

Renal hücreli kanserlerin patolojisi ve moleküler biyoloji

Renal cell cancer pathology and molecular biology

Dr. Burçin Tuna

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Renal hücreli karsinomlar (RHK), tüm böbrek kanserlerinin %90'nını, aile öyküsü olanların %4'ünden azını oluşturmaktadır. Seyrek görülmelerine karşın kalıtsal sendromlu RHK'lar, bu tümörün moleküler patogenezinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır. Sporadik RHK'lar son derecede heterojen olup çeşitli alt gruplara ayrılırlar. Berrak hücreli RHK en sık görülen alt tipidir. Yeni moleküler ve genetik belirleyicilerin keşfi birçok yeni alt tipin sınıflanmasına ve tanınmasına ve ileri evre RHK'de moleküler hedefli tedavinin başlangıcına yol açmıştır.

Anahtar kelimeler: böbrek tümörleri, histopatolojik tip ve moleküler biyoloji.

ABSTRACT

Renal cell carcinomas represent almost 90% of all kidney cancers and in less than 4% of cases there is a family history of RCC. Despite their rare incidences, hereditary syndromes with RCC have provided important insights into the molecular pathogenesis of this tumor. Sporadic RCC are extremely heterogeneous and are classified into many histological subtypes. Clear cell carcinoma represents the most frequent histological subtype. The discovery of new molecular and cytogenetic markers has led to the recognition and classification of several novel subtypes of RCC, and the introduction of molecular-targeted therapy for advanced-stage RCC.

Key words: Renal tumours, histopathological type and molecular biology.

İletişim (✉): burcin.tuna@deu.edu.tr

İnsidansı yıllık olarak artış gösteren Renal hücreli karsinom (RHK), erişkin malign tümörlerin yaklaşık %3.8'ini, böbrek tümörlerinin ise %90'nını oluşturmaktadır. Hastaların %30'u tanı anında ileri evrededir. Cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında, takiplerinde nüks gelişmektedir. RHK, erken uyarıcı klinik bulgusu olmayan, çeşitli ve değişken klinik bulgular gösteren, radyoterapi ve kemoterapiye dirençli, immünoterapiye seyrek yanıt göstermesiyle karakterizedir. Genellikle yaşamın 5. ve 7. dekatlarında ve erkeklerde 2 kat sık görülme özelliğindedir. Tümörler genelde tek olup %6-25'i multifokal, %4'ü ise bilateraldir (1, 2).

RHK, farklı histopatolojik ve genetik özellikler gösteren heterojen bir hastalıktır. Berrak hücreli RHK (BRHK) en sık görülen histolojik alt tür olup tüm RHK'lerin yaklaşık %75'ini oluşturur. Azalan sıklıklarda papiller tip 1 ve 2 tümörler (%10), kromofob tümörler (%5), Bellini toplayıcı duktus karsinomu (%1) ve diğer seyrek alt türler yer alır. Renal kanserlerin %4'ünden azı kalıtsal ya da ailesel yatkınlık gösterir. Seyrek görülmeyle birlikte böbrek tümörlerinin herediter formlarında fazla sayıda çalışma yapılmış ve kanser patogenezinde yer alan Von Hippel-Lindau (vHL geni), kalıtsal papiller RHK (MET proto-onkogeni), kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli kanser (fumarat hidrataz geni) ve Birt-Hogg-Dube (BHD geni) sendromu gibi genetik değişiklikler tanımlanmıştır. Böylesi genetik değişiklikler sporadik RHK'larda da saptanmıştır. Özellikle mutasyon ya da hipermetilasyonla oluşan vHL gen inaktivasyonu sporadik berrak RHK (BRHK)

“Tümörün histolojik alt türünün ve bu yolların bilinmesi, tedavi ve klinik girişimi saptamaya yardımcı olabilecek en önemli potansiyel yarardır.”

lerin yaklaşık %70'inde saptanmış ve artmış hipoksi-indükleyici faktör (HIF) aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur. Tümörün histolojik alt türünün ve bu yolların bilinmesi, tedavi ve klinik girişimi saptamaya yardımcı olabilecek en önemli potansiyel yarardır (3, 4).

Von Hippel-Lindau hastalığı (vHL), kalıtsal papiller böbrek kanseri ve muhtemelen tuberöz skleroz gibi belli genetik değişiklikler, RHK'in artmış insidansı ile ilişkilidir. vHL'lu hastaların %35-40'ında, daha genç yaşta (erkeklerde 5 kat daha sık), bilateral (%75) ve multifokal (%87) olma özelliği gösteren RHK görülür. Genel olarak, RHK için diğer risk faktörleri arasında, sigara, obezite, diüretik kullanımı, hipertansiyon, kadmiyum, kurşun, petrol ürünlerine maruziyet, asbest, iyonize radyasyon, yüksek protein diyeti, böbrek transplantasyonu ve böbrek hastalığı (edinsel böbrek kist hastalığı ve dializ) yer alır (1, 2).

Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BRHK)

von Hippel-Lindau (VHL) gen kompleksinin öneminin bilinmesi, HIF birikimi ile büyüme ve anjiogenik faktörlerle etkileşimlerinin sonucu, BRHK'un hedef tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (4).

VHL geni ve berrak hücreli RHK

vHL geninin bulunması ve RHK tümörigenezindeki bu yolağın fonksiyonunun anlaşılması, RHK tedavisinin gelişiminde önemli rol oynamıştır. vHL 'lu bireyler germ dizilerinde, bir adet wild tip ve 1 adet inaktif vHL alleli taşır. vHL hastalığında, duyarlı hücrelerde wild tip allel somatik olarak inaktive olduğunda patolojik süreç başlar. Bu nedenle vHL, klasik iki vuruşlu bir tümör baskılayıcı genidir. vHL gen inaktivasyonunun, vHL ilişkili BRHK'un gelişiminde erken bir basamak olduğu gösterilmiştir (5). vHL tümör baskılayıcı gen, kalıtsal RHK ların tamamında, sporadik RHK' in ise yaklaşık %50'sinde mutasyona uğramıştır. Yani BRHK'lerin büyük bir kısmı, biallelik vHL inaktivasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. BRHK'lerin büyük bir kısmında ya vHL gen mutasyonu ya da bu gen protein ürününün down-regülasyonu olduğu saptanmıştır. VHL proteini (pVHL) olarak isimlendirilen bu proteinin, hipoksiye hücresel yanıtta önemli bir rolü vardır (6, 7). pVHL ye bağlı fonksiyonlar arasında (RHK gelişimi ile ilişkisi kesin olan) hipoksi-indüksiyonu yapan faktörün (HIF) inhibisyonu yer alır (8). Maxwell ve ark pVHL nin HIF düzenlenmesinde anahtar role sahip olduğunu göstermiştir (9). Hipoksida ya da pVHL kaybı gösteren hücrelerde, HIF birikimi ile HIF geni aktifleşir. Aktifleşen bu gen, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-beta), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF-beta), transforme büyüme faktörü (TGF-alfa), eritropoetin ve glikoz transportu yapan (GLUT-1) tümör büyümesi ve anjiogenezinde yer alan birçok genin aktivasyonunu sağlar (3, 10). Özellikle artmış anjiogenez, bu tip kanserin progresyonunda ve patogenezinde temel fenomen gibi görünmektedir.

HIF1-alfa nın hücresel düzeydeki artışında rol oynayan diğer bir düzenleyici mTOR dur. mTOR; apoptozda, hücresel katabolizma ve anabolizmayı kontrol ederek hücre büyümesi ve tümör proliferasyonunda anahtar bir role sahiptir. mTOR inhibitörleri önceden tanımlanmış ve deneysel olarak, RHK de bu inhibitörlerin antiproliferatif etkilerinin, temel yaşam yollarının kesintiye uğramasıyla geliştiği gösterilmiştir. Anjiogeneze, mTOR inhibitörlerinin etkisi, vasküler bir tümör

olan RHK patogenezinde önemli bir fonksiyona sahip gibi görünmektedir (11).

Papiller renal hücreli karsinom (pRHK)

RHK'un ikinci sıklıkta görülen alt türüdür. pRHK'lar morfolojik özelliklerine göre Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Retrospektif çalışmalar pRHK'in BRHK'den daha iyi prognoza sahip olduğunu gösterse de, pRHK'in alt tipleri prognostik farklılıklar gösterir. Tip 1 pRHK, tip 2 ye göre daha iyi prognozlidir. Tip 1 pRHK'in moleküler patogenezinin anlamak için herediter papiller renal karsinom (HPRC) lu bireylerde çalışmaları yapılmıştır (4).

MET proto-onkogeni ve tip 1 papiller RHK

Herediter papiller renal karsinom (HPRC) bireylerde, multifokal, bilateral tip 1 papiller RHK gelişme riski vardır. Bu kanser sendromu otozomal dominant olup, MET proto-onkogeninin bulunduğu kromozom 7q31 de yer alır (11). Tirozin kinaz reseptörü kodlayan MET proto-onkogeni, fizyolojik olarak hepatosit büyüme faktörü (HFG/SF) ile aktive olur. Aktifleşen MET/HFG sinyal yolağının, hücre proliferasyonu, hücre motilitesi, morfogenez ve epitel-mezenkim geçişi gibi birçok biyolojik aktivitede yer aldığı gösterilmiştir (12, 13).

MET proto-onkogen mutasyonu, HPRK'lı bireylerin germ dizilerinde ve sporadik papiller RHK hastalarının başlangıç dönemlerinde gösterilmiştir. Tip 1 papiller RHK da, 7.kromozomun trizomisi ile mutasyon gösteren MET genini taşıyan kromozomun dublikasyonu karakteristiktir. Yani sporadik papiller RHK lerin %95'inde de 7.kromozom trizomisi görülmektedir (14). Diğer taraftan sadece %13'ünde MET mutasyonları gözlenmektedir (15). Bu gözlemler, çoğu sporadik papiller RHK tümörigenezinin sadece MET mutasyonlarıyla değil MET ve kromozom 7 ilişkili genlerle de oluştuğunu göstermektedir. Sporadik papiller RHK de MET mutasyon sıklığı düşük olduğundan, böbrek kanserinin bu formunun gelişiminde diğer genlerin de rolünün olması olasıdır.

Fumarat hidrataz geni ve tip 2 papiller RHK

Tip 2 papiller RHK, morfolojisi ve genetiği olarak farklı olan tip 1 pRHK'e göre daha agresif bir kanserdir. Tip 2 pRHK ilişkili herediter

leiomyomatozis ve böbrek kanseri (HLRHK) li bireyler, agresif klinik gösteren bu kanserin genetik ve moleküler değişikliklerini anlamaya ışık tutmuştur (16-18). Otozomal dominant bir kanser sendromu olan HLRHK'lı bireyler, kutanöz leiomyom, uterin leiomyosarkom ve soliter, tek taraflı tip 2 papiller RHK gelişim riskine sahiptir. (3, 4).

HLRHK'e sebep olduğu düşünülen gen, kromozom 1q42-43 de lokalize olup, krebs döngüsüne ait bir enzim olan fumarat hidratazı (FH) kodlamaktadır (19, 20). Bu gende, ciddi enzim aktivite azalmasına yol açan çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. HLRHK'lı bireylerde gelişen papiller RHK de, wild tip allel kaybı ve kazanılmış somatik mutasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlar FH'in tümör baskılayıcı gen olarak rol oynadığını göstermektedir (21). Sporadik tümörlerde FH gen mutasyonları oldukça seyrek (22). FH eksikliği olan hastalarda renal karsinoma patogenezi için, bu enzim inaktivasyonunun renal karsinoma patogenezi destekleyecek hipoksik bir ortama yol açmış olabileceği düşünülmektedir. FH inaktivasyonu yapan mutasyonlar, fumarat prekürsörü olan süksinat konsantrasyonunu artırarak HIF1-alfa stabilizasyonuna neden olur. Böylece FH kaybı, hücre içi HIF birikimine yol açar ve biriken HIF ise tümör büyümesi ve anjiogenezinde yer alan bir çok genin aktivasyonunu sağlar (4).

Son zamanlarda, papiller tip 2 RHK patogenezinde MYC gen hipotezi gündeme gelmiştir. Fulge ve ark tarafından tip 2 pRHK'in kromozom 8q amplifikasyonu ve myc gen overekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Kromofob renal hücreli karsinom (kRHK)

İyi prognoza sahip olan bu alt tür yaklaşık %4-6 oranında görülür. kRHK gelişiminde yer alan genetik ve hücresel mekanizmalar çok iyi tanımlanmamış olsa da hipodiploidi ve kromozom 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21 kayıpları yanı sıra mTOR ve c-erbB2 sinyal yollarının disfonksiyonu, kRHK ile ilişkili bulunmuştur (4).

Birt-Hogg -Dubé geni ve renal karsinom

Birt-Hogg- Dubé (BHD) sendromu otozomal dominant bir hastalıktır. Etkilenen bireylerde, fibrofolliküloma, spontan pnömotoraks, akciğer kistleri ve RHK; özellikle kromofob RHK (%33), hibrit onkositik -RHK (%50), BRHK (%9), ve onkositom (%5) gelişme riski

“Ailesel renal kanser ile ilgili çalışmalar, RHK ve alt türlerinin moleküler biyolojisini, patogenezi ve tedavisini kavramaya yönelik önemli katkılar sağlamaya devam edecektir.”

vardır (17). BHD geni, kromozom 17p11.2 de yer alır ve follikülün denilen bir protein kodlar. BHD geninin, tümör baskılayıcı gen olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Sporadik olgularda somatik mutasyonlar seyrek. Follikülün’ün fonksiyonu tam olarak anlamamakla birlikte son zamanlarda, mTOR’u negatif etkileyen, bir enerji sensörüne bağlanan, FNIP1 ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır. Follikülün, hücre yaşamında yer alan yolların düzenlenmesinde potansiyel bir role sahip gibi görünmektedir (3).

Tuberoz skleroz (TS)

Tuberoz skleroz; multipl solid organ hamartomları, gelişimsel gecikme ve epilepsi ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Etkilenen bireylerin yaklaşık %30’unda ailesel TS bulunurken geri kalanı spontan germ dizi mutasyonları gösterir. TS; hamartin kodlayan 9q34. kromozomda yer alan TSC1 ve tuberin kodlayan 16p13.3.

“VEGF ve mTOR yollarını hedef alan yaklaşımlar, ileri evre RHK tedavisinde önemli rol oynamaya devam edecektir.”

kromozomda yer alan TSC2 deki mutasyonlar sonucu gelişir (24, 25). Hamartin ve tuberin, mTOR yolağında inhibitör etkili heterodimerlerdir. TS’lu bireylerin %60-80’inde anjiomyolipom, kistler, onkositom ve RHK’i içeren böbrek lezyonları görülür. TS’lu hastalarda RHK görülme oranı %1-4 oranında olup hastalar daha genç yaşta (26). Tuberoz skleroz ilişkili RHK de direk bir bulgu olmamakla birlikte, bu hasta grubunda, mTOR inhibitörlerinin etkinliğinin tahmini bile oldukça caziptir.

Süksinat dehidrogenaz ilişkili RHK

Süksinat dehidrogenaz (SDH), Krebs siklüsüne ait bir enzimdir. Ailesel RHK, paraganglioma ve feokromasitomali hastalarda bu enzime ait germ dizi mutasyonları saptanmıştır. RHK histopatolojisi değişken olup sıklıkla onkositik özelliklerle karakterizedir (27, 28). Fumarat hidrataz eksikliğindeki gibi hücre içi HIF birikimi ve ilişkili yolların aktivasyonu ile sonuçlanır (29). Günümüzde bu hasta grubu için belirlenmiş bir hedef tedavi yoktur.

Translokasyon RHK

Xp11 translokasyonlu RHK’ler, Xp11.2 kromozomunda mikroftalmi- assosiyatif transkripsiyonal faktör (MITF) ailesinin bir üyesi olan TFE3 genini ilgilendiren gen reorganizasyonu ile ilişkili renal kanserin farklı bir tipi olarak tanımlanmaktadır. TFE3’ün C-terminalini içeren birçok füzyon proteininin artmış ekspresyonuna neden olur (4). Translokasyonlu RHK, çocuklardaki böbrek kanserlerinin yaklaşık %40’ını, erişkin RHK’lerin ise %1-1.6’sını oluşturmaktadır. Ancak insidansının düşük olması, muhtemelen tanısının ileri moleküler teknikleri gerektirmesine bağlıdır (30). TFE3 proteini, hücre büyümesi ve çoğalmaya katılır. Translokasyon kansinimleri, potansiyel hedef tedavi olarak mTOR yolağını içerir (31). Yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçlarında objektif bir yanıt alınamaması hayal kırıklığına yol açmıştır. Bu nedenle translokasyon kansinimlerinde, hedef tedavi

“BRHK’lu hastalarla ilgili yapılan son çalışmalar, klinik aktiviteyi etkilemeden, kullanılabilir olanların etkilerini artırmaya ve tedavi ilişkili yan etkileri azaltmaya yöneliktir.”

ve temel moleküler değişiklikleri daha iyi anlamaya yönelik çabalar devam etmektedir.

Sonuç

Kalıtımsal ve sporadik RHK de hatalı genlerin saptanarak farklı alt türlerin moleküler temelini anlaşılması, değişen ileti yollarında yer alan spesifik hedef tedavilerde gelişmelere olanak sağlamıştır. Ailesel renal kanser ile ilgili çalışmalar, RHK ve alt türlerinin moleküler biyolojisini, patogenezi ve tedavisini kavramaya yönelik önemli katkılar sağlamaya devam edecektir.

Özellikle HIF ilişkili hedef ajanlar, BRHK’lerin tedavisinde onaylanmıştır. Deregüle olan HIF yolağı, FH mutasyonlarıyla da ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle BRHK tedavisinde kullanılan ajanların, kalıtımsal papiller tip 2 RHK için de etkin olabileceği düşünülmektedir. MET’in wild tip ya da bazı mutant formlarına karşı inhibitörler ise araştırılmaktadır. VEGF ve mTOR yollarını hedef alan yaklaşımlar, ileri evre RHK tedavisinde önemli rol oynamaya devam edecektir (32). Berrak hücreli dışı RHK’de tedavi tercihinin kısıtlılığı, farklı moleküler ve histolojik alt türler için mekanizmaya dayalı alternatif keşiflere büyük gereksinim oluşturmaktadır. BRHK’lu hastalarla ilgili yapılan son çalışmalar, klinik aktiviteyi etkilemeden, kullanılabilir olanların etkilerini artırmaya ve tedavi ilişkili yan etkileri azaltmaya yöneliktir.

Kaynaklar

1. Koul H, Huh JS, Rove KO et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *Am J Cancer Res* 2011;1(2):240-54.
2. Pécuchet N, Fournier LS, Oudard S. New insights into the management of renal cell cancer. *Oncology* 2013;84(1):22-31.
3. De Luca A, Carotenuto P, D'Alessio A, Normanno N. Molecular biology of renal-cell carcinoma. *E J C* 2008;30-4 (Suppl 6).
4. Singer EA, Gupta GN, Marchalik D, Srinivasan R. Evolving therapeutic targets in renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):273-80.
5. Kim WY, Kaelin WG. Molecular pathways in renal cell carcinoma - rationale for targeted treatment. *Semin Oncol* 2006;33(5):588-95.
6. Cheug L, Zhang S, MacLennan GT et al. Molecular and cytogenic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Human Pathology* 2009;40(1):10-29.
7. Blakenship C, Naglich JG, Whalet JM et al. Alternate choice of initiation codon procedures a biologically active product of the von Hippel Lindau gene with tumor suppressor activity. *Oncogene* 1999;18(8):1529-35.
8. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):673-82.
9. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399(6733):271-5.
10. Harris AL. Hypoxia -- a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):38-47.
11. Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. mTORC1 inhibitors: is temsirolimus in renal cancer telling us how they really work? *Br J Cancer* 2008;99(8):1197-203.
12. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(12):915-25.
13. Boccaccio C, Comoglio PM. Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006;6(8):637-45.
14. Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv Cancer Res* 1993;62:89-124.
15. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18(14):2343-50.
16. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49(5):798-805.
17. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 pt 2):671s-9s.
18. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317-20.
19. Alam NA, Bevan S, Churchman M, et al. Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1264-9.
20. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;30(4):406-10.
21. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2004;4(5):381-93.
22. Kiuru M, Lehtonen R, Arola J, et al. Few FH mutations in sporadic counterparts of tumor types observed in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer families. *Cancer Res* 2002;62(16):4554-7.
23. Furge KA, Chen J, Koeman J, et al. Detection of DNA copy number changes and oncogenic signaling abnormalities from gene expression data reveals MYC activation in high grade papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2007;67(7):3171-6.
24. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(1):27-36.
25. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Healthcare* 2007;21(2):108-14.
26. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 1996;149(4):1201-8.
27. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, et al. Germline sdhb mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(17):1260-2.
28. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the warburg effect in cancer. *J Urol* 2012;188(6):2063-71.
29. Morris MR, Maina E, Morgan NV, et al. Molecular genetic analysis of fh-1, fh, and sdhb candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57(7):706-11.
30. Bambury RBC, McCarthy A, Fleming S, et al. Translocation renal cell carcinomas: an evolving entity. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 5).
31. 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(9):1295-303.
32. Figlin R, Sternberg C, Wood CG. Novel agents and approaches for advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2012;188(3):707-15.