

Böbrek tümörlerinde moleküler sınıflandırma: Tanı ve tedavide yeni olanaklar

Dr. Kürşat Yıldız

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ABSTRACT

Renal tumors are classified by light microscopy using the World Health Organization (WHO) system. Recently, WHO system defines histopathologic tumor subtypes with distinct clinical behavior and underlying genetic alterations. In adults, the vast majority of renal carcinomas are variants of renal cell carcinoma (RCC). Histopathologic classification is critical for determining the prognosis and clinical management of RCC. Since the recognition of novel tumor subtypes, and development of procedures yielding small diagnostic biopsies, gene expression studies came to insight besides immunohistochemistry. Gene expression profile studies also provided new markers that identify patients with a poor prognosis as well as identifying potential therapeutic targets. Therefore, classification systems based on gene expression are likely to become essential for diagnosis, prognosis and treatment of renal carcinomas. DNA micro-array studies have shown that clinically relevant renal tumor subtypes are characterized by distinct gene expression profiles, which are useful for discovery of novel diagnostic and prognostic bio-markers. Although strict criteria are not possible to classify each case according to its gene profile, renal tumors are one of the best candidates that molecular classification would be applied in a good correlation with clinical behavior and prognosis. Micro-array studies have advanced our knowledge of renal tumor pathogenesis, prognosis and therapy.

ÖZET

Böbrek tümörlerinin ışık mikroskopisi ile sınıflandırımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sistemi ile yapılmaktadır. Son zamanlarda, DSÖ sisteminde tümörün histopatolojik alt tiplerinin tanımı farklı klinik davranış ve altta yatan genetik değişimlere göre yapılmaktadır. Erişkinlerde böbrek kanserlerinin çoğunluğu böbrek hücreli kanserlerin (BHK) çeşitleridir. BHK'nin prognozunu belirlemek ve tedavi planını yapmak için histopatolojik sınıflandırma çok önemlidir. Yeni tümör tiplerinin tarif edilmesi ve ufak hacimdeki biyopsilerin değerlendirilmesindeki ilerlemeler immünohistokimya yanında gen ekspresyon çalışmalarının da ortaya çıkmasına neden olmuştur. Gen ekspresyon profili çalışmaları ile bulunan yeni belirteçler ile kötü prognozlu hastaların tanımlanması yanı sıra hedefe yönelik tedavi temellerinin de saptanması sağlanmıştır. Bundan dolayı, gen ekspresyonuna dayanan sınıflamalar BHK'da tanı, prognoz tayini ve tedaviyi planlamada şart olmaya başlamıştır. DNA mikro-dizilim çalışmaları ile özgün gen ekspresyon profili olan klinik önemi olan alt tip RHK'ların tanımlanması ile tanı ve prognozu belirlemede yararlı olacak yeni biyo-belirteçlerin bulunabileceği gösterilmiştir. Her ne kadar her bir vaka için gen profiline göre özgün bir sınıflama kriteri olmasa da, klinik davranış ve prognoza göre moleküler sınıflama yapılabilecekler içinde, BHK en iyi adaylardan biri olarak görülmektedir. Mikro-dizilim çalışmaları bizim böbrek tümörlerinin patogenezi, prognozu ve tedavisi hakkındaki bilgilerimizi artırmıştır.

Giriş

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulan çalışma gruplarının sürekli güncelleyerek karara bağladığı dinamik bir süreçtir. Malign tümörlerinin % 90'dan fazlasını böbrek hücreli karsinom (BHK) oluşturmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede yakın zamana kadar yalnızca "granüler" ve "berrak" olarak iki türe ayrılan BHK'lara her geçen birkaç yılda yeni alt tipler eklenerek geniş bir sınıflama listesi oluşturulmuştur (1-3) (Tablo 1). Yapılan değişikliklerin önemli bir kısmı morfolojik özellikleri ve klinik seyri birbirine benzer tümörlerin yeni bir isimle listeye yerleştirilmesi biçiminde olmaktadır.

Benzer morfolojiye sahip olmakla birlikte antijenik özelliklerinin farklı olması nedeniyle birbirinden ayrılarak isimlendirilen tümörler için tanı koymada immünohistokimyasal inceleme çoğu zaman yararlı ve yeterli olmaktadır.

Ancak özellikle gelişmiş ülkelerde böbrek tümörlerine giderek daha sık rastlanırken değişik histolojik biçimlerde karşımıza çıkan tümörlerin sınıflandırılmasında güçlükler yaşanmaktadır. BHK alt

tiplerinin hepsi solid, alveoler, papiller büyüme biçimleri gösterebilmektedir. Hücre düzeyinde incelemede de berrak veya granüler sitoplazmalı olanlar yanı sıra sarkomatoid nitelikte hücreler BHK'ların her alt tipinde görülebilmektedir⁴. Bunun sonucu böbrek tümörlerinde giderek genişleyen bir "Sınıflandırılmayan" kategorisinin ortaya çıkması ve DSÖ tarafından tanı başlıklarından biri olarak listeye konulması olmuştur¹. Sınıflandırılmayan kümede de benzer biçimdesinde gelişmiş tümörler ayrı ayrı öbekler oluşturmaktadır. Tümör tam farklılaşmadığından, ya da birden çok grubun özelliklerini taşıdığından bu olgular daha önce tanımlanmış bir kategoriye konulamamaktadır. Nefron koruyucu cerrahiye hedefleyen küçük biyopsilerde ise tanı güçlükleri daha da artmaktadır (4,5).

Tümörlerin tümünde olduğu gibi böbrek tümörlerinin patogenezi anlamak, tanı ve tedavi yaklaşımı konusunda sonuç elde etmek için moleküler çalışmalar yapılmaktadır. Böbrek tümörleri, ışık mikroskopisinde görülen morfolojileri ile genetik kusurları arasındaki paralellikler bakımından belki de diğer sistem ve organ tümörlerine

“Moleküler genetik çalışmaların maliyetinin şimdilik yüksek olması ve gerekli RNA izolasyonunun formalinle tespit edilip parafine gömülmüş örneklerde sorun yarattığından taze donmuş dokularda çalışmayı gerektirmesi nedeniyle bu konudaki bilgilerimiz sınırlı kalmaktadır.”

göre üzerinde çalışılması daha büyük ilgi ve heyecan uyandıran bir özelliğe sahiptir (6,7).

Öncelikle ailesel geçiş gösteren sendromlar ve fakomatozlarla birlikte görülen böbrek tümörleri von Hippel-Lindau hastalığında berrak hücreli böbrek hücreli karsinom (BHK), WAGR sendromunda Wilms tümör, tuberoz sklerozda angiomyolipoma olarak sıralanabilir (8,9).

Tümör genetiği ile ilgili tüm çalışmalar gibi aynı ailenin bireyleri arasında görülen veya bir sendromun parçası olarak saptanan böbrek tümörlerinde başlayan araştırmalar, DSÖ sınıflandırmasında ayrı başlıklar oluşturan tümörlerin her birinde farklı genetik kusurlar olduğunu göstermiştir. Örneğin berrak hücreli BHK olguları 3. kromozomun 3p25 noktasında saptanan VHL (von Hippel Lindau) gen bölgesinde mutant genlere sahip iken papiller tipte böbrek hücreli karsinom olgularında 1. kromozom kusurları, 7 ve 17. kromozom triploidileri ve Y kromozomu kaybı dikkat çekmektedir (4-10).

Moleküler sitoteknolojik inceleme yöntemlerinin böbrek tümörlerinde tanı ve sınıflama amacıyla kullanılması konusundaki çalışmaların sonuçları 20 yıl önce yayınlanmaya başlamıştır (11,14). O dönemde papiller ve non papiller BHK, papiller adenom ve papiller karsinomları birbirinden ayırt etmek amacıyla başlayan çalışmalar giderek daha yaygın uygulama alanı bulmuştur. Papiller adenomlarda görülen 7 ve 17. kromozomlardaki trizomiye ek olarak papiller karsinomlarda 16, 20 ve 12. kromozomlarda da trizomi saptanması dikkat çekmiştir (10). Çalışmalar ilerledikçe yeni karyotipik değişiklikler saptanmış, morfolojik görünümleriyle karşılaştırılarak bu değişikliklerle tümörler eşleştirilmeye çalışılmıştır (11). Kovacs ve arkadaşları bu çalışmalarda daha önce sadece tümör boyutuna bakılarak yapılmaya çalı-

Tablo 1. Böbrek hücreli karsinomlarda histopatolojik sınıflandırma (DSÖ, 2004)

• Benign tümörler
Onkositom
Metanefrik adenom
Papiller adenom
• Malign tümörler
Berrak hücreli karsinom
Papiller böbrek hücreli karsinom
Kromofob böbrek hücreli karsinom
Toplayıcı kanal karsinomu
Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom
Xp11.2 translokasyon karsinomu
Edinsel kistik hastalıkla ilişkili böbrek hücreli karsinom
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom

şılan papiller adenom ve papiller karsinom ayırımı genetik temele oturtmaya çalışılmışlardır (15).

Tip 1 papiller BHK trizomi 7, 12, 16, 17 ve 20 ile karakterize iken tip 2 papiller BHK daha heterojen bir genomik yapıdadır. Müsinöz tübüler karsinomda 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15 ve 22. kromozomlarda kayıp görülmektedir. Kromofob hücreli karsinomun genetik profili 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21. kromozomlarda kayıplar biçiminde onkositomdan ayrılmaktadır. Çocukluk çağında ortaya çıkan BHK'de MiTF/TFE ailesinde, Xp11.2'de yer alan TFE3 ile 6p21'de bulunan TFEB genleri arasında translokasyonlar göstermektedir (16).

Moleküler genetik çalışmaların maliyetinin şimdilik yüksek olması ve gerekli RNA izolasyonunun formalinle tespit edilip parafine gömülmüş örneklerde sorun yarattığından taze donmuş dokularda çalışmayı gerektirmesi nedeniyle bu konudaki bilgilerimiz sınırlı kalmaktadır. Ancak parafin kesitlerden alınan örneklerde de kromozom analizinin aynı şekilde başarılı olabildiğini belirten yayınlar da vardır (4,17).

BHK farklı morfolojilere sahip alt tiplere sahiptir. Bu tümörlerin klinik davranışları ve tedaviye yanıtları da değişiklik göstermektedir. Bu nedenle gen ekspresyonuna göre yeni sınıflandırma sistemleri tanı, klinik seyir ve tedavi bakımından daha kullanışlı olabilir. Son yıllarda böbrek tümörlerinin tanısında daha küçük biyopsilerin uygulanması nedeniyle doğru tanıya varmak için İHK yanı sıra gen ekspresyonunun belirlenmesi gerekli olmaktadır (6,18). Martignoni ve arkadaşları bu olgularda tanı yanıtlarını en aza indirmek için parafin kesitlerde CD10, par-

valbumin, AMACR, CK7 ve S100A1'den oluşan bir İHK paneli yanı sıra FISH yöntemiyle kromozom kayıplarını ve kazanımlarını değerlendirmeyi önermektedir (19).

Sınıflandırılmayan tümörlerde elektron mikroskopisinin de tanıda yeri varsa bile uygulamada kolay ve ucuz bir yöntem olmadığı bilinmektedir (20).

Histopatolojik sınıflandırmaya göre böbrek karsinomlarında sitogenetik özellikler

a. Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom

Böbrek kanserlerinin büyük kısmını (%70-75) oluşturan bu tip tümörler proksimal tübül epitelinden köken alır. Olguların %70-90'ında 3p delesyonu saptanmaktadır. 3. kromozomda delesyona uğrayan veya etkisizleşen bölümler sıklıkla 3p21, 3p12-14 ve 3p25 olarak belirlenmektedir. Kesinlikle berrak hücreli BHK için özgün olan 3p25 noktasında saptanan VHL (von Hippel Lindau) geni tümör baskılayıcı bir gen olup ailesel geçiş gösteren olguların tümünde, sporadik olguların ise %57'sinde gösterilmiştir (5). VHL proteini hücre döngüsünün denetiminde ve gen düzenlenmesinde görev alır.

VHL proteini transkripsiyon etkeni olan hipoksiye neden olan etkenin (HIF) düzenlenmesinde kilitleyici rol oynar. HIF'in etkisiyle VEGF, PDGF-beta yeni damar oluşumu; TGFalfa, EGFR ve IGF hücre çoğalması; GLUC1 ve EPO enerji sağlanması; CXCR4 ise metastaz süreçlerini çalıştırır.

“Mikro-dizilim temelli sınıflandırmaların üroonkolojide en yaygın uygulanabileceği alan büyük olasılıkla böbrek tümörleri olacaktır. Moleküler yöntemlerin seçilmiş olgularda histopatolojik incelemeye tamamlayıcı olarak kullanılması, her iki yöntemin üstünlüklerini birleştiren en akılcı seçenektir.”

Berrak hücreli papiller tipte BHK ile ayırıcı tanı güçlüğü çekildiğinde kromozom analizi yapılırsa 7. kromozom fazlalığı ve Y kromozomu kaybı papiller karsinomu destekleyecektir. Xp11.2 translokasyon karsinomu ile ayırıcı tanıda ise karakteristik kromozom değişiklikleri saptanarak tanı konulabilir. Multiloküler kistik BHK değişik kalınlıkta kistik boşluklardan oluşan bir tümördür. Olguların %90'ında DNA diploidisi görülmektedir.

b. Papiller böbrek hücreli karsinom

Böbrek kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Tip I ve tip II olarak iki alt tipi vardır. Tip I tümörlerde 7 ve 17. Kromozom trizomileri daha fazla görülmektedir. Kalıtsal geçiş gösteren papiller BHK olgularında 7q31 bölgesinde yerleşmiş c-MET geni bulunmaktadır. Tiroid, over ve kolonun papiller karsinomlarında da görülebilen c-MET hücre çoğalması, yeni damar oluşumu, hücre hareketliliği ve hücre farklılaşmasını tetiklemektedir.

Papiller tipte BHK ile ayırıcı tanı güçlüğü yaşayan olgularda; papiller adenomda da benzer kromozom değişiklikleri görülebildiği için kromozom analizi her zaman ayırt edici olmayabilir. Metanefrik adenom ile ayırıcı tanı amacıyla DNA akım sitometrisi yapıldığında bu tümörlerin diploid histogram verdiği, kromozom paneli uygulandığında da papiller karsinomdan tümüyle farklı olduğu görülmektedir.

Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom histopatolojik olarak tip I papiller BHK ile benzerlik gösterebilir. Çok sayıda kromozomu ilgilendiren genetik bozukluklar taşıyan bu tümörlerde papiller BHK'daki 7,17 ve Y kromozomu değişiklikleri görülmemektedir. Berrak hücreli papiller karsinom da aynı nedenle moleküler düzeyde papiller BHK'dan ayrılabilir.

Tablo 2. Böbrek epitelyal tümörlerinde genetik değişiklikler (Cheng L et al, 2009)

Tümör tipi	Kromozom	Gen	Mekanizma	Diğer genetik değişiklikler
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom	3p14:2 3p21 3p25	FHIT RASSF1A VHL	Delesyon, mutasyon, metilasyon	+5q22, -6q, -8p12, -9p21, -9q22, -10q, -14q
Papiller böbrek hücreli karsinom	7 17 7q31.1 7q31 Y	? FRA7G c-MET ?	Trizomi Trizomi Kazanç Kazanç Kayıp	+3q, +8, -9p21, +12, - 14q, +16, +17q21 ve +20
Kromofob böbrek hücreli karsinom	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y	?	Multipl kromozom kayıpları	-5q22, -8p, -9p23, -18q22
Onkositom	1, 14 11q13	?	Kayıp Translokasyon	-1p, -8p, -11q13, 14q, -19q, -21q -X/Y, der(13)t(13:16)(p11; p11), -1q32, -6p, -8p, -9p, -13q, -19q32, -21q
Toplayıcı kanal karsinomu	1, 2, 6, 10, 13q, 13, 14, 15, 22,	?	Delesyon	-1q32, -6p, -8p, -9p, -13q, -19q32, -21q
Xp11.2 translokasyon karsinomu	1p34 1q21 17q23 17q25 3q23 Xq12	PSF-TFE3 PRCC-TFE3 CLTC-TFE3 ASPL-TFE3 ? NonO-TFE3	t(X;1)(p11.2;p34) t(X;1)(p11.2;p21) t(X;17)(p11.2;q23) t(X;17)(p11.2;q25) t(X;3)(p11;q23) inv(X)(p11.2;q12)	
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom	1, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 22,	?	Multipl kromozom kayıpları	-8p, -9p, -11q, +12q, +16q, +17, +20q
Metanefrik adenom	2p13 2p	?	Delesyon Kısmi monozomi	inv(9)(p12q13), t(1;22)(q22;q13), t(15;16)(q21;p13)

lir. Xp11.2 translokasyon karsinomu da morfolojik düzeyde karıştığı papiller BHK'dan tipik kromozom bozuklukları ile ayırt edilebilir. Bu tümörlerde TFE3 proteini immünohistokimyasal yöntemle de gösterilebilir.

c. Kromofob böbrek hücreli karsinom

Toplayıcı kanalların "intercalated" hücrelerinden köken alan bu tümörler böbreğin epitelyal tümörlerinin %5'ini oluşturur. 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y kromozomlarında çeşitli kayıplar görülür.

Onkositom ve onkositozisten ayırıcı tanıda mikro-dizilim (array) yönteminde kromofob karsinomu destekleyen kromozom değişikliklerinin bulunmasıyla sonuca gidilebilir.

d. Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom

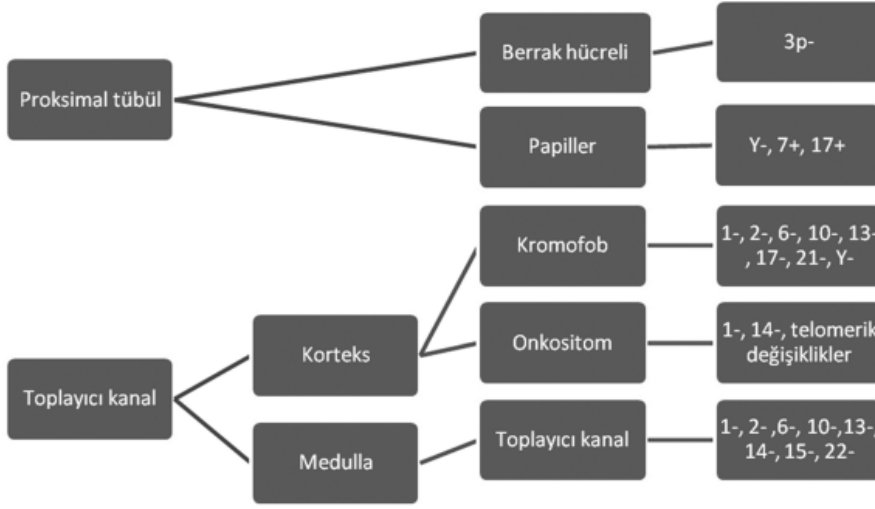
Böbrek hücreli karsinomun bütün türlerinin farklılaşmamış ortak biçimini temsil etmektedir. Kromofob tipte sarkomatoid böbrek hücreli karsinom 1, 2, 6, 10 ve 17

numaralı kromozomlarda polizomiler gösterilebilmektedir. Berrak hücreli sarkomatoid böbrek hücreli karsinom olgularının bazılarında 3p kaybı görülse bile sarkomatoid dönüşüm mekanizmasını harekete geçiren genetik bir değişiklik bilinmemektedir. p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu ile sarkomatoid morfoloji arasında bağ olduğunu öne süren çalışmalar vardır (5).

Bu tümörlerin ayırıcı tanısında 3, 7 ve 17 kromozom trizomileri ve 9p21 kayıpları gösteren ürotelyal karsinomlar ile metastatik sarkomlar bulunmaktadır.

Toplayıcı kanal karsinomu, Xp11.2 translokasyon karsinomu, edinsel kistik hastalığa bağlı böbrek hücreli karsinom, müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom gibi nadir görülen diğer böbrek karsinomlarının moleküler genetik tanısında kullanılabilen özellikleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

Şekil 1'de ise böbrek hücreli karsinomlarda hücre kökeni, tümör alt tipi ve genetik değişiklikler arasındaki bağları özetlemektedir.



Şekil 1. Böbrek hücreli karsinomda hücre kökeni, tümör alt tipi ve genetik değişiklikler ilişkisi.

Moleküler ve sitogenetik çalışmalar tümörlerin farklı patogeneze de ışık tutmuş, böbrek karsinomlarının alt gruplarının hücresel kökenleri konusundaki bilgilerimizi derinleştirmiştir (1). Modern karsinogenez teorisi hücre genomunda art arda gelişen değişiklikler sonucunda tümörün ortaya çıktığını göstermektedir. Gen mutasyonları, kromozom delesyonları, anormal DNA metilasyonları, genomik kararsızlık, yapısal ve sayısal sapmalar karsinogenezin moleküler temelini oluşturmaktadır (7). Moleküler düzeydeki değişiklikler tümör hücrelerinin biyolojik davranışını belirlemede, sonuçta hastanın klinik seyri için önemli ipuçları vermektedir. Böylece tedavi protokolünün saptanmasına ışık tutmaktadır. Özellikle böbrekte sınırlı ve benzer histolojik derecede olduğu halde farklı klinik davranış gösteren tümörlerde moleküler çalışmalar farklı tedavi yaklaşımlarına yol açabilecektir (21). Moleküler sınıflandırmanın bir başka amacı da her tümörün özgün gen profilinin belirlenerek hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesidir.

Mikro-array çalışmalarının bir başka sonucu tümörlere özgü immün belirteçlerin saptanması olmuştur. Buna göre berrak hücreli BHK için vimentin, adipofilin, CD10, glutasyon s-transferaz alfa; papiller tipte BHK için AMACR ve sitokeratin; Kromofob tipte BHK için beta defensin-1, parvalbumin, kök hücre etkeni reseptörü, karbonik anhidraz II ve sitokeratin 7 hücredeki yerleşimleri ve işlevleri saptanan belirteçler olmuştur (4,5,22,23).

Çocukluk çağı böbrek tümörlerinde "Xp11.2 translokasyon karsinomu" olarak adlandırılan grup belirgin kromozom değişiklikleri nedeniyle berrak hücreli BHK grubundan ayrılarak ayrı bir alt grup oluşturmuştur. Wilms tümörü ise ailesel ve sendromlarla birlikte görülen olgularda 11p13 bölgesindeki WT1 gen değişiklikleri saptanmış, ancak sporadik olguların %10'undan azında bu gen değişikliğine rastlanmıştır. Son yıllarda Wilms tümör olgularının %30'unda X kromozomu üzerindeki WTX olarak isimlendirilen bir genin etkisizleştiği bulunmuştur (24).

Sonuç

Böbrek tümörlerinde histopatolojik çalışmaların ve moleküler sınıflandırmanın temel hedefleri a. Tümörleri patogeneze ve köken aldığı hücreye göre sınıflandırmak, b. Morfolojik karmaşıklığı nedeniyle adlandırılmayan tümörleri de sınıflandırabilmek, c. Erken evre tümörlerde klinik gidişe yönelik bilgimizi geliştirmek, d. İleri evre tümörlerde hedefe yönelik tedavi ve gen tedavileri konusunda yeni adımlar atmaktır (22,25). Sistemik ve hedefe yönelik tedavilerde amaç, tümörü ortadan kaldırırken tedavinin dokulardaki toksik etkisini en aza indirmektir (25-27).

Tümörlerin morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılmasında karşılaşılan güçlükler, yeni tümör türlerinin ortaya çıkması ve sınıflandırılmayan büyük bir tümör grubunun varlığı moleküler sınıflandırma arayışlarını güçlendirmektedir (28-30). Mikro-dizilim teknolojisi geleneksel genetik inceleme yöntemlerine göre daha hızlı ve genomik özelliklerin tümünü kapsayan bir sonuç almayı sağlamaktadır. Mikro-dizilim temelli sınıflandırmaların üroonkolojide en yaygın uygulanabileceği alan büyük olasılıkla böbrek tümörleri olacaktır. Moleküler yöntemlerin seçilmiş olgularda histopatolojik incelemeye tamamlayıcı olarak kullanılması, her iki yöntemin üstünlüklerini birleştiren en akılcı seçenektir.

Formalinle tespit edilip parafine gömülmüş dokularda da moleküler inceleme yapılması mümkün olsa bile daha güvenilir sonuçlar alabilmek için taze dokuya gerek duyulmaktadır. Bu nedenle moleküler çalışmalar için gerekli altyapının kurulması, üroloji-patoloji-tıbbi genetik işbirliğinin sağlanması ve tümör doku bankalarının oluşturulması hastaların tanı ve tedavisi için yararlı olacaktır.

Kaynaklar

- Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. Tumors of the kidney. *WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* içinde. Lyon, France. IARC Press, 2004
- 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 Oct;183(2):131-3
- Delahunt B, Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med.* 2005 Jun;25(2):231-46
- 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
- Young AN, Dale J, Yin-Goen Q, Harris WB, Petros JA, Datta MW, Wang MD, Marshall FF, Amin MB. Current trends in molecular classification of adult renal tumors. *Urology.* 2006 May;67(5):873-80
- Young AN, Master VA, Amin MB. Current trends in the molecular classification of renal neoplasms. *Scientific World Journal.* 2006 Dec 15;6:2505-18
- 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
- Nagashima Y, Inayama Y, Kato Y, Sakai N, Kanno H, Aoki I, Yao M. Pathological and molecular biological aspects of the renal epithelial neoplasms, up-to-date. *Pathol Int.* 2004 Jun;54(6):377-86
- Dal Cin P. Genetics in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2003 Nov;13(6):463-6
- Zbar B, Lerman M. Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res.* 1998;75:163-201
- Kovacs G. The value of molecular genetic analysis in the diagnosis and prognosis of renal cell tumours. *World J Urol.* 1994;12(2):64-8
- Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology.* 1993 Jan;22(1):1-8
- Burger HR. Morphological and cytogenetic aspects of renal-cell carcinoma. *Urol Int.* 1991;47(4):186-93

14. Kovacs G. Application of molecular cytogenetic techniques to the evaluation of renal parenchymal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116(4):318-23
15. Wilhelm M, Krause U, Kovacs G. Diagnosis and prognosis of renal-cell tumors: a molecular approach. *World J Urol.* 1995;13(3):143-8
16. Couturier J. Genomic classification of renal cell tumors in adults. *Ann Pathol.* 2008 Oct;28(5):402-8
17. Stanta G, Bonin S, Perin R. RNA extraction from formalin-fixed and paraffin embedded tissues. *Methods Mol Biol* 1998;86:23-6
18. Yin-Goen Q, Dale J, Yang WL, Phan J, Moffitt R, Petros JA, Datta MW, Amin MB, Wang MD, Young AN. Advances in molecular classification of renal neoplasms. *Histol Histopathol.* 2006 Mar;21(3):325-39
19. Martignoni G, Brunelli M, Gobbo S, Remo A, Ficarra V, Cossu-Rocca P, Pea M, Chilosi M, Menestrina F, Cheng L. Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007 Feb;29(1):41-9
20. Picken MM. The evolving concept of renal neoplasia: impact of emerging molecular and electron microscopic studies. *Ultrastruct Pathol.* 2005 May-Aug;29(3-4):277-82
21. Mancini V, Battaglia M, Ditunno P, Palazzo S, Lastilla G, Montironi R, Bettocchi C, Cavalcanti E, Ranieri E, Selvaggi FP. Current insights in renal cell cancer pathology. *Urol Onol.* 2008 May-Jun;26(3):225-38
22. Soung Sullivan P, Rao J, Cheng L, Cote RJ. Classical pathology versus molecular pathology in renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2007 Jan;8(1):5-11
23. Takahashi M, Teh BT, Kanayama HO. Elucidation of the molecular signatures of renal cell carcinoma by gene expression profiling. *J Med Invest.* 2006 Feb;53(1-2):9-19
24. Sebire NJ, Vujanic GM. Paediatric renal tumours: recent developments, new entities and pathological features. *Histopathology.* 2009 Apr;54(5):516-28
25. Leppert JT, Pantuck AJ. Significance of gene expression analysis of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Feb;6(2):293-9
26. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. *Urology.* 2005 Nov;66(5 Suppl):1-9
27. Meloni-Ehrig AM. Renal cancer: cytogenetic and molecular genetic aspects. *Am J Med Genet.* 2002 Oct 30;115(3):164-72
28. Weinstein MH, Dal Cin P. Genetics of epithelial tumors of the renal parenchyma in adults and renal cell carcinoma in children. *Anal Quant Cytol Histol.* 2001 Oct;23(5):362-72
29. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. *J Urol.* 1999 Oct;162(4):1246-58
30. Bui MH, Zisman A, Pantuck AJ, Han KR, Wieder J, Belldegrun AS. Prognostic factors and molecular markers for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001 Dec;1(4):565-75