

Sınıflandırılmayan böbrek tümörü ne demektir ve önemi nedir?

Dr. Sait Şen, Dr. Banu Sarsık

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkinlerde görülen en yaygın böbrek kanseridir. RHK makroskobik ve ışık mikroskobik görünümü oldukça değişkendir, fakat RHK'lu olgulara; Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflama sisteminin, tümör alt gruplarında tanımladığı ayırt edici ışık mikroskobik morfoloji, klinik davranış ve genetik mutasyon özelliklerine dayanarak güvenle tanı konulabilir.

RHK alt tiplerinin ışık mikroskobik morfoloji tabanlı tanısını vermek, tümör alt tipleri tarafından paylaşılan değişken histolojik ve morfolojik özellikler nedeniyle zor olabilir. RHK yaklaşık %7'si RHK alt tiplerinde görülebilen, örtüşen onkositik ve sarkomatoid özelliklerin varlığı, RHK'un bilinen alt tiplerinde tanımlanmamış alışılmadık hücre morfoloji ve yapısal patern nedeniyle veya epitel ve stromal morfolojilerin birlikte olması nedeniyle, sınıflandırılmayan RHK (sRHK) olarak tanı alırlar.

sRHK terminolojisi iyi tanımlanmış hücresel alt tipleri mecburen kullanmamızı önlediği için yararlıdır. Fakat bu kararı almadan önce dikkatli bir patolojik çalışma yapılmalıdır. Daha ileri moleküler ve genetik çalışmalar sRHK'nın doğasını ve prognozunu ortaya koyacaktır. Bu değerlendirmenin amacı patoloji pratiğinde sRHK'ı tanımlama ve saptama, klinik uygulamada öneriler getirmektir.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common form of kidney cancer in adults. The gross and light microscopic appearance of RCC's are quite variable, but cases can be diagnosed reliably on the basis of the 2004 World Health Organization classification system, which defines tumor subtypes with distinctive light microscopic morphology, clinical behavior and underlying genetic mutations.

Light microscopic morphology-based diagnosis of RCC subtypes can be difficult due to variable histologic and morphologic features shared by tumor subtypes. Approximately 7% of RCC's are diagnosed as unclassified RCC (uRCC), owing to the presence of overlapping oncocytic and sarcomatoid features that can be seen in the subtypes of RCC, unusual cellular morphology and growth pattern that has not been described in known subtypes of RCC or owing to the presence of combined epithelial and stromal morphologies.

The term uRCC is useful because we avoid a forced use of the well-defined cellular subtypes but a careful pathological study should be performed before taking this decision. Further molecular and genetic studies will define exact nature and prognosis of uRCC. The aim of this review is to describe and identify uRCC in pathological practice and to provide suggestions in clinical practice.

Giriş

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflaması dinamik bir süreçtir. Grawitz'in (1) tanımlamaları ile başlayan renal hücreli tümörleri (RHT) sınıflandırma süreci patolojideki ilerlemeler ve genetik değerlendirmeler ile süreklilik göstermektedir. Mainz, Heilderberg, AFIP, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırmaları aklı gelen temel sınıflandırmalar olarak belirtilebilir (2-9). Son DSÖ 2004 sınıflandırmadan sonra da yeni alt tipler tanımlanmaya devam etmektedir (10).

Malign böbrek tümörlerinin yaklaşık %85'ini renal hücreli neoplazmlar, %12'sini ürotelyal neoplazmlar ve geri kalanını ise diğer nadir maligniteler oluşturmaktadır. Renal hücreli tümörler; böbreğin tübüler sistem hücrelerinin oluşturduğu neoplazmlardır. Tübüler hücreler farklı özelliklere sahip olan proksimal, distal, kolektör tübül hücreleri olarak ayrılırlar. Farklı tübül hücrelerin farklı histopatolojik özelliklere sahip renal hücreli karsinomları (RHK; böbrek adenokarsinomu) oluşturdukları bilinmektedir. Pelvi-kalisyel sistemi döşeyen ürotelyal hücreler ürotelyal neoplazmları, stromal hücreler de mezankimal ve diğer nadir tümörleri oluşturmaktadır.

Renal hücreli tümörleri oluşturan hücreler granüler veya berrak sitoplazmalara sahip olabilecekleri gibi, tipik yuvarlak, silendirik, iğsi ya da sarkomatoid veya anaplazik hücreler olabilir, bir araya geldiklerinde solid-kistik adalar, alveoler-tübüler-adenoid yapılar, papiller oluşumlarla tümörü meydana getirebilirler. Bu hücreler aynı zamanda berrak, koloidal veya müsinöz sekresyonlar oluşturabilir ve bu nedenlerle RHK'larda bu özellikler bulunabilir.

Tipik histopatolojik özellikler ile DSÖ'nün 2004'te yayımladığı renal hücreli karsinomların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (8). Geçmişte yer alan asidofilik-granüler, kromofobil ve berrak sitoplazma özelliklerine dayalı hücresel sınıflama yerini genel olarak yapısal özellikler, tübüler hücre kökenine ve genetik özelliklere bırakmış gibi görünmektedir. Yeni DSÖ sınıflaması morfolojik özellikleri birbirine benzer tümörler yanı sıra klinik seyirleri birbirine benzer tümörleri de sınıflamaktadır.

Klinik uygulamada değişik histolojik biçimlerde karşımıza çıkan atipik bazı tümörlerin 2004 AFIP ve DSÖ sınıflamasında yerini almadığı ve sınıflandırılmayan (klasifiye edilemeyen-anklasifiye) sRHK olarak ayrı bir başlığın açıldığını ve daha sonraki yayınlarda da bu

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında yer alan renal hücreli tümörler

RHK alttip	Sıklık	Gelişim	Hücresel Özellik	Büyüme paterni	Prognoz
Kortikal adenom	İnsidental	Multisantrik, bilateral veya tek	Bazofilik,	Papiller	Benign
Metanefrik adenom	Nadir	Tek	Bazofilik	Solit, papiller	Benign
Onkositom	%3,2-7	Tek	Eozinofilik sitoplazmalı	Solit	Benign
Berrak hücreli	%75	Tek, Nadiren multisantrik ve iki taraflı	Berrak sitoplazmalı, arasıra eozinofilik sitoplazmalı	Solit, tübüler, kistik, nadiren papiller	Grade ve evre ile ilişkili
Multiloküler kistik	Nadir	Tek, nadiren bilateral	Berrak sitoplazmalı nükleer derece 1	Pür kistik	İyi
Papiller	%10-15	Multisantrik, bilateral veya tek	Tip 1 (bazofilik) Tip 2 (eozinofilik)	Tübülo-papiller, nadiren solit	Grade ve evre ile ilişkili
Kromofob	%3,6-11	Tek	Soluk eozinofilik granüler sitoplazma, büyük hücreler	Solit	Mortalite %10
Bellini, Toplayıcı duktus	%1	Tek	Eozinofilik sitoplazma	Düzensiz kanallar, papiller	Kötü – 2 yıl içinde 2/3 hasta ölümü
Medüller	Nadir	Tek	Eozinofilik sitoplazma	Retiküler patern	Kötü- tanı sonrası 3-4 ay
Xp11 translokasyon	Nadir	Tek	Berrak veya eozinofilik sitoplazma	Tübülo-papiller	İyi
Nöroblastom sonrası	Nadir	Tek	Eozinofilik hücreler onkositik özellikli	Solit	Grade ve evre ile ilişkili
Musinöz tübüler ve işi hücreli	Nadir	Tek	Tübüller, ekstrasellüler mukus ve işi hücreler	Solit	Nadiren metastaz
Sınıflandırılmayan	%2-7	Tek	Değişken ve sarkomatoid özellikler	Solit	Yüksek mortalite

“Sınıflandırılmayan RHK’ların cerrahi serilerdeki oranı %4-7 olarak tanımlanmaktadır. Bu tümörlerin kötü histopatolojik özelliklere sahip olduğu ve agresif seyir gösterdiği vurgulanmaktadır.”

başlığın devam ettiğini görmekteyiz (3,4,8-10). Sınıflandırılmayan RHK’ların cerrahi serilerdeki oranı %4-7 olarak tanımlanmaktadır. Bu tümörlerin kötü histopatolojik özelliklere sahip olduğu ve agresif seyir gösterdiği vurgulanmaktadır. Bu yazının amacı bu tümörlerin histopatolojik özelliklerini ve klinik açıdan da bu tanının önemini ortaya koymaktır.

Sınıflandırılmayan böbrek tümörleri

DSÖ’nün ve AFİP’in 2004 sınıflaması sınıflandırılmayan RHK (sRHK) tanısını diğer

kategorilerden birine tam olarak uymayan olgularda konulacak bir tanı kategorisi olarak tanımlanmaktadır (8,9). Bu kategorideki tümörler değişik görünümle ve heterojen özellikler taşıdığından ve farklı genetik lezyonlar içerdiğinden sınırlı incelemeler ile tanı verilemeyeceği belirtilmektedir. sRHK kategorisinde yer alan tümörlere örnek olarak; musin üreten, atipik ve tanımlanmayan hücresel özelliklere sahip olan, epitelyal komponenti olmayan sarkomatoid morfolojili ve epitelyal-stromal elementlerin karışımını içeren tümörler verilmektedir.

Bazı tümörler indifferansiyel olmamakla birlikte sınıflamada birden fazla kategoriye uyabilecek özellikler içermektedir. Bu lezyonlarda iyi yapılmış ayırıcı tanı bulunmakla birlikte kesin tanıya ulaşılamamıştır. Rutin hematoksil-eozin incelemede eozinofilik sitoplazmalı ve nükleus derecesi 2 olan hücrelere sahip olan RHK’ların ayırıcı tanısında; onkositom, kromofob RHK’un eozinofilik hücreli varyantı ve berrak RHK’ın eozinofilik hücreli varyantı arasında zorluklar yaşanmaktadır. Bazı yazarlar onkositom ve kromofob RHK arasında ayırıcı tanı sorunu olan bu tümörleri “hibrid” tümörler olarak da ayırmaktadır. Ayrıca papiller RHK berrak hücreli olduğunda,

pseudopapiller yapılar içeren berrak RHK’dan ayırımında sorun olabilir. Bu olgular sınıflandırılmayan RHK olarak değerlendirme olasılığı bulunan tümörlere örnek verilebilir.

Diğer bir grubu ise yüksek dereceli karsinomlar veya epitelyal alanı saptanmayan veya sınıflandırılmayan sarkomatoid karsinomlar oluşturmaktadır. Sarkomatoid değişiklikler tüm RHK’lerde görüldüğü gibi renal pelvis kökenli ürotelyal karsinomlara da eşlik edebilir. Sarkomatoid karsinomların de novo geliştiğine dair kanıt bulunmadığı için ayrı bir tümör tipi olarak tanımlanmazlar ve eşlik ettikleri tümörün yüksek dereceli alanı olarak kabul edilirler. Bazen sarkomatoid komponent oldukça belirgin olup öncül RHK tanınmadığında tümör sRHK olarak

“Sınıflandırılmayan RHK sıklığı %2-7 arasında verilmesine rağmen bu tümörlerin histopatolojik özellikleri ve sıklığı ile ilgili kesin veriler yoktur.”

tanımlanabilir. Bu gruptaki tümörler agresif klinik seyir ile birliktedir. Ek olarak epitelyal ve stromal hücresel özellikleri gösteren ve musin üreten ve tanınamayan hücre tipi içeren tümörler bu gruba sokulmaktadır. Son RHK 2009 sınıflamasında da sRHK'lar için bu özellikler tanımlanmaktadır. DSÖ ve AFIP 2004 sınıflamasındaki yeni tanımlanmış müsinöz tübüler içi hücreli karsinom (MTİHK), tübülökistik karsinom ve translokasyon birliktelikli RHK'lar, sRHK kategorisine sokulmamaktadır.

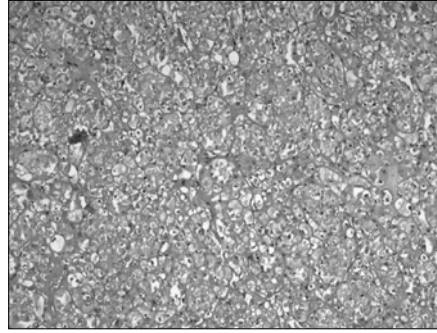
Sınıflandırılmayan tümör sıklığı nedir

Sınıflandırılmayan RHK sıklığı %2-7 arasında verilmesine rağmen bu tümörlerin histopatolojik özellikleri ve sıklığı ile ilgili kesin veriler yoktur. Bu konuda son en geniş çalışma Karakiewicz ve arkadaşlarına ait olup katılan 18 merkezin 6350 hastasına ait veriler değerlendirilmiştir (11). Bu çalışmada sRHK oranı %1,3 olup, 4322 RHK ile 85 sRHK karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan 12 merkezde histolojik olarak sRHK tanısı konmamış iken, Amerika ve İtalya'dan iki merkez sRHK olgularının %88'ine tanı koymuştur. Bu iki merkezin sRHK oranı %5,2'e ulaşmaktadır. Çalışma 1984-2001 arası nefrektomi yapılan olguları içermektedir. Olguların %54'ünde uzak metastaz vardır. Bu olgularda öncesi klasifikasyonda yer almayan MTİHK gibi bazı yeni antitelerin sRHK tanısı almış olması olasıdır.

Crispen ve arkadaşları 1970-2006 yılları arasında parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanmış 18 yaşın üzerindeki 3805 olgudan 38 inde (%1) sRHK tanısı koymuşlardır (12). Bu çalışmada yeni tanımlanmış tübülökistik karsinom, MTİHK ve translokasyon RHK sRHK tanısı içinde yer almamaktadır. Bu serideki tümörlerin 26'sında onkositik hücre özellikleri ve nekrozun olduğu yüksek nükleer dereceli özellikler mevcuttur. sRHK'ların papiller RHK tip II, Kromofob RHK, eozinofilik granüler RHK ile benzer özellikler taşıdıkları vurgulanmıştır. Bazılarının onkositoma benzer alanlar içermesine rağmen mitoz, nekroz ve invaziv özellikler ile malign özellikler içerdiği de belirtilmiştir. İkinci bir grup olarak sarkomatoid özellikler 11 olguda tanımlanmıştır.

Skolarus, ve arkadaşları 2004 WHO klasifikasyonunu kullanarak yaptıkları çalışmada ardışık 1043 renal kitle içinde 37 olguyu (%3.6) sRHK olarak değerlendirmişlerdir (13).

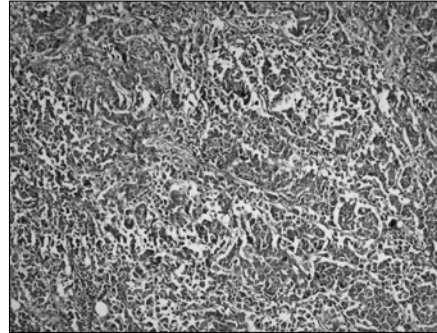
Amin ve ark. 405 olgudan 23'ünde sRHK tanısı (%5.7) koymuşlardır (14). Bu çalışmada 1968 ve 1994 yılları arasındaki olgular konsensus sınıflamasına göre değerlendirilmişlerdir. Bu sınıflamada WHO ve AFIP 2004 tanımlamasındaki yeni antiteler yoktur. Çalışmada değerlendirilen olguların nükleer



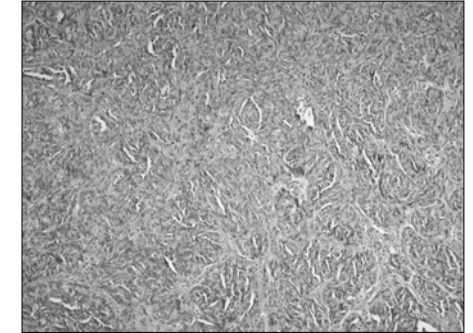
Şekil 1. Bilateral renal tümör tanımlanan olgunun radikal nefrektomisinde eozinofilik hücre özellikleri taşıyan multipl tümörler saptanmıştır. Kromofob renal hücreli karsinom ve onkositom arasında ayırıcı tanı sorunu yaşanan olguda herediter öykü saptanmamıştır (Hematoksilen eozin X10).



Şekil 2. Eozinofilik hücre özellikleri taşıyan tümörde içi hücreli alanlarla berrak ve kromofob renal hücreli karsinom açısından ayırıcı tanı sorunu yaşanmıştır (Hematoksilen eozin X10).



Şekil 3. İnfiltratif yangısal infiltrasyon yanısıra genelde solid ve pseudopapiller yapılar içeren tümörde ürotelyal karsinom, toplayıcı duktus karsinomu açısından ayırıcı tanı sorunu yaşanmıştır (Hematoksilen eozin X10).



Şekil 4. Solid adalar ve tübüler yapılar oluşturan içi hücreli tümör papiller böbrek hücreli karsinomu çağrıştırmasına rağmen sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom olarak değerlendirilmiştir. (Hematoksilen eozin X10).

dereceleri yüksek (Fuhrman nükleer derecesi %93'ünde 3 veya 4) ve heterojen hücresel özellikler olduğu belirtilmiştir. Olguların TNM evresi yüksek, prognozları da düşük bulunmuştur.

Zisman ve ark. 31 sRHK (%2,9) olgusunu çalışmışlardır (15). Bu serideki olguların sadece %61'i (19/31) nefrektomilidir. Olguların %94'ünde metastaz saptanmış olup, yaşam süresi kısalmıştır.

Ljungberg ve ark.cerrahi olarak tedavi edilmiş 186 olguda 4 olguyu sRHK (%2,2) olarak değerlendirmişlerdir (16).

Ficarra ve ark ise cerrahi olarak tedavi edilmiş 491 olguyu yeniden gözden geçirmiş ve orijinal tanıları berrak RHK (9 olgu), papiller RHK (2 olgu), kromofob RHK (1 olgu) ve sRHK (1 olgu) olmak üzere 13'ünü sRHK olarak değerlendirmişlerdir (17). Halbuki 20 olgu orijinal tanılarında sRHK olarak rapor edilmiştir. Bu durum bize gözlemciler arasında ve içinde uyum sorunları olduğunu da göstermektedir.

Hibrid RHK'lar, onkositom ve kromofob RHK ile ayırıcı tanı sorunu olan olgular da sRHK başlığı içinde yer alabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında Waldert ve arkadaşlarının çalışmasında 91 solid tümörden 16'sı

hibrid tümör olarak yeniden değerlendirilmiştir (18). Bu çalışmada immünohistokimyasal olarak ayırıcı tanıda sadece sitokeratin 7 pozitifliği kullanılmıştır. Hibrid tümörlerin prognozu oldukça iyi olarak bulunmuş, cerrahiye alternatif olarak aktif izlem önerilmiştir.

Sarsık ve ark. ise 2006-2008 yılları arasında değerlendirilen 231 böbrek tümörü içinde sRHK oranını %8 olarak bildirmişlerdir (19). Bu çalışmadaki sRHK olgular heterojen özelliklere sahip olup, MTİHK'lar sRHK içinde yer almamaktadır. Üropatoloji grubunun tanı zorlukları olan vakaları seçerek yaptığı 156 olguluk çalışmada 95 olgunun patoloğlar arasında görüş ayrılığı oluşturdu gözlenmiştir (20). En sık solid paternli, eozinofilik hücreli olguların ayırıcı tanısında zorluk yaşandığı gözlenmiştir. Diğer zorluk yaratan paternler sırası ile tübulo-papiller, infiltratif, berrak hücreli papiller, eozinofilik hücreli papiller, solid papiller ve pleomorfik hücre özellikli tümörlerdir. Bu vakalarda İHK'sal inceleme gereksinimi ile daha güvenli tanı konabileceği ve sRHK ayırıcı tanısının yapılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmadan sınıflandırılmayan vakalara ait örnekler resimlerde verilmiştir (Şekil 1-4). Çalışma tanı zorluğu olan

Tablo 2. Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom tanısında dışlanması gereken yeni antiteler.

RHK alttip	Sıklık	Gelişim	Hücresel Özellik	Büyüme paterni	Prognoz
Son dönem böbrek hastalığında renal hücreli neoplazmlar	Nadir	Tek	Berrak veya eozinofilik hücreler	Solit	Bilinmiyor
Böbreğin tiroid folliküler karsinomu benzeri tümörü	Nadir	Tek	Berrak hücreler	Solit ve papiller	Bilinmiyor
Tübülokistik karsinom	Nadir	Tek	Eozinofilik hücreler	Tübülokistik	Bilinmiyor

“Bu nedenle sRHK'nın patolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal (İHK) inceleme yada RHK alt gruplarındaki genetik değişikliklerin araştırılması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ve olgular ait oldukları tümör alt grubu içinde değerlendirilirler.”

seçilmiş atipik vakaları içermesi nedeniyle gerçek sRHK oranını yansıtmamaktadır.

Sınıflandırılmayan böbrek tümörleri tanısında yardımcı metotlar

Son DSÖ sınıflamasında sRHK tanısında diğer histolojik tiplere benzerliği nedeniyle kesin tanıya ulaşılamayan veya epitelyal komponenti belirlenemeyen sarkomatoid tümörlerin bu grubu oluşturduğu belirtilmektedir. Bu nedenle sRHK'larda rutin ışık mikroskopik incelemede heterojen özellikler gözlemlendiği ve ayırıcı tanı yapılması gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle sRHK'nın patolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal (İHK) inceleme yada RHK alt gruplarındaki genetik değişikliklerin araştırılması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ve olgular ait oldukları tümör alt grubu içinde değerlendirilirler.

RHK'lerin ayırıcı tanısında; hücresel veya yapısal özelliklere dayalı çok sayıda İHK belirleyici kullanılmaktadır (21, 22). Ayırıcı tanıda bu belirleyicilerin sayesinde özellikli İHK bulgulara sahip olan sRHK olguları spesifik başlık altında gruplanabilir.

İmmünohistokimyasal özellikler gibi genetik olarak kromozom kayıpları ve kazanımları da tümörlerin kesin ayırıcı tanısında

yardımcı olup, histolojik olarak sRHK olarak düşünülen olguları spesifik RHK alt gruplarına almaya yardımcı olabilir. DSÖ 2004 sınıflaması bu genetik değişiklikleri göz önünde bulundurmamıştır. Son zamanlarda gen ekspresyon profilleri ile moleküler ve sitogenetik incelemeler, sınıflama tanı, prognoz ve tedavi açısından önem kazanmıştır (23-26). sRHK'larda bu tekniklerin uygulanması ile ayırıcı tanılar daha güvenilir yapılabilir ve bu olgular sınıflandırılabilir. Kim ve ark. çalışmaları 21 sRHK olgusundan 17'sinde karyotip belirledikten sonra bunların 16'sını uygun şekilde sınıflandırmışlardır (26). Sadece tek bir olgu sRHK olarak kalmıştır. Tanı ve klasifikasyon zorluğu bulunan sRHK olgularında sanal karyotipleme ve genom analizinin önemli prognostik bilgi sağlayacağını belirtmişlerdir.

Sınıflandırılmayan böbrek tümörleri için öneriler

Sınıflandırılmayan RHK tanısı koyarken patoloğlara ve bu tanı ile karşılaşan klinisyenlere bazı öneriler uygun olabilir.

Böbrek tümörlerinin histopatolojik değerlendirilmesi sırasında histopatolojik bulgularla makroskopik bulguların korelasyonu yapılmalıdır. Histopatolojik değerlendirme sırasında tipik hücresel ve yapısal özellikler taşımayan ve /veya birden fazla tipik hücresel ya da yapısal özellik bulunan, sarkomatöz özellikte olup epitelyal alan değerlendirilemeyen, musin veya kolloid benzeri sekresyonlar içeren, epitelyal ve stromal elemanlar iç içe geçen sRHK olguları için iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yeni tanımlanmış ve gelecek yıllarda DSÖ renal tümör klasifikasyonunda yerini alacak olan tanılar ve herediter RHK'lar göz önünde tutulmalıdır (Tablo 2) (27-34). Son yayınlarda sporadik hibrit tümörler ve onkositozis'in farklı morfolojik, İHK ve genetik özelliklere sahip olduğu vurgulanmaktadır (33-34). Sınıflandırılmayan tümörlerin öncelikle makroskopisi yeniden değerlendirilip, farklı özellikler taşıyan alanlardan daha fazla örnek alınmalıdır. Yeni alınan

parçalarda da ayırıcı tanı sorunu sürüyor- sa tümörün özelliklerine göre geniş bir immünohistokimyasal inceleme paneli ile olgu sınıflandırmaya çalışılmalıdır. Bu aşamada hücresel ve yapısal özelliklere göre kullanılacak immünohistokimyasal belirleyiciler kaynaklarda verilmiştir. Bu yöntemlerle ayırıcı tanı yapılmalıdır. Buna rağmen sRHK tanısı halen devam ediyorsa İHK ve histokimyasal bulgular ışığında ayırıcı tanı için yönlendirici özellikler ve ayırıcı tanı sorunları rapor edilmeli, buna göre sarkomatoid karsinom, onkositoid, kromofoboid, eozinofilik granüller gibi hücresel ya da berrak hücreli papiller gibi yapısal özellikleri taşıdığı vurgulanmalıdır. Bu ayırım olguların prognozları açısından klinik bilgi verebilir. Eozinofilik hücresel özellikli, hibrid tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu ve aralarında belirgin prognostik fark bulunmadığı belirtilmektedir. Diğer anaplazik ve indifferan sRHK'ların prognozu, histolojik derece ve evre ile birlikte kötüdür.

Ülkemizde genetik analizler, genom ekspresyonu gibi pahalı ve ileri teknikler halen kullanılmamaktadır. Patolojik değerlendirmede immünohistokimyasal, moleküler ve sitogenetik tekniklerin yaygınlaşması ile birlikte sRHK tanımlamasının giderek azalacağı beklenmelidir.

Klinisyenler bu tanı ile karşılaştıklarında; olguların klinik tedavi ve takiplerini, olası agresif seyri göz önünde bulundurarak yapmaları gereklidir. Bu nedenle tümörün hücresel ve yapısal özellikleri ile patoloğun ayırıcı tanı sorunlarını göz önünde bulundurmalıdır. Gereğinde daha ileri histopatolojik veya moleküler değerlendirme olanağı olan bir merkezde deneyimli bir patoloğtan ikinci görüş alınabilir. Prognostik öngöründe tümörün histolojik derecesi ve patolojik evrelemesi göz önünde tutulmalıdır.

Teşekkür

Bu yazının hazırlanmasındaki değerli katkı ve görüşleri için Kutsal Yörükoğlu'na teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Grawitz P: Die sogenannten Lipome der Niere. *Virch Arch Pathol Anat und Physiol und klin Med* 1883;93: 39-63.
2. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histomorphological elements and their use for diagnostics. *Path Res Pract* 1986 May;181(2):125-43.
3. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997 Sep;80(5):987-989.
4. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997;183(2):131-133.
5. Mostofi FK (ed): Histological typing of kidney tumors. In: International histological classification of tumours, No 25, WHO, Geneva, 1981
6. Mostofi FK, Davie CJ (eds): Histological typing of kidney tumors. In: WHO, International Histological Classification of Tumours, 2nd Edition, Springer, Berlin, 1988.
7. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 11, AFIP 1994.
8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of the kidney. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours, içinde Lyon, France. IARC Press, 2004.
9. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of tumor pathology, 4th series. Fascicle 1. AFIP. Washington 2004.
10. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009 May;16(5):432-43.
11. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, Guille F, de La Taille A, Novara G, Tostain J, Cindolo L, Ficarra V, Schips L, Zigeuner R, Mulders PF, Chautard D, Lechevallier E, Valeri A, Descotes JL, Lang H, Soulie M, Ferriere JM, Pfister C, Mejean A, Belldegrun AS, Patard JJ. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):802-8.
12. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, Chevillie JC, Leibovich BC. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. *Urology*. 2010 Sep;76(3):580-6.
13. Skolarus TA, Serrano MF, Berger DA, Bullock TL, Yan Y, Humphrey PA, Kibel AS. The distribution of histological subtypes of renal tumors by decade of life using the 2004 WHO classification. 2008 Feb;179(2):439-43.
14. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):281-91.
15. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, Said JW, Belldegrun AS. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol*. 2002;168:9505.
16. Ljungberg B, Alamdari FI, Stenling R, Roos G. Prognostic significance of the Heidelberg classification of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999 Dec; 36(6): 565-9
17. Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, Novara G, Gobbo S, Brunelli M, Pea M, Zattoni F, Artibani W.. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):786-793.
18. Waldert M, Klatte T, Haitel A, Ozsoy 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.
19. Sarsık B, Şimşir A, Yazıcı A, Cal Ç, Şen S. Böbrek cerrahi materyallerinde neoplazik lezyonlar 18. Ulusal Patoloji Kongresi, 25-29 Ekim 2008 Antalya, Kongre kitabı s225.
20. Şen S, Sarsık B, Neşe N, Tuna B, Düzcan E, Özağar A, Yörükoğlu K. Böbrek tümörlerinde tanısal zorluklar ve immünohistokimyasal değerlendirmenin yeri. 19 Ulusal Patoloji Kongresi, 7-11 Ekim 2009, Girne Kıbrıs. *Türk Patoloji Dergisi* 2009;25 ek sayı:9
21. Şen S, Sarsık B, Şimşir A. Renal tümörlerde immünohistokimyasal belirleyiciler ve tümör dışı renal parankim bulguları. *Türk Patoloji Dergisi* 2010;26(2):120-129.
22. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2005 Feb;22(1):51-68.
23. Young AN, Master VA, Paner GP, Wang MD, Amin MB. Renal epithelial neoplasms: diagnostic applications of gene expression profiling. *Adv Anat Pathol*. 2008 Jan;15(1):28-38.
24. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol*. 2009 Jan;40(1):10-29.
25. Yıldız K. Böbrek tümörlerinde moleküler sınıflandırma: Tanı ve tedavide yeni olanaklar. *Üroonkoloji Bülteni* 2009;3: 044-048.
26. Kim HJ, Shen SS, Ayala AG, Ro JY, Truong LD, Alvarez K, Bridge JA, Gatalica Z, Hagenkord JM, Gonzalez-Berjon JM, Monzon FA. Virtual-karyotyping with SNP microarrays in morphologically challenging renal cell neoplasms: a practical and useful diagnostic modality. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1276-86.
27. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Chevillie JC. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Mar;33(3):384-92.
28. Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am. J. Surg. Pathol*. 2006 Mar;30(3):411-5.
29. Sterlacci W, Verdorfer I, Gabriel M, Mikuz G. Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: a case report with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and scintigraphic studies. *Virchows Arch*. 2008 Jan;452(1):91-5
30. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, Zhang S, Brunelli M, Cheng L. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *Am. J. Surg. Pathol*. 2008 Aug;32(8):1239-45.
31. Gobbo S, Eble JN, MacLennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1780-6.
32. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary Renal Cancer Syndromes: An Update of a Systematic Review. *Eur Urol*. 2010 Aug 27. [Epub ahead of print] PMID: 20817385
33. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, Swatek A, Straka L, Tichy T, Hora M, Kuroda N, Legendre B, Michal M, Hes O. Sporadic hybrid oncocytic/ chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch*. 2010 Apr;456(4):355-65. Epub 2010 Mar 19.
34. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, Grignon DJ, Samaratunga H, Martignoni G, Zhang S, Wang M, Brunelli M, Cossu-Rocca P, Cheng L. Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):620-6.