

Böbrek tümörlerinin patolojik sınıflamasında güncel gelişmeler

Dr. Kürşat Yıldız

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmit

ÖZET

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla birlikte böbrek tümörlerinin görülme sıklığı artmaktadır. Böbrek tümörlerinin tek tip olmadığı gün geçtikçe daha iyi anlaşılakta, tümör sınıflandırmasında değişiklikler yaşanmaktadır. Farklı morfolojideki tümörlerin varlığı yanında moleküler genetik incelemeler böbrek tümörlerinde histopatolojik sınıflandırmanın sürekli güncellenmesini gerektirmektedir. Bununla birlikte 2004 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması büyük ölçüde geçerliliğini korumaktadır. Tübülökistik karsinom, tiroid benzeri folliküler böbrek karsinomu, berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom, edinsel kistik hastalıkla ilişkili böbrek hücreli karsinom ve leiomyomatöz böbrek hücreli karsinom, sınıflandırmaya eklenmesi önerilen tümör tipleridir.

Histolojik tip, patolojik evre ve histolojik derece ile birlikte tümör prognozunu belirleyen en önemli ölçütlerden biridir. Bu nedenle rezeksiyon ve iğne biyopsi dokularında tümör tipinin belirlenmesi, tedavi ve klinik izlem bakımından yaşamsal önemdedir. Alışılmamış morfolojideki tümörlerde immünohistokimyasal inceleme histopatolojik sınıflandırmaya yardımcı olmaktadır. Böbrek tümörlerinde genetik ve moleküler çalışmalar patogenezin anlaşılmasına katkıda bulunurken tümör tipinin belirlenmesinde de kullanılabilir. Genetik ve moleküler çalışmalar aynı zamanda bireye özgü ve hedefe yönelik tedaviye ışık tutacaktır.

Bu derlemenin amacı patolojik sınıflandırma konusundaki güncel çalışmaları özetlemektir.

Anahtar kelimeler: Böbrek tümörleri, histopatolojik tip, sınıflandırma

İletişim (✉): kursatyildiz2010@hotmail.com

Böbrek kanserleri, görülme sıklığı bakımından tüm dünyada 13. Avrupa'da ise 10. sırada gelmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2008'de tüm dünyada 271.000 yeni olgu saptanmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha sık görülmektedir. Avrupa Birliği ülkelerinde görülme sıklığı erkeklerde 100.000'de 15,8 kadınlarda 7,1 olarak hesaplanmaktadır (2). Aynı veriler mortalite hızının erkeklerde 100.000'de 6,5 kadınlarda 2,7 olduğunu göstermektedir (3). Geçtiğimiz yirmi yılda böbrek kanseri insidansında rastlanan artış, son yıllarda duraklamış, hatta bazı Avrupa ülkelerinde inişe geçmiştir bulunmakta (1).

ABSTRACT

Renal tumour incidence has a positive correlation to widely use of radiological imaging methods. It is clearly understandable that renal tumours are a wide spectrum of tumors and not an unique entity day by day. Histopathological classification is changing in time. Molecular and genetic studies besides the realization of tumours with different morphology leads to current classifications. However 2004 WHO classification is mainly accepted in recent practice. Tubulocystic carcinoma, thyroid-like (follicular) renal carcinoma, clear cell papillary renal cell carcinoma, acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma and leiomyomatous renal cell carcinomas are new candidates waiting for addition to histological classification. Histological type has a predictive value besides pathological stage and histological grade for tumor! prognosis. For this reason, histopathological diagnosis of different morphologies in nephrectomies and tissue biopsies has a vital importance. Immunohistochemical studies may aid to determine the histological type in complex cases. Molecular and genetic methods are also used to classify tumors while giving clues for understanding the pathogenesis of renal tumours. These studies also highlights the available targeted therapies in near future. The aim of this article is to review recent literature on histological classification of renal tumours.

Key words: Renal tumours, histopathological type, classification

Bununla birlikte saptandığında olguların %20-30'unun metastaz yapmış olması ve tanı konulup nefrektomi yapılanların yine yaklaşık %20'sinin daha sonra nüks ve metastazla karşımıza çıkması böbrek kanserlerinin yaşamı tehdit eden ciddi bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Obezite, sigara ve bazı meslek gruplarının karşı karşıya bulunduğu trikloretilen gibi kimyasallar, etyolojide etkili olduğu düşünülen faktörlerdir (4). Bazı ülkelerde görülme sıklığının inişe geçmesi de tüm kullanımının azalmasının geç dönem etkileri olarak değerlendirilmektedir (1). Bu arada edinsel kistik böbrek hastalığının, özellikle uzun süreli hemodiyaliz uygulananlarda kanser gelişiminde önemli

“Nefrektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde histolojik tip, patolojik evre ve histolojik derece en önemli prognostik parametreler olmaya devam etmektedir.”

bir predispozan etken olduğu kabul edilmektedir. Diyabet ve üriner enfeksiyonların böbrek kanseriyle ilişkisi tartışılmaya devam etmektedir.

İstatistiklerde tek bir kanser başlığında yer almakla birlikte böbrek tümörlerinin tek tip olmadığı gün geçtikçe daha iyi anlaşılacaktır. Böbrek tümörlerinin histopatolojik çeşitliliği son yirmi beş yılda giderek daha fazla farkedilmektedir. 1986 Mainz, 1997 Heidelberg ve 1998 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmalarının ardından 2004 DSÖ sınıflandırmasıyla farklı alt tipler belirlenmiştir (Tablo 1)(5, 6).

Gerek lokalize gerekse ileri evre tümörlerde farklı histopatolojik türlerin klinik yaklaşımı ve uygulanacak tedavi seçeneğini değiştirebileceği gerçeği sınıflandırma çabalarını etkilemektedir (7-9). Benign ve malign tümörlerin ayırılması, farklı prognozlara sahip alt tiplerin belirlenmesi bakımından böbrek tümör dokusunun histopatolojik incelemesi önemlidir.

Tümörün yeterince ve farklı makroskopik görünümdeki alanlardan örnekler alınarak incelenmesi tip tayininde gereklidir. Tümörün yerleşim yeri, kapsül varlığı, çevre böbrek dokusu ile ilişkisi, bazı durumlarda tipinin belirlenmesinde önemli ipuçları verebilir. Kistik böbrek kitleleri veya son dönem böbrek nedeniyle uygulanan nefrektomi materyallerinin incelenmesinde de tümör olasılığı akılda tutulmalıdır.

Metastatik böbrek tümörleri veya küçük böbrek kitleleriyle karşımıza çıkan hastalarda uygulanan iğne biyopsileri değerlendirilirken böbrek tümörlerindeki çeşitlilik göz önüne alınmalıdır.

Alışılmamış morfolojideki tümörlerde immünohistokimyasal inceleme histopatolojik sınıflandırmaya yardımcı olmaktadır. Genetik ve moleküler çalışmalar ise patogenezin anlaşılmasına katkıda bulunurken tümör tipinin belirlenmesinde de kullanılabilir. Genetik ve moleküler çalışmalar

Tablo 1. 2004 Dünya Sağlık Örgütü böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

| |
|---|
| Renal hücreli tümörler |
| Malign |
| Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom |
| Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom |
| Papiller böbrek hücreli karsinom (Tip 1 ve Tip 2) |
| Kromofob böbrek hücreli karsinom |
| Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu |
| Renal meduller karsinom |
| Xp11 translokasyon karsinomları |
| Nöroblastom sonrası gelişen karsinom |
| Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom |
| Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom |
| Benign |
| Papiller adenom |
| Onkositom |
| Metanefrik tümörler |
| Metanefrik adenom |
| Metanefrik adenofibrom |
| Metanefrik stromal tümörler |
| Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler |
| Kistik nefroma |
| Mikst epitelyal ve stromal tümör |
| Sinovyal sarkom |
| Nefroblastik tümörler |
| Nefrojenik kalıntılar |
| Nefroblastom |
| Parsiyel farklılaşma gösteren kistik nefroblastom |
| Nöroendokrin tümörler |
| Karsinoid |
| Nöroendokrin karsinom |
| Pirimitif nöroektodermal tümör |
| Nöroblastom |
| Feokromositoma |
| Diğer tümörler |
| Mezenkimal tümörler |
| Hematopoietik ve lenfoid tümörler |
| Germ hücreli tümörler |
| Metastatik tümörler |

aynı zamanda bireye özgü ve hedefe yönelik tedaviye ışık tutacaktır (10, 11).

Bu derlemede 2004'den bu yana klinik prognoz ve tedaviyle bağlantılı olarak böbrek tümörlerinde sınıflandırma çalışmalarının gelişimi özetlenecektir.

Ürotelyumdan köken alan böbrek pelvis tümörleri ve çocukluk çağı böbrek tümörleri derlemenin kapsamına alınmamıştır. Yine derlemede erişkin böbrek kitlelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan epitelyal tümörler üzerinde yoğunlaşılacak, diğer tümörlerden ise kısaca söz edilecektir.

Herhangi bir organ veya sistem için tümör sınıflandırması, klinik davranışları, morfolojileri, moleküler ve genetik yapıları farklı gruplar halinde kümelendirme çabasıdır. Aynı

zamanda kolay ve uygulanabilir olması için tümörlerin ayırıcı özelliklerinin iyi tanımlanmış olması gerekmektedir. Bu nedenle histopatolojik sınıflandırmanın klinik seyirle bağlantısı ile farklı tümör türlerinin ayrı moleküler ve genetik yapıda olduğunun gösterilmesi önemlidir.

Bazı çalışmalarda böbrek tümörlerinin histopatolojik tipinin böbrek hücreli karsinomun klinik seyrini öngörmeye bağımsız değişken olduğu gösterilmiştir (7). Ancak bir başka çalışmada da histolojik tipin evre, derece, tümör nekrozu gibi diğer parametrelerle birlikte anlam taşıdığı vurgulanmaktadır (11). Uluslararası kılavuzlar, BHK alt tipi ile tümörün sarkomatoid özellikler içerip içermediğinin belirtilmesini tavsiye etmektedir.

DSÖ 2004 Böbrek tümörlerinde histolojik sınıflandırma

DSÖ 2004 sınıflandırmasında böbrek tümörleri böbrek hücreli, metanefrik, nefroblastik, mikst mezenkimal ve epitelyal, mezenkimal, nöroendokrin tümörler ana başlıkları altında sınıflandırılmış, nöroblastom ve feokromositoma da ayrı tipler olarak yerini almıştır (5, 6). Böbrek hücreli tümörler ise benign ve malign olarak iki gruba ayrılmaktadır. Papiller adenomlar böbrek tümörlerinin en büyük kısmını oluştursa da uygulamada klinik önem bakımından klinisyenlerin ve patoloğların dikkati böbrek hücreli karsinom (BHK) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Böbrek Hücreli Karsinom başlıca üç ana tipten oluşmaktadır: Berrak hücreli (% 80-90, papiller (%10-15) ve kromofob (%4-5). Bu alt tipler histolojik ve moleküler genetik özellikleriyle birbirinden ayırdedilebilmektedir. Papiller tipte BHK, tip 1 ve tip 2 olarak farklı prognoza sahip iki alt tipe ayrılmaktadır. Klinik seyir bakımından kromofob tip diğer ikisindeki daha iyidir. Ancak tümör evresi ve derecesi yükseldiğinde tipler arasında prognoz farkı ortadan kalkmaktadır. DSÖ sınıflandırmasında yer alan ve yaygın kabul gören bu tümörlerin temel özellikleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

Bu tümörlerin dışında kalan Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu, meduller karsinom, translokasyon karsinomları, müsinöz tübüller ve içi hücreli karsinoma nadir görülmeleleri nedeniyle bu derlemede yalnızca kısaca değiniyoruz. Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomun geniş serilerde olguların %4-6'sını oluşturduğunu ve bir tümörü bu kategoride değerlendirmek için şu özelliklerin saptanması gerektiğini hatırlatmakla yetinelim: 1) Farklı böbrek hücreli karsinom tiplerinin bir arada olması, 2) Belirgin epitelyal elemanların olmadığı sarkomatoid morfoloji, 3) Müsinöz tümörler, 4) Epitelyal ve stromal elemanların içiçe olduğu durumlar, 5) Hiç bir tipe benzemeyen hücrelerin tümöre hakim olması (12 - 14).

DSÖ 2004 sınıflandırması uygulamada yaygın kabul görmektedir. Moleküler ve genetik çalışmaların özellikle berrak hücreli ve papiller tümör morfolojisiyle paralellik göstermesi de bu sınıflamanın benimsenmesine katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte özellikle referans merkezlerinde toplanan küçük serilerde DSÖ sınıflamasıyla açıklanamayan farklı tümör morfolojileri tanımlanmaktadır (14, 15).

Tablo 2. Böbrek hücreli karsinomun başlıca histolojik tipleri.

| Histolojik alt tip | BHK içindeki oranı | Histolojik özellikleri | Saptanan moleküler genetik değişiklikler |
|---------------------|--------------------|---|--|
| •Berrak hücreli BHK | %80-90 | Genellikle berrak, bazıları eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Solid tübüler veya kistik gelişme paterni görülebilir. | Kromozom 3p de VHL gen mutasyonu görülür. Kromozom band 5q22 bandında dublikasyon, kromozom 6q, 8p, 9p ve 14q delesyonu görülmektedir. |
| •Papiller BHK | %10-15 | Çoğunlukla dar sitoplazmalı küçük hücrelerden oluşur. Bazofilik, eozinofilik veya soluk boyanma özellikleri gösterebilir. Papiller yapılar genellikle hakimdir. Ancak tübüler papiller veya solid gelişme gösterebilir. Nekroz odakları sık görülür. Küçük ve soluk sitoplazmalı (Tip 1) ve büyük ve eozinofilik sitoplazmalı (Tip 2) olarak iki alt tipe ayrılır. Tip 2 daha kötü klinik seyir göstermektedir. | En sık gölülen genetik değişiklikler; kromozom 7, 8, 12, 16, 17 trizomisi, kromozom 3q, ve Y kromozom kaybıdır. |
| •Kromofob BHK | %4-5 | Soluk ve eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Genellikle solid tabakalar oluşturur. | 1, 2, 6, 10, 13 ve 17. kromozomlarda kayıp kombinasyonları görülebilir. |

“Yeni tümör tipleri tanımlansa bile DSÖ 2004 sınıflandırmasında yer alan böbrek hücreli karsinomun başlıca alttipleri, görülen malign tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.”

Sınıflandırmada yeni öneriler

2004 DSÖ sınıflandırmasından sonra morfolojik özellikleriyle farklı beş ayrı tümör kümesinin daha sınıflamaya eklenmesi gündemdedir (Tablo 3)(15). Bunların başında tübülökistik karsinom ve tiroid follikülü benzeri böbrek karsinomu gelmektedir. Her iki grup tümör de iyi klinik seyir göstermektedir.

Tübülökistik karsinom genellikle kapsülsüz tek bir böbrek kitlesi olarak görülmektedir. Çoğunluğu pT1 evresindedir. Kesit yüzeyleri beyaz veya gri renkli süngerimsi görünümündedir. Fibröz bir stroma içinde yer yer kistik karakterde tübüler yapılar oluşturan tümör hücreleri küboidal veya kolumnar epitel

özelliğindedir. Kabara çivisi görünümü izlenilmektedir. Tümör hücrelerinin amfofilik veya eozinofilik genişçe sitoplazmaları, iri çekirdekleri ve belirgin çekirdekçikleri vardır (14 - 17). Ayrıcı tanıda Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu ve papiller tipte BHK akla getirilmelidir. İmmünohistokimyasal incelemede sitokeratinler (SK8, SK18, SK19) ile hemen daima pozitif reaksiyon verirken CD10 ve AMACR tümörlerin %90'ında pozitif olarak rapor edilmektedir. Sitokeratin 7 ise değişkenlik göstermektedir. Genetik çalışmalar kromozom 7 ve 17 fazlalıkları göstermektedir.

Tiroid benzeri folliküler böbrek karsinomu, az sayıda olgu serileri halinde yayınlanmıştır. Bu olguların izlemlerinde nüks görülmemiştir. Tümör, amfofilik veya eozinofilik sitoplazmalı, çok hafif pleomorfizm gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücreleri mikro veya makrofoliküller oluşturarak tiroid dokusuna benzemekte, içlerinde kolloid benzeri proteinöz sıvıya rastlanmaktadır. Çekirdeklerinde oluklanmalar ve psödoinklüzyonlar bulunabilmektedir. Bu tümörlerin ayrıcı tanısında tiroid karsinomunun böbreğe metastazı veya teratom zemininde gelişen bir tiroid karsinomu akla getirilmelidir.

Bu tümörler sitokeratin 7 ve CD10 için reaksiyon vermede değişkenlik göstermektedir.

Tablo 3. Histopatolojik sınıflandırmaya eklenmesi önerilen böbrek tümör tipleri

Tübülökistik karsinom
Tiroid follikülü benzeri böbrek karsinomu
Edinsel kistik hastalıkla ilişkili böbrek hücreli karsinom
Berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom
Leiomyomatöz böbrek hücreli karsinom

TTF1, RCC, Vimentin, AMACR, CD56, CD57 ve WT1 antikoları için negatif yanıt verdikleri rapor edilmiştir. Genetik çalışmalar bir olguda kromozom 8q24, 12 ve 16'da fazlalık, kromozom 1p36.3 ve 9q21.33'te kayıp göstermiştir (14, 15, 18, 19).

Edinsel kistik hastalıkla ilişkili böbrek hücreli karsinom ayrı bir grup olarak sınıflandırmaya girmeye aday görülmektedir. Son dönem böbrek hastalarında çoğunlukla birden çok tümör kitlesi olarak ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli hemodiyaliz patogenezi de rol oynadığı düşünülmektedir. Genellikle iyi sınırlı, distrofik kalsifikasyon içeren tümörlerdir.

Edinsel kistik hastalıkla ilişkili böbrek hücreli karsinom AMACR ile pozitif, Sitokeratin 7 ve

Parvalbumin ile fokal pozitif reaksiyon vermektedir (15, 20-23). Genetik çalışmalar bu tümörlerde kromozom 1, 2, 3, 6, 7, 10, 17 ve Y kromozomlarında fazlalık göstermiştir.

Berrak hücreli papiller BHK sıklıkla yalancı bir kapsülle çevrili ve kistik görünümündedir.

Mikroskopik incelemede solid, asiner, kistik veya papiller patern görülebilmektedir. Bazılarında okzalit kristalleri ve kalsifikasyon izlenmektedir. Berrak hücreli papiller BHK olgularının yarısında belirgin kistik bir bileşen görülmektedir. Tümör, berrak sitoplazmalı, papiller yapılan oluşturacak şekilde çıkıntılar oluşturan hücrelerden oluşmakta, yer yer kribriform yapılar içermektedir. Berrak hücreli papiller BHK Sitokeratin 7 ile pozitif, AMACR ve Parvalbumin ile negatif reaksiyon göstermektedir.

Berrak hücreli papiller BHK'da 3p mutasyonu ve kromozom 7 ve 17 trizomisine rastlanmıştır (14, 15, 24).

Leiomyomatöz BHK: Yeni tanımlanan bu tümörlerin temel özelliği, stromalarının çevrede daha belirgin olmak üzere düz kas içermeleridir. Yuvalar, kordonlar ve tabakalar şeklinde düzenlenen tümöre ait epitel hücreleri solid, tübüler veya papiller yapılar oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda berrak hücreli BHK, angiomyolipom ve sarkomatoid BHK dikkate alınmalıdır.

İmmünohistokimyasal incelemede tümörün epitelyal bileşenleri Pansitokeratin, CD10, EMA, vimentin ile pozitif, düz kas aktini ve HMB45 ile negatif reaksiyon vermektedir. Stromasında ise düz kas aktini, kaldesmon, desmin ve vimentin ile pozitif, HMB45, CD117, CKs, EMA, ER ve PR için negatif reaksiyon görülmektedir. Bu tümörlerde yapılan genetik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (14, 15).

Onkositik papiller BHK, BHK ilişkili nöroblastom ve renal angiomyoadenomatöz tümör son yayınlarda önerilen diğer yeni histolojik tiplerdir (28).

Sonuç

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflandırmasında morfolojik, genetik ve moleküler özellikler temel alınmaktadır. 2004 DSÖ sınıflandırmasında yer alan başlıklar uygulamada büyük ölçüde kabul görmüştür. Ancak morfolojik, klinik ve genetik özellikleriyle farklılık gösteren birkaç yeni başlığın daha bunlara eklenmesi öngörülebilir. Yine de çalışmalar böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK üzerinde yoğunlaşmaya devam edecektir. Yeni tümör tiplerinin tanımlanması sürse de önümüzdeki dönemde asıl çabanın böbrek kanserlerinde mortaliteyi oluşturan lokal ileri evre veya metastatik tümörlerin tedavisi için moleküler ve genetik araştırmalar üzerinde yoğunlaşacağı vurgulanmalıdır (11, 15, 25 - 27).

Kaynaklar

1. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma Euro Urol 2011;60(4):615-621
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;115:2893-917.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;46:765-81.
4. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. Am J Epidemiol 2008;168:268-77.
5. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
6. Antonio Lopez-Beltran, Marina Scarpelli, Rodolfo Montironi, Ziya Kirkali 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults Euro Urol 2006;49:798-805.
7. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol 2010;183:1309-15
8. Flanigan RC, Polcari AJ, Hugen CM. Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. Int J Urol. 2011 Jan;18(1):20-31
9. Sun M, Shariat SF, Karakiewicz PI. Factors affecting outcome in renal cell carcinoma. Curr Opin Urol. 2010 Sep;20(5):355-60.
10. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. World J Urol. 2010 Jun;28(3):319-27
11. Maxine Sun, Shahrokh F. Shariat, et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review Euro Urol 2011, 60(4):644-661.
12. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. J Urol 2002;168:950-5.
13. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. BJU Int 2007;100:802-8
14. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol. 2009;22 Suppl 2:S2-S23.
15. Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, Martignoni G et al. Current Pathology Keys of Renal Cell Carcinoma Euro Urol 2011;60(4):634-643.
16. 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;33:384-92.
17. Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. Am J Surg Pathol 2008;32:177-87.
18. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. Am J Surg Pathol 2009;33:393-400.

19. Jung SJ, Chung JI, Park SH, et al. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:411-5.
20. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Hanik 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;30:141-53.
21. Rioux-Leclercq NC, Epstein JI. Renal cell carcinoma with intratumoral calcium oxalate crystal deposition in patients with acquired cystic disease of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:E89-92.
22. Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM. Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease associated renal cell carcinoma. *Histopathology* 2009;55:145-53.
23. Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int* 2010;105:620-7.
24. 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;32:1239-45.
25. Molina AM, Motzer RJ. Current algorithms and prognostic factors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2008 Dec;6 Suppl 1:S7-13.
26. Mulders P, Kirkali Z. Renal Cell Carcinoma: A Changing Paradigm With a Need for Consensus. *Euro Urol* 2011, 60(4);613-614.
27. Oosterwijk E, Rathmell WK, Junker K, et al. Basic Research in Kidney Cancer. *Euro Urol* 2011;60(4): 622-633.
28. B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2010