 translokasyon karsinom; A) Solid eozinofilik sitoplazma özellikli tümörde, B) Katepsin K yapılamadığında melan A boyanması taniya yardımcıdır

nükleolus ile grade 3 nükleer özelliklerdir. Nükleolus çevresinde boşluk ile birlikte sitomegalo virüs enfeksiyonu nükleer özelliklerini çağrıştırabilir. Bu nükleer özellikler hastalardaki leyomiyomlarda da bulunabilir.

Bu tümörler papiller tümörler gibi CD10 ile boyanırken, sitokeratin 7 ve RCC ile boyanmaz AMACR fokal boyanabilir veya boyanmaz. Bu olgularda 2SC immün boyanması tanısal olarak tanımlanmıştır. Hücre içindeki fumarat birikimini gösterir ve nükleer sitoplazmik boyanma ile birliktedir (37).

Bu tümörler kötü prognoza sahip olarak tanımlanmıştır. Leyomiyom olmayan olgularda mutasyon çalışılması gerekmektedir. FH mutasyonu bulunanlarda renal karsinom riski bulunur, ailelerin %2-50'sinde BHK görülebilir. Olgularda 11 yaşa inen erken tümörler tanımlanmıştır. Bu nedenle mutasyonlu olgularda 20 yaş sonrasında önerilen tarama 10 yaştan itibaren ultrason, 16-18 yaş sonrası ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme olarak değiştirilmiştir (2,3,40,41).

Tübülökistik Böbrek Hücreli Karsinom

Toplayıcı duktus karsinomunun düşük dereceli formu kabul edilen tümörde tanı anında bulgu yoktur. Görüntüleme yöntemleriyle Bosniak 3-4 olarak tanımlanan komplike kistik kitler olarak saptanırlar.

Resim 3. Berrak hücreli tübülo papiller renal hücreli karsinom; A) Berrak sitoplazmalar ve apikal yerleşimli nükleuslar ile dikkat çekicidir. B) Sitokeratin 7 ve karbonik anhidraz IX pozitifliği tanıda yardımcıdır

Mikroskobik olarak küçük orta çapta ve arada kistik tübüllerle karışık, sıkışık tübüller ve ince fibrovasküler septalı kistlerden oluşur (42,43,44,45). Olguların azında papiller BHK morfolojisi görülür. Epitel hücreleri küboidal veya kolumnar olup, belirgin nükleollü, büyük nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalıdır. Bu nükleer özellikler (derece III) tübülokistik karsinoma özgün olup yüksek dereceli tümör olarak düşünülmemelidir.

İmmünohistokimyasal özellikler papiller BHK ile benzerlik gösterir. Her ikisinde AMACR, RCCma, CD10 ile boyanır (42,43,44,45). Sitokeratin 7 boyanması ise fokaldır, olmayabilir. Moleküler düzeyde trisomi 17 ve 7 ile Y kromozom kaybı, papiller BHK'ya benzerlik gösterir (42).

Edinilmiş Kistik Hastalıkla Birlikte Böbrek Hücreli Karsinom

Edinilmiş kistik hastalıklı olgularda, edinilmiş kistik hastalıkla birlikte BHK tipik morfoloji olarak tanımlanmıştır. Günümüzde sadece son dönem böbrek hastalıklı olgularda en sık bulunan BHK'dır. Bu olgularda ayrıca papiller, berrak, kromofob ve berrak hücreli tübülopapiller BHK gibi diğer BHK morfolojileri de tanımlanmıştır (46,47,48).

Olgular sıklıkla son dönem böbrek hastalığı ve edinilmiş böbrek kistleriyle tanımlanır. Edinilmiş kistler genelde çok sayıda ve ünilokülerdir. Kistler baskın olarak eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleus ve belirgin nükleollü hücreler ile döşelidir. Bu kistlerde genelde tek sıra olmasına rağmen çok tabakalılaşma ve papiller proliferasyon sıklıkla gözlenir. Proliferasyon olan olgularda kistler atipik kistler veya epitelyal proliferasyonlu kistler olarak adlandırılabilir.

Tümörler renal kist duvarında nodül şeklinde olabilir veya lümeni doldurur. Mikroskobik olarak alveoler solid görünümlü olup, nodüler asiner, papiller alanlar olabilir. Tümör içi okzalat kristalleri ile birlikte eozinofilik sitoplazmalı kribriform yapılar tümöre karakterizedir. Son dönem böbrek hastalıklı olguların yaklaşık 3'te birinde rastlantısal görülür ve olguların yaklaşık yarısında edinilmiş kistik hastalık bulguları eşlik eder.

Tümörler immünohistokimyasal olarak CD10, RCCma ve AMACR ile boyanır, sitokeratin 7 ile genelde boyanmaz veya odaksal boyanma görülebilir.

Genetik bulgular papiller ve berrak hücreli tübülo papiller BHK ile benzer olup 16, 1, 2, 3, 5, 6, 12 ve Y kromozomlarında da trisomiler bulunur.

Hibrit Onkositik/Kromofob Tümörler

Hibrit onkositik/kromofob tümörler (HOKT) tanımlaması, özgün olarak böbrek onkositom ve kromofob BHK özelliklerini taşıyan tümörler için kullanılmaktadır (49). Vancouver klasifikasyonunda kromofob BHK alt grubunda değerlendirilir.

HOKT, sporadik, böbrek onkositozisi veya Birt-Hogg-Dubé sendromu olan olgular olmak üzere 3 farklı grupta olabilir. Özgün klinik özellik Birt-Hogg-Dubé sendromundadır.

Mikroskobik olarak, solid alveoler paternde, hafif nükleer pleomorfizm içerebilen, onkositik sitoplazmalı hücreler tümörü oluşturur ve perinükleer halo, binükleasyon olabilir.

Tiroid Benzeri Folliküler Böbrek Hücreli Karsinom

Tiroid benzeri folliküler BHK, tiroid iyi diferansiye folliküler karsinomunu andıran BHK olarak tanımlanmıştır.

Mikroskobik olarak tipik kapsüllü ve yoğun kolloid benzeri materyal ile birlikte makro ve/veya mikrofolliküler yapısal

özellikleri taşıyan olgularda tanı konulmalıdır. Nükleuslar genellikle düzgün, yuvarlak ve iri nükleolle birlikte (nükleer derece 2 veya 3).

Sitokeratin 7, PAX2 ve PAX8 boyanması tanımlanan olgularda, TTF-1 ve tiroglobülin boyanmaması beklenir.

Süksinat Dehidrogenaz B Mutasyonu ile Birlikte Böbrek Hücreli Karsinom

Süksinat dehidrogenaz B (SDHB) mutasyonu ile birlikte tanımlanan BHK'lar, feokromositoma/paraganglioma sendromu tip 4 (PGL4) ile birlikte. Bu sendrom; paraganglioma, feokromositoma, tip 2 gastrointestinal stromal tümörler ile birliktelik eğilimi taşır ve olguların yaklaşık %14'ünde böbrek neoplazisi gelişeceği tahmin edilmektedir.

Mikroskobik olarak tümörler genellikle kapsüllü ve sınırlıdır. Kompakt, eozinofilik, vakuol veya inklüzyonlar içeren poligonal sitoplazmalı, oval düşük dereceli nükleuslu (nükleer derece 2), tekdüze sitolojiye sahiptir. İçerisinde hapsolmuş böbrek tübüleri bulunabilir. Tümör içinde mast hücrelerinde belirginleşme tariflenmektedir.

Olgularda SDHB protein kaybı immünohistokimyasal olarak gösterilmelidir. Bu olgularda SDHA boyanması devam etmektedir. Hiç değilse odaksal PAX8 boyanması beklenmektedir. Sitokeratin 7'yi de içeren immünohistokimyasal boyamalar özgün değildir.

Anaplastik Lenfoma Kinaz Translokasyon Böbrek Hücreli Karsinom

Tanımlanan olgular genç yaşta ve orak hücre anemisi ile birlikte, bu nedenle medüller karsinomdan ayırımı önemlidir. Tümör, sıklıkla intrasitoplazmik lümen içeren poligonal işi eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır.

İmmünohistokimyasal olarak pan sitokeratin, PAX8 ve INI-1 boyanır. Anaplastik lenfoma kinaza (ALK) karşı antikorlar ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, enflamatuvar myofibroblastik tümör ve ALK+ büyük B hücreli lenfoma tanısında kullanılmaktadır. Akciğer ALK gen translokasyonlu olgularda immünohistokimyasal olarak 5A4, D3F3 ve D9E4 gibi yeni klonlar daha duyarlı olup bu olgularda da denenebilir.

Metanefrik Adenom

Metanefrik adenom, genellikle orta yaşta ve çocuklarda görülebilen nadir rastlantısal benign tümördür. Mikroskobik olarak sıkışık asini, tübüller, nadiren papiller ve kistik yapılarla karakterize hücreli bir tümördür (35). Dar sitoplazmalı yuvarlak nükleuslar ve nükleolü belirsiz küçük hücreler tümörü oluşturur. Morfoloji papiller BHK ve epitelyal Wilms tümörü ile karışabilir (35).

İmmünohistokimyasal incelemede WT-1 ve CD57 ile boyanma metanefrik adenom tanısında yardımcıdır. Papiller tip 1 tümörlerden ayırımında sitokeratin 7, EMA ve AMACR ile boyanmaması önem taşır (35).

BRAFV600E mutasyonları olguların %90'ında bulunur, bu immünohistokimyasal boyanma ile gösterilebilir (50,51). Tanımlanan immünohistokimyasal bulgulara uyumsuzluk varsa olgularda FISH analiz önerilmektedir.

Sonuç olarak; böbrek tümörlerinin Vancouver sınıflaması yeni tanı başlıkları ile daha önce klasifiye edilemeyen BHK yanı sıra immünohistokimya yapılmaması ile sık görülen berrak papiller

ve kromofob BHK gruplarına girmiş olabilecek tümörlerin yeni kendi başlıkları altında yer almalarını sağlamaktadır. Yeni tümörlerin bir kısmında tanıda TFE3, karbonik anhidraz, katepsin K, BRAFV600E, ZSC gibi immünohistokimyasal belirleyicilerin kullanımı önemli ve gereklidir. Bazı olgularda ise immünohistokimyasal bulgular yeterli olmadığından FISH gibi moleküler çalışmalar ile spesifik genetik özelliklerin saptanması (başta TFEB olmak üzere TFE3, ALK gibi) gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmam için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37:1469-1489.
3. Delahunt B, Srigley JR. The evolving classification of renal cell neoplasia. Semin Diagn Pathol 2015;32:90-102.
4. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, et al. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. Hum Pathol 2009;40:10-29.
5. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. Pathol Int 2013;63:381-390.
6. Reuter VE, Argani P, Zhou M, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol 2014;38:35-49.
7. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? Arch Pathol Lab Med 2012;136:410-417.
8. Skinnider BE, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. Semin Diagn Pathol 2005;22:51-68.
9. Şen S, B Sarsık, B, Şimşir A. Renal tümörlerde immünohistokimyasal belirleyiciler ve tümör dışı renal parankim bulguları. Türk Patoloji Dergisi 2010;26:120-129.
10. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2011;135:92-109.
11. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. Am J Surg Pathol 2013;37:1518-1531.
12. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. BJU Int 2012;110:786-793.
13. Şen S, Sarsık B. Sınıflandırılmayan böbrek tümörü ne demektir ve önemi nedir? Üroonkoloji Bülteni 2010;9:63-67.
14. Yıldız K. Böbrek tümörlerinin patolojik sınıflamasında güncel gelişmeler. Üroonkoloji Bülteni 2011;10:86-90.
15. Yıldız K. Nadir görülen böbrek tümörleri ve patolojisi. Üroonkoloji Bülteni 2012;11:246-251.
16. Yıldız K. Böbrek tümörlerinde moleküler sınıflandırma: tanı ve tedavide yeni olanaklar. Üroonkoloji Bülteni 2009;8:44-48.
17. Tuna B. Renal hücreli kanserlerin patolojisi ve moleküler biyoloji. Üroonkoloji Bülteni 2013;12:201-204.
18. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 2015;32:103-113.

19. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1149-1160.
20. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1295-1303.
21. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1150-1163.
22. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, et al. TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2013;37:804-815.
23. Hayes M, Peckova K, Martinek P, et al. Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma. *Virchows Arch* 2015;466:313-322.
24. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, et al. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1516-1526.
25. Smith NE, Illei PB, Allaf M, et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:604-614.
26. Martignoni G, Pea M, Gobbo S, et al. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF/TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1016-1022.
27. Rao Q, Liu B, Cheng L, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): A clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1327-1338.
28. Zhou H, Zheng S, Truong LD, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:59-64.
29. Alexiev BA, Thomas C, Zou YS. Clear cell papillary renal cell carcinoma with angiomatous stroma: a histological, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study. *Virchows Arch* 2014;464:709-716.
30. Aron M, Chang E, Herrera L, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol* 2015;39:873-888.
31. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-1621.
32. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1239-1245.
33. Martignoni G, Brunelli M, Segala D, et al. Renal cell carcinoma with smooth muscle stroma lacks chromosome 3p and VHL alterations. *Mod Pathol* 2014;27:765-774.
34. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.
35. Deng FM, Kong MX, Zhou M. Papillary or pseudopapillary tumors of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:124-139.
36. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-153.
37. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2014;38:627-637.
38. Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4-11.
39. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, et al. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013;37:74-80.
40. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011;79:49-59.
41. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer* 2012;11:123-129.
42. Zhou M, Yang XJ, Lopez JL, et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1840-1849.
43. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Virchows Arch* 2013;462:575-581.
44. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:384-392.
45. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 2007;451:905-909.
46. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-153.
47. Kuroda N, Shiotsu T, Kawada C, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma arising in acquired cystic disease of the kidney: an immunohistochemical and genetic study. *Ann Diagn Pathol* 2011;15:282-285.
48. Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2012;20:19-28.
49. Fleming S. Distal nephron neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:114-123.
50. Kinney SN, Eble JN, Hes O, et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma. *Mod Pathol* 2015;28:1236-1248.
51. Udager AM, Pan J, Magers MJ, et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:549-557.