

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Taner AKALIN

**PAPİLLER MORFOLOJİ GÖSTEREN BÖBREK
TÜMÖRLERİNİN AYIRICI TANISINDA
HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BULGULARIN DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül GEROĞLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Banu SARIK KUMBARACI

İZMİR
2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca insani değerleri ile de örnek edindiğim, patoloji bilimine dair deneyim ve bilgilerini cömertçe paylaştan, öncelikle Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Taner Akalın olmak üzere eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Başta insani ve akademik yönden olmak üzere pek çok alanda bana ışık tutan, daima hoşgörölü ve sabırlı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Banu Sarsık Kumbaracı'ya ve Prof. Dr. Sait Şen'e

İstatistiksel değerlendirmede ve yorumlamada yardımlarını esirgemeyen kıymetli arkadaşım Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Ceren Varer Akpınar'a ve kıymetli hocam Doç. Dr. Banu Yaman'a

Başta tez vakalarımın laboratuvar hazırlık aşamasında olmak üzere tüm uzmanlık eğitimim süresince yardım ve destek sağlayan arşiv, kesit, döküm, immünhistokimya laboratuvarı ve idari bölüm görevlilerimize,

Ekipçe zevkle çalıştığımız, tanışmaktan ve sıcak dostluklarını paylaşmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, kardeşlerim başta Simge Erbil, Güldidar Basmacı ve Hamed Jafarzadeh Andabil olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri her türlü destek, fedakârlık, sevgi ve ilgi ile yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan kıymetlilerim, sevgili annem, babam ve canım kardeşime,

Eğitim ve tez hazırlama sürecim boyunca, sevgi, sabır, hoşgörü ve desteğiyle daima yanıbaşımnda varlığını hissettiren kıymetli eşim Berk Geroğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Betül GEROĞLU

İzmir - 2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
GRAFİKLER DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.2.1. Obezite.....	4
2.2.2. Sigara Kullanımı.....	4
2.2.3. Hipertansiyon.....	5
2.2.4. Kazanılmış Kistik Böbrek Hastalığı.....	5
2.2.5. Mesleksel Maruziyet.....	5
2.2.6. Genetik.....	5
2.3. Böbreğin Benign Epitelyal Tümörleri.....	6
2.3.1. Papiller Adenoma.....	6
2.3.2. Renal Onkositoma.....	6
2.4. Böbrek Hücreli Karsinom Sınıflaması.....	6
2.4.1. Berrak Hücreli BHK.....	9
2.4.2. Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi.....	9
2.4.3. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom.....	10
2.4.4. Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili	

BHK.....	11
2.4.5. Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom.....	12
2.4.6. Toplayıcı duktus karsinomu.....	12
2.4.7. Renal medüller karsinom.....	12
2.4.8. MiT ailesi translokasyonu olan BHK.....	13
2.4.8.1. Xp11 Translokasyonu Olan Böbrek Hücreli Karsinom.....	14
2.4.8.2.t (6;11) Böbrek Hücreli Karsinom.....	14
2.4.9. Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile giden BHK.....	15
2.4.10. Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom.....	15
2.4.11. Tübülökistik BHK.....	16
2.4.12. Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK.....	16
2.4.13. Berrak hücreli (tübülo) papiller BHK.....	16
2.4.14. Sınıflandırılmayan BHK.....	17
2.5. Böbrek Hücreli Karsinom Evrelemesi.....	17
2.6. Prognostik Faktörler.....	19
2.6.1. Histolojik Alt tip.....	19
2.6.2. Derece.....	20
2.6.3. Tümör Nekrozu.....	20
2.6.4. Rabdoid ve Sarkomatoid Diferansiyasyon.....	20
2.7. Böbrek Hücreli Tümörlerin Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyasal Belirleyiciler.....	21
2.7.1. PAX2 ve PAX8.....	21
2.7.2. Karbonik anhidraz 9.....	21
2.7.3. Böbrek hücreli karsinom belirleyici (RCC).....	22
2.7.4. CD10.....	22

2.7.5.Vimentin.....	22
2.7.6.CD117 (c-Kit).....	22
2.7.7. Sitokeratin 7.....	23
2.7.8. Sitokeratin 19.....	23
2.7.9. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin.....	23
2.7.10. AMACR.....	23
2.7.11.P63.....	24
2.7.12.WT-1.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma Grubu.....	25
3.2. Etik Kurul Onayı.....	25
3.3. Klinikopatolojik Değerlendirme.....	25
3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	25
3.5 Patolojik Evre.....	25
3.6. Histolojik Özellikler.....	26
3.7 İmuunhistokimyasal Değerlendirme.....	26
4.BULGULAR.....	28
4.1. Klinik Bulgular.....	28
4.2. Histolojik Bulgular.....	30
4.2.1. Tümör Tipi ve Histolojik bulgular.....	30
4.2.2: İmmunhistokimyasal Bulgular.....	41
4.3: Klinikopatolojik Bulguların Korelasyonu.....	43
5. TARTIŞMA.....	47
5.1. Yaş ve Cinsiyet.....	47
5.2. Histolojik alt tip.....	47

5.2.1. Papiller adenom.....	47
5.2.2 Papiller morfolojili BHK alt tipleri.....	48
5.3. Histolojik bulgular.....	51
5.4. Derece.....	52
5.5. Senkron ve Metakron Tümör.....	53
5.6. İmmünohistokimya.....	54
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR.....	61
EKLER	
Ek 1. Etik kurul izin belgesi.....	80
Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	83
Ek 3. Olgu rapor formu.....	86
EK 4. Benzeşim raporu.....	87

KISALTMALAR LİSTESİ

BHK	: Böbrek hücreli karsinom
PBHK	: Papiller böbrek hücreli karsinom
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
FH	: Fumarat Hidrataz
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
SDH	: Süksinat dehidrogenaz
H&E	: Hematoksilen & Eozin
İHK	: İmmünohistokimya
CK7	: Sitokeratin 7
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VHL	: Von Hippel Lindau
CA-9	: Karbonik anhidraz 9
Pax-8	: Paired box gen 8
AMACR	: Alpha -methyl- coA- racemase
WT-1	: Wilm's tümör geni 1
AFIP	: ABD Silahlı Kuvvetleri Patoloji Enstitüsü
MİT	: Microphthalmia Transcription Factor
ALK	: Alkalen fosfataz
HİF-1	: Hipoksi uyarılabilir faktör 1

BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
RCC	: Böbrek hücreli karsinom
CK YMA	: Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin
EMA	: Epitelyal membran antijeni
TFE	: Transkripsiyon faktör
UICC	: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
ASPL	: Advanced Space Propulsion Laboratory (NASA)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	DSÖ 2016 Böbrek Hücreli Karsinomlar Sınıflaması.....	8
Tablo 2.	Renal Hücreli Karsinomların 8. TNM Sınıflaması.....	18
Tablo 3.	Renal Hücreli Karsinomlarda Evreleme.....	19
Tablo 4.	DSÖ/ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemi.....	21
Tablo 5.	İmmünhistokimyasal incelemede kullanılan antikorlar.....	27
Tablo 6.	Olguların Klinik ve Histopatolojik Bulguları.....	30
Tablo 7.	İHK belirleyicilerinin sonuçları.....	43
Tablo 8.	Belirgin papiller komponentli tümörlerin İHK belirleyicileri.....	55

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Papiller BHK.....	11
Resim 2.	Adenom.....	31
Resim 3.	Tip 1 papiller BHK.....	33
Resim 4.	Tip 2 papiller BHK.....	35
Resim 5.	Berrak papiller BHK.....	37
Resim 6.	XP11 translokasyon BHK.....	38
Resim 7.	t (6,11) translokasyon BHK.....	39
Resim 8.	Hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK.....	40
Resim 9.	Tip 2 PBHK morfolojik görünümü.....	42
Resim 10.	Nükleer derece.....	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.	Olgulardaki cinsiyet dağılımı.....	28
------------------	------------------------------------	----



ÖZET

Böbrek tüp epitel hücrelerinden köken alan böbrek hücreli karsinom (BHK) ürogenital sistem tümörleri arasında en ölümcül olanıdır. Tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını ve primer malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır.

Teknolojik gelişmeler ile moleküler çalışmalar büyük bir ivme kazanmış ve pek çok tümörde olduğu gibi böbrek tümörlerinde de yeni antitelerin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu konuda özellikle “tübülopapiller” paternli böbrek tümörlerinde çok fazla gelişmeler kaydedilmiştir. Vancouver’da, 2012 yılında düzenlenen ‘International Society of Urological Pathology’ (ISUP) toplantısı sonucunda önerilen yeni antiteler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2016 yılında yayınlamış olduğu böbrek tümörleri sınıflandırmasında yerini almıştır. Güncel sınıflandırmada “tübülopapiller” morfolojide olan “berrak hücreli papiller BHK, MİT ailesi translokasyonu olan BHK, süksinat dehidrojenaz eksikliği olan BHK, herediter leiomyomatozis ilişkili BHK ve tübülokistik karsinom” tanımlanmıştır. Patogenezi ortaya konan “tübülopapiller” paternli böbrek tümörlerinin tedaviye yanıt ve prognozları farklılık gösterdiği için, bu tümörlerin sınıflandırılması hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada; “tübülopapiller” morfolojiye sahip böbrek hücreli karsinomlarda klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal bulgular ile yeni tanımlanan antitelerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2012-2016 yılları arasında; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda incelenen, “papiller adenom”, “papiller tip böbrek hücreli karsinom (PBHK)” ve böbrek hücreli karsinom tanısı alıp, yorumda “tübülopapiller” morfolojiye atıf yapılan 91 olgunun materyali histopatolojik özellikleri açısından yeniden gözden geçirilmiş, klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Onyediyi olguda tanı değişikliği yapılmış olup, 3 olguya Tfe-3 translokasyon karsinomu, 2 olguya berrak hücreli PBHK, bir olguya papiller adenom ve bir olguya tip 2 PBHK tanısı verilmiştir. Kalan 10 olgu ise orijinal raporda tipik papiller BHK tanısı verilmiş, ancak yeniden değerlendirildiğinde daha ileri sınıflandırılmayan atipik PBHK grubu içine alınmıştır.

Onsekiz olgu (%19,8) adenom, 22 olgu (%24,2) Tip 1 PBHK, 27 olgu (%29,7) Tip 2 PBHK ve 24 olgu (%26,4) atipik PBHK olarak değerlendirildi. Atipik PBHK grubundaki 24 olgu morfolojik ve immünohistokimyasal (İHK) bulgulara göre; 8 olgu (%25) berrak hücreli papiller BHK, 4 olgu translokasyon karsinomu [üçü Tfe-3 (%12,5), biri Tfe-B (%3,1)] ve kalan 12 olgu (%50) ise sınıflandırılmayan atipik PBHK olarak gruplandırıldı.

Olguların yaş ortalaması 56,6'dır. Atipik PBHK'lar kadınlarda daha sık görülmüştür. İleri evre olan 11 olgunun 7'si (%63,6) ve derece IV olan 3 olgu (%100) atipik PBHK grubundadır. Tipik PBHK'lar içerisinde tip 1 papiller BHK'larda derece II, tip 2 papiller BHK'larda derece III daha sık bulunmuştur. Tüm grup içerisinde ise yüksek dereceli tümörler atipik PBHK'larda daha sık izlenmiştir ($p=0,35$). Psödokapsül tipik PBHK'ların %80'inde görülürken, atipik PBHK'ların ise %80'i kapsülsüzdür. Berrak hücre diferansiyasyonu atipik PBHK'larda (%62) daha sıktır. Bu grubu berrak PBHK ve translokasyon karsinomu olguları oluşturmaktadır. Histiosit infiltrasyonu tip 2 BHK'larda, psammom tipi kalsifikasyon tip 1 papiller BHK'larda daha fazladır ($p>0,05$). Nekroz ve kolesterol yarıkları tip 2 papiller BHK'larında daha fazladır ($p>0,05$). Olguların 38'inde (%52) pür papiller patern mevcuttur. Solid-papiller patern tipik PBHK olgularında ve tübüler patern de atipik PBHK olgularında daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,43$).

Papiller BHK olgularında; CK7 %84,6'sında, AMACR %94,3'ünde pozitiflik gösterirken, Ca9 %65,4'ünde negatif olarak saptandı. Olguların sekizi (%33,3) berrak PBHK morfolojisinde olup, tümünde CA9 ve CK7 ile pozitif iken, CD10 ile %57'sinde ve AMACR ile %33'ünde pozitiflik saptandı. Olguların üçü TFE3 pozitifliği ile Xp11 translokasyon karsinomu, biri de HMB45 ve Melan A pozitifliği ile t (6,11) translokasyon karsinomu tanısı almıştır.

Tip 1 ve tip 2 PBHK'larda; gerek morfolojik ve gerekse İHK bulgular ile ayırıcı tanısının yapılabileceği, ancak atipik PBHK tanılı tümörlerinin rutin laboratuvar şartları altında ayırıcı tanısının yapılmasının mümkün olmadığı görülmüş ve bu tümörler için İHK'sal ya da moleküler yöntemler uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Böbrek hücreli karsinom, tübülopapiller, fumarat hidrataz, süksinat dehidrogenaz, TFE3, Tfe-b.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is the most aggressive group in urogenital system tumours. RCC comprises 90% of renal tumours and 2-3% of carcinomas. RCC originates from renal tubule epithelial cells. With technological advances, molecular studies have gained momentum and have led to the identification of new entities in renal tumors as well as in many tumors. In this regard, especially in renal tumors with tubulopapillary architecture, there has been much progress. The new entities proposed by the International Society of Urological Pathology (ISUP) meeting in Vancouver in 2012 were included in the World Health Organization (WHO) classification of kidney tumors published in 2016. In the current classification, clear cell papillary RCC with tubulopapillary morphology, RCC with MIT family translocation, RCC with succinate dehydrogenase deficiency, RCC with hereditary leiomyomatosis, and tubulocystic carcinoma have been identified. Since renal tumors with tubulopapillary architecture are different in treatment response and prognosis, classification of these tumors is important in order to apply targeted treatment options.

The aim of this study is to investigate the relationship between clinical, histopathological, immunohistochemical findings and newly defined entities in renal cell carcinomas with tubulopapillary morphology.

91 patients who were diagnosed as papillary adenoma, papillary renal cell carcinoma (PRCC) and renal cell carcinoma with tubulopapillary architecture that mentioned in the pathology report between 2012 and 2016 were reviewed in terms of histopathological features. evaluated with clinical findings.

Seventeen cases were diagnosed with TFE-3 translocation carcinoma, 2 cases with clear cell PRCC, one case with papillary adenoma and one case with type 2 PRCC. The remaining 10 cases were diagnosed as typical papillary RCC in the original report, but were reassessed into the atypical PRCC group that could not be further classified.

Eighteen cases (19.8%) were diagnosed as adenoma, 22 cases (24.2%) were type 1 PRCC, 27 cases (29.7%) were type 2 PRCC and 24 cases (26.4%) were atypical. According to morphological and immunohistochemical (IHC) findings, 24 cases in the atypical PRCC group were; 8 cases (25%) had clear cell papillary RCC, 4 cases had translocation carcinoma

[three of them were TFE-3 (12.5%), one of them was TFE-B (3.1%)] and the remaining 12 cases (50%) were unclassified atypical PRCC.

The mean age of the cases was 56.6 years. Atypical RCCs were more common in women. Seven (63.6%) of 11 advanced stage cases and 3 (100%) grade IV patients were in the atypical PBC group. Grade II was more common in type 1 papillary RCC and grade III was more common in type 2 papillary RCC.

In the whole group, high-grade tumors were observed more frequently in atypical PRCCs ($p = 0.35$). Pseudocapsule is seen in 80% of typical PRCCs, while 80% of atypical PRCCs are unencapsulated. Clear cell differentiation is more common in atypical PRCCs (62%). This group consists of clear PRCC and translocation carcinoma cases. Histiocyte infiltration was more common in type 2 PRCCs and psammoma type calcification type 1 papillary RCCs ($p > 0.05$). Necrosis and cholesterol cleavages were higher in type 2 papillary RCC ($p > 0.05$). 38 (52%) of the cases had pure papillary pattern. Although solid-papillary pattern was more common in typical PRCC cases and tubular pattern in atypical PRCC cases, it was not statistically significant ($p = 0.43$).

In papillary RCC cases; CK7 was positive in 84.6%, AMACR was positive in 94.3% and Ca9 was negative in 65.4%. Eight of the cases (33.3%) had clear PRCC morphology, positive for CA9 and CK7 in all, 57% for CD10 and 33% for AMACR. Three of the patients were diagnosed with Xp11 translocation carcinoma with TFE3 positivity and one with HMB45 and Melan A positivity with t (6,11) translocation carcinoma.

In type 1 and type 2 PRCC's; It was concluded that differential diagnosis can be made by morphological and IHC findings, but it is not possible to make differential diagnosis of atypical PRCC tumors under routine laboratory conditions and it is concluded that IHC's or molecular methods should be applied for these tumors.

Key words: Renal cell carcinoma, tubulopapillary, fumarate hydratase, succinate dehydrogenase, TFE3, Tfe-b.

İlk böbrek tümörü tanısı yaklaşık 200 yıl önce raporlanmıştır. Günümüz kadar geçen süre içerisinde bir çok spesifik alt tip tanımlanmıştır (1). Görülme sıklığı bakımından tüm dünyada 13. sırada, Avrupa'da ise 10. sırada görülen böbrek kanserleri dünya üzerindeki kanserlerin %2,4'ünü meydana getirmektedir. Böbrek maligniteleri üriner sistem neoplazileri içinde prostat ve mesane karsinomlarından sonra en sık görülen kanser grubudur. Her sene 338 bin kişiye böbrek kanseri teşhisi konulmaktadır. Bu kanserin sebep olduğu yılda 144 bin ölüm meydana gelmektedir (2). Böbrek tüp epitelinden köken böbrek hücreli karsinomlar (BHK) böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır.

Böbrek karsinomlarının etiyolojisinde; sigara, kistik böbrek hastalıkları, trikloretilen maruziyeti, obezite bulunmaktadır. Genetik geçiş ise %2-4 gibi düşük bir oranda mevcuttur. Böbrek hücreli karsinom vakalarının %25-30'unda tanı sırasında metastaza rastlanır. Tedavi amacıyla nefrektomi yapılan olguların %20'sinde ileri dönemlerde de metastaz gelişebildiği bildirilmiştir (3).

Böbrek hücreli karsinomların Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması 2016 yılında, ISUP Vancouver sınıflaması da temel alınarak; sitoplazmik özellikleri ve immünohistokimyasal belirteçlerle boyanmalarına göre berrak hücreli BHK, kromofob BHK, müsinöz tübüler ve içsi hücreli BHK, yapısal ve morfolojik açıdan değerlendirildiğinde papiller BHK, tübülökistik BHK, berrak hücreli papiller BHK; tümörün yerleşim yeri ve anatomisine göre toplayıcı duktus karsinomu ve renal meduller karsinomlar; bilinen bir renal hastalık ilişkisine göre kazanılmış kistik hastalık ilişkili BHK olarak ayrılmıştır. Ayrıca Microphthalmia Transkripsiyon faktör (MIT) ailesi translokasyon karsinomları ve süksinat dehidrogenaz (SDH) eksikliği izlenen böbrek karsinomları gibi moleküler değişiklikler baz alınarak, herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK gibi familial predispozisyon sendromları ile ilişkisine göre de sınıflandırma yapılmıştır. Bu alt tiplerin dışında düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi ve sınıflandırılmayan altipleri de mevcuttur. En sık izlenen BHK tipleri berrak hücreli, papiller ve kromofob alt tiplerdir (4).

Papiller BHK'lar, BHK içerisinde berrak hücreli BHK'dan sonra 2. sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Papiller BHK tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %18'ini

oluşturmaktadır (4,5). Papiller BHK'lar; morfolojik özelliklerine göre tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmıştır (6). Tip 2 papiller BHK'ların prognozunun, tip 1 papiller BHK'lara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (7,8).

Histolojik ve prognostik kriterler olarak değerlendirilen; tümörün nükleer derecesi, rabdoid/sarkomatoid özellikleri, lenfovasküler invazyon varlığı, nekroz ve perirenal yağ dokusu invazyonunun varlığıdır (9). Nükleer derece belirlemede, daha çok berrak hücreli ve papiller tip için; 2016 yılında modifiye edilen DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Nükleer derece tek başına önemli bir prognostik kriter olarak kabul edilmiş ve her güncellemede önemi daha da vurgulanmıştır (7). Güncel BHK evrelemesi, 8. TNM sistemine göre yapılmaktadır. Bu evrelemede tümör boyutu, damar (venöz) invazyon varlığı, adrenal gland tutulumu, Gerota fasyası tutulumu, böbrek kapsülünün invazyonu , lenf nodu metastazı ve uzak organ metastaz değerlendirilir (10).

Organa sınırlı olan BHK'ların tedavisi cerrahi eksizyon iken, metastaz varlığı söz konusu ise sistemik tedaviye de (kemoterapi, radyoterapi) başvurulmaktadır (11).

Moleküler çalışmalardaki artan hız ve çok sayıdaki tümörün moleküler çeşitliliğinin ortaya konabilmiş olmasına rağmen, sınıflandırılmayan özellikle papiller morfolojiye sahip tümörler günümüzde halen açıklanmayı bekleyen tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

2012 yılında Vancouver'da düzenlenen 'International Society of Urological Pathology (ISUP)' toplantı kararları ile, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün böbrek tümörleri sınıflandırması yeniden oluşturulmuştur. Mevcut son sınıflandırmada yeni böbrek hücreli karsinom alt tipleri yerini almıştır. Yeni tanımlanan tümör tipleri ile; hasta yönetimi açısından farklılıklar ortaya koyan yayınlar çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda tübülopapiller arşitektüre sahip tüm böbrek hücreli karsinomların histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri yeniden değerlendirilmiştir.

2.1. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde böbrek kanseri, erkeklerde 9. sırada (213.924 vaka), kadınlarda 14. sıradadır (123.936 vaka). Böbrek maligniteleri tüm kanserlerin %2,4'ünü meydana getirmektedir. En yüksek böbrek kanser insidansı oranları (338.000 yeni vaka, dünya toplamının%2,4'ü) Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda ve Avrupa gibi batı dünya ülkelerinde olduğu tahmin edilmektedir. Tümör görülme oranları, erkeklerde 100.000'de 10'dan ve kadınlarda 100.000'de 5'ten fazladır. Japonya, Çin, Afrika ve Hindistan gibi doğu dünya ülkelerinde böbrek kanseri görülme ortalamasının batıya göre oldukça düşük oranlarda olduğu dikkati çekmektedir. Dağılımın genetik faktörler, çevresel ve iklimsel risk faktörleri ve yaşam tarzı gibi koşullar yanısıra sağlık ve teknolojik alanlardaki gelişmişlik düzeyi ve tanılal görüntüleme yöntemlerinin düzeyi arasındaki farklardan kaynaklandığı öne sürülmektedir.

2016 yılında böbrek kanseri kaynaklı ölümler kanserden kaynaklı ölümler arasında 16. sıradadır (144 bin, %1,7'si). Bu ölümlerin 75 bini (%52) gelişmişlik düzeyi daha yüksek bölgelerde (batı dünya ülkeleri) görülmüş olmasına rağmen kanser kaynaklı ölüm oranları bu bölgelerde daha düşük seviyelerdedir.

Ülkemizde de erkeklerde görülme sıklığı sıralamasında 7. iken kadınlarda 12.'dir.

Türkiye'de 2016 yılı verilerine göre yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkeklerde 100.000'de 6,8 kadınlarda 100.000'de 3,2 olarak bildirilmiştir (2,12).

Türkiye istatistik kurumunun (TÜİK) değerlerine göre 2016 yılı verilerinde; "Böbreğin kötü huylu tümörleri" başlığında 1093 kişi (747 erkek, 346 kadın) hayatını kaybetmiştir (13).

Böbrek hücreli karsinom, primer böbrek kaynaklı tümörlerinin %90'ını oluşturur. Hastalarının %25-30'unda tanı anında metastaz varlığı görülürken bu tanı yüzünden parsiyel ya da radikal nefrektomi yapılan ve tümörü tamamen çıkarılan hastaların %20'sinde ileri dönemlerde metastaz geliştiği görülmüştür. Böbrek hücreli karsinomlar erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülürken, bu oranın sigara içiciliği ve mesleki maruziyet farklılıklarından ileri geldiği düşünülmektedir (14). BHK tüm popülasyon içinde altıncı ve

yedinci dekatlar en yüksek görülme oranına sahipken yaşla birlikte görülme sıklığında artış söz konusudur (15).

2.2. Etiyoloji ve

Patogenezi 2.2.1. Obezite

Her iki cinste de fazla kilolu olmak, özellikle de obezite böbrek kanseri için risk faktörüdür (3). Aşırı kilo ve obezitenin sebep olduğu düşünülen malign böbrek neoplazi vakalarının oranının Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık %40 olduğu tahmin edilmektedir (16,17). Obezite ile renal karsinogenez patogenezi arasındaki mekanizma çok net değildir. Steroid hormonlar; endokrin reseptör-mediatörleri etkisiyle doğrudan renal hücrelerin proliferasyonuna sebep olabilir. Ayrıca vücuttaki yağ oran artışı sonucunda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yanısıra östrojen seviyesindeki artış, bunun da hipertansiyon ve diyabet riski artışına sebep olması veya renal plazma akımının yükselmesi ve glomerüler filtrasyon hızının sorumlu olabileceği varsayılmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupada yapılan bazı çalışmalarda diyetdeki kırmızı et, işlenmiş et, kümes hayvanları ya da deniz ürünleri diyetiyle böbrek hücreli karsinom riski açısından ilişki bulunamamıştır (18,19).

2.2.2. Sigara Kullanımı

Analizler sigara içmenin, içmemiş kişilerle kıyaslandığında böbrek kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Günlük alınan doz miktarının artışı ile doğru orantılı olarak bu oran artmaktadır. Sigara bırakıldıktan sonraki 5 yıllık süreçte bu risk azalır. Kayıtlar böbrek hücreli karsinom ve renal pelvisin ürotelyal karsinomları arasındaki oran üstünlüğünü, zaman zaman bir diğeri tarafında verse de sigara her ikisi için önemli bir risk faktörüdür (20).

Sigaradaki nükleik asit hasarına sebep olan, polisiklik aromatik hidrokarbon, N-nitroz bileşen ve aromatik aminler genetik yatkınlık ile birlikte karsinom patogenezinde çok büyük bir role sahiptir. Oluşan serbest oksijen radikalleri özellikle obezite ve hipertansiyonu olan bir bireyde; IGF-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri ve lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Sigara içen bireylerde agresif BHK alt tiplerinin görülmesi ve nefrektomi sırasında sigara içen hastaların düşük sağ kalım oranları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (21).

2.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon öyküsü ve tedavisinde kullanılan ilaçlar yapılan çalışmalarda böbrek kansinom riski ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve diastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg olmasıdır. Hipertansiyon öyküsünün böbrek kanseri gelişiminde %67 oranında risk artışına neden olduğu ve sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın %10, diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın %22 böbrek kanseri risk artışına neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22).

2.2.4. Kazanılmış Kistik Böbrek Hastalığı

Böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda böbrek kanseri insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Böbrek yetmezliğine sekonder gelişen böbrek hücreli karsinomlar DSÖ 2016 sınıflamasında ayrı bir başlık olarak ele alınmış kendine özgü karakteristik özellikleri vurgulanmıştır (23).

2.2.5. Mesleksel Maruziyet

Trikloroetilen maruziyetinin böbrek hücreli karsinomların berrak hücreli alt tipinin görülme sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. Kanserojen maddenin bu etkiyi Von Hippel Lindau (VHL) geni mutasyonuna yol açıp, tümör supresör etkisini bozarak yaptığı düşünülmektedir (24).

2.2.6. Genetik

Böbrek hücreli karsinomların büyük çoğunluğu sporadik olmasına rağmen, tümörlerin %2-4'ünde genetik geçişten bahsedilmektedir. Von Hippel Lindau hastalığı, Birt Hugg-Dube Sendromu, herediter leiomyomatöz ile ilişkili böbrek kanserleri, herediter papiller böbrek kanseri genetik ile ilişkili tümör grupları olarak sınıflanabilir (23).

2.3. Böbreğin Benign Epitelyal

Tümörleri 2.3.1.Papiller Adenoma

Genellikle insidental tanı konur. Diyalize giren hastalarda, kazanılmış kistik hastalığı olanlarda ve kronik pyelonefrit geçiren hastalarda görülme oranı yüksektir. Makroskopik olarak kortekste yerleşmiş, boyutu ≤ 15 mm olan, yumuşak kıvamlı, iyi sınırlı, sarı gri renkli lezyonlardır. Genellikle kapsülsüzdürler. Oval-yuvarlak görünümde, düşük dereceli nükleuslu (nükleer derece 1-2 gibi) hücreler ile döşelidir. Tubüler, papiller ve tübülopapiller yapılar izlenebilir. Mitoz nadir görülmekle birlikte psammomatöz kalsifikasyon ve köpüksü histiositler izlenebilir. Berrak hücre değişikliği görülmez. İmmünohistokimyasal olarak, sitokeratin 7 (CK 7) ve AMACR belirleyicileri pozitif, WT1 belirleyicisi negatiftir (25).

2.3.2. Renal Onkositoma

Böbrek tümörlerinin %5-10'unu oluştururlar. Genellikle asemptomatiktir. Görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanırlar. Makroskopik olarak iyi sınırlı, kortekste yerleşen, krem-kahverenkli solid lezyonlardır. Vakaların birçoğunda lezyon merkezinde yerleşimli düzensiz skar alanları izlenir (3, 4). Mikroskopik olarak ince granüler, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu hücreler vardır. Nükleolleri çok belirgin değildir. Mitoz görülmez. Skara komşu hücrelerde sitoplazmik berraklaşma izlenebilir. CK 7 yama tarzında pozitifdir. Birt-Hogg-Dube sendromunda onkositom ve kromofob böbrek hücreli karsinom birlikteliği bildirilmiştir (26,27).

2.4. Böbrek Hücreli Karsinom Sınıflaması

Herhangi bir organ veya sistem için tümör sınıflaması yapılırken, tümörün morfolojisi, klinik davranışı, moleküler ve genetik yapısı dikkate alınır. Primer böbrek malignitelerinin %90'ını böbrek hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. BHK ilk olarak böbrekteki adrenal kalıntılardan köken aldığı düşünülerek hipernefroma olarak isimlendirilmiştir. Böbrek hücreli karsinomların yapılan çalışmalarda histolojik, moleküler ve sitogenetik açıdan farklı alt tiplerden oluşan büyük bir tümör grubu olduğu anlaşılmıştır (28). Amerika Birleşik Devletleri Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP) tarafından 1975'te bu karsinomlar berrak hücreli karsinom ve granüler hücreli karsinom olarak iki alt başlığa

ayrılmıştır. Sonrasında çok sayıda olguyla yapılan çalışmalarda BHK'ların farklı histomorfolojik görünümeler yanı sıra, prognostik olarak da farklılıklarının olduğu ve genetik mekanizmalarındaki farklılıkların tedavi yaklaşımlarını değıştirebileceği gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü böbrek tümörleri sınıflaması, yeni antitelerin eklenmesiyle genişlemiş ve DSÖ 2004 sınıflamasına kadar büyük bir yol katetmiştir. 2004 sınıflamasında BHK alt tipleri; berrak hücreli BHK, papiller BHK, Bellini'nin toplayıcı duktuslarının karsinomu, multiloküler berrak hücreli BHK, kromofob BHK, Xp11 translokasyon karsinomu, renal medüller karsinom, nöroblastom ilişkili karsinom, müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan BHK olarak belirtilmiştir (29).

ISUP Vancouver Erişkin Böbrek Tümörleri Sınıflaması 2013 yılında yayımlanmış ve 2004 DSÖ sınıflamasına beş yeni alt başlık eklenmesi önerilmiştir. Bunlar; MİT ailesi translokasyonu olan BHK, tübülökistik BHK, SDH eksikliği ile giden BHK, hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK, edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK ve berrak hücreli papiller BHK'dır. Bir önceki sınıflamada da yer alan ve düşük malignite potansiyelli olarak kabul edildiği için isimlendirmesi düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi olarak ismi değışen alt tip multiloküler berrak hücreli BHK'dır. Bunlar yanı sıra eski sınıflamada altgrup olan nöroblastom ilişkili karsinom, sınıflamadan çıkarılmıştır. Çok nadir görülen, spesifik morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalarla ayırımına gidilen diğer varyantlar ise anjiyoleiomyomatöz stroma içeren böbrek karsinomu, tiroid benzeri foliküler BHK ve ALK yeniden düzenlenmesi ile ilişkili BHK olarak belirtilmiştir (7).

DSÖ sınıflaması 2016 yılında, ISUP Vancouver sınıflamasına göre güncellenmiştir (tablo1) (23).

Bu güncellemeyle alt tipler; sitoplazmik görünümleri ve boyanma paternlerine göre; berrak hücreli, kromofob, müsinöz tübüler ve içsi hücreli, yapısal ve morfolojik özelliklerine göre; papiller, tübülökistik, berrak hücreli papiller, tümörün anatomik yerleşimine göre; toplayıcı duktus karsinomu ve renal medüller karsinomlar, bilinen bir renal hastalık ilişkisine göre; kazanılmış kistik hastalık ilişkili BHK olarak ayrılmıştır. Ayrıca MİT ailesi translokasyon karsinomları ve SDH-eksikliği izlenen böbrek karsinomları gibi moleküler değışiklikler baz alınarak, hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK gibi famiyal predispozisyon sendromları ile ilişkisine göre de sınıflandırma yapılmıştır. Bu alt tipler yanı sıra düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi ve

sınıflandırılmayan altipleri de mevcuttur. En sık izlenen BHK tipleri berrak hücreli, papiller ve kromofob alt tiplerdir (23).

Tablo 1: DSÖ 2016 Böbrek Hücreli Karsinomlar Sınıflaması (4)

Böbrek Hücreli Tümörler
• Berrak hücreli BHK • Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi • Papiller BHK • Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK • Kromofob BHK • Toplayıcı duktus karsinomu • Renal medüller karsinom • MiT ailesi translokasyonu olan BHK • Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile giden BHK • Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom • Tübülökistik BHK • Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK • Berrak hücreli-papiller BHK • BHK, sınıflandırılmayan • Papiller adenom • Onkositom

2.4.1. Berrak Hücreli BHK

BHK'ların en sık görülen alt tipidir. BHK'ların %65-70'i gibi büyük bir kısmını oluşturur. Proksimal tübül epitelinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Berrak veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Morfolojik olarak heterojen bir gruptur (23). 3. kromozomun kısa kolundaki genetik materyalin kaybı ve von HippelLindau (VHL) geninde berrak hücreli BHK'da delesyon, mutasyon veya hipermetilasyon sonucu inaktive olduğu saptanmıştır (30). Ayrıca HIF1- α (hipoksi uyarılabilir faktör-1 alfa) artışı da izlenebilir (31).

Yaklaşık %60'ı ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) ile insidental olarak saptanır. Semptomatik hastalarda hematüri ve yan ağrısı yanısıra ileri dönemde kilo kaybı ve ateş görülebilir. Genelde soliter olup, kortikal yerleşime sahiptir. Düzgün sınırlı tümörler olup sıklıkla psödokapsüllüdür. Boyutları değişken olmakla birlikte görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile küçük çapta tümörlere de rastlanmaktadır (4). %0,5 oranda çift taraflı görülür. Multifokal, bilateral ve erken yaşlarda görülmesi genellikle ailevi olup Von Hippel Lindau Sendromu ile ilişkilidir. Makroskopik olarak; korteksten protrüde olan, yuvarlak lezyonlardır. Hücrelerdeki zengin lipid içeriği tümöre altın sarısı rengini verir. Mikroskopide; tümör hücreleri lipid ve glikojen nedeniyle berrak görünüme sahiptir. Bu hücreler küboidal görünümlüdür ve genellikle yanında küçük ince duvarlı kan damarları ile desteklenmiştir (23). PAX8, Sitokeratin AE1/AE3, epitelyal membran antijeni (EMA), Karbonik anhidraz-9 (CA9), proksimal tübül belirteci olan CD10, Vimentin, RCC belirteci pozitif olarak izlenen immünohistokimyasal belirleyicilerdir. CK-7 ekspresyonu çok nadir görülür (5).

2.4.2. Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi

Böbrek neoplazilerin %1'inden azını oluşturur. Genellikle tek taraflı, soliter lezyonlardır (4). Ekspansil büyüme göstermeyen, septalarla ayrılmış, çok sayıda kist içeren, tek tek ya da grup şeklinde berrak hücrelere sahiptir (23). Metastaz ve rekürrens bildirilmemiş olmakla birlikte, vakaların birçoğu insidental olarak saptanmıştır. Prognozu diğer BHK'lara göre oldukça iyidir (32). Tanı alan vakaların %74'ünde 3p delesyonu, %25'inde VHL mutasyonu görüldüğü için genetik olarak berrak hücreli karsinom ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (33).

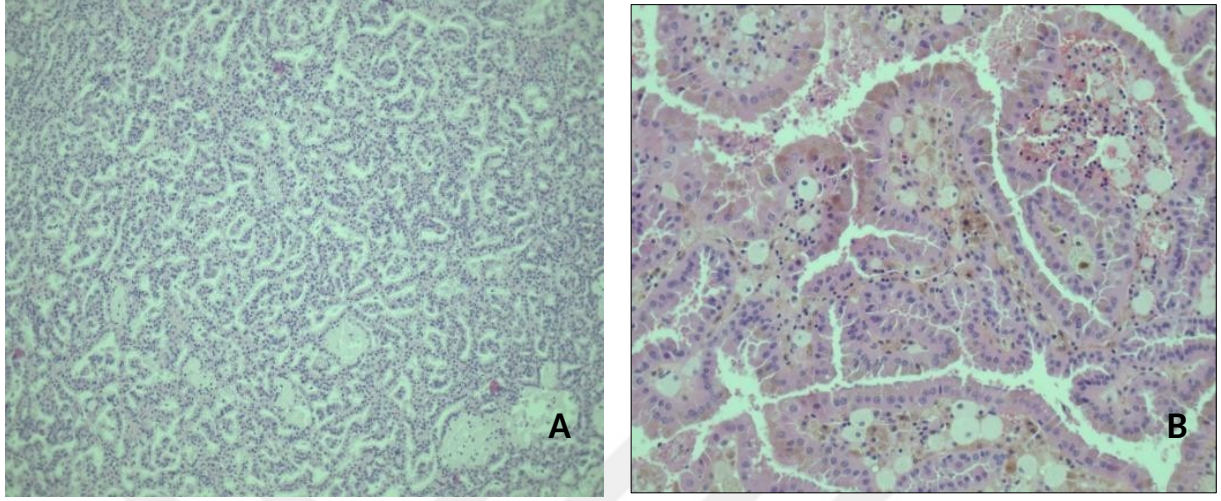
2.4.3. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

BHK alt tipleri arasında %18,5'lik oranla ikinci en sık görülen alt tiptir (34). Berrak hücreli karsinoma benzer yaş ve cinsiyet dağılımı izlenir. Sıklıkla tek taraflı olmakla birlikte diğer böbrek tümörleri ile karşılaştırıldığında papiller BHK daha çok bilateral ve birden çok olma eğilimindedir (30).

Korteks yerleşimli tümörlerdir. Berak hücreli BHK gibi görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanabildiği gibi hematüri, flank ağrı ve abdominal kitle ile de semptom verebilir (4). İskemik nekroz ve spontan hemoraji sonucu tanı alan vakalar da mevcuttur (35). Genellikle iyi sınırlı, fibröz yapıda bir psödokapsülle çevrili tümörlerdir. Lipit yüklü makrofajların eşlik etmesi ve intratümöral hemoraji oranına göre kesit yüzünün rengi kırmızı-kahverengiden gri-sarıya kadar değişiklik gösterebilir. Nekroz, kistik dejenerasyon ve mikrokalsifikasyon olabilir. Kolay parçalanabilir niteliktedir (4).

Mikroskopik olarak, fibrovasküler korlara sahip papiller ve tübüler yapılardan oluşur. Tümörün stromasında köpüksü makrofajlar ve psammom tipi kalsifikasyon görülebilir. Nekroz ve kanama alanları olan vakalarda tanı zorlaşabilir. %5 oranında sarkomatoid diferansiasyona da rastlanabilir (4). İki morfolojik tip tanımlanmıştır. Tip 1 papiller BHK'lar vakaların 2/3'ünü oluşturur. Tip 1 papiller BHK'da papiller yapılar çevresinde tek sıralı, küçük, dar, soluk sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu ve belirsiz nükleollü hücreler görülürken (Resim 1A), tip 2 papiller BHK'larda eozinofilik sitoplazmalı, psödostratifikasyon gösteren yüksek nükleer dereceye sahip hücrelerden oluşur (Resim 1B). Nükleuslar büyük ve belirgin nükleollüdür. Prognoz tip 1'e göre daha kötüdür. Ayrıca tip 2 papiller BHK'lar sağkalımları yönünden farklılık gösterdiği için moleküler olarak üç ayrı alt tipe daha ayrılmıştır. Deneyimler arttıkça ve moleküler çalışmalarla, tip 2 grubunun tek bir tanımda olmadığından bahseden çalışmalar mevcuttur. Onkositik PBHK olarak adlandırılan grup; geniş, ince granüler alanlara sahip, uniform görünümde, eozinofilik sitoplazma ve onkositom benzeri nükleuslara sahip (genellikle düşük nükleer dereceli) özelliktedir. Onkositik PBHK'ların çekirdekleri genelde tek sıralı ve lineer tabakalıdır. Bu morfolojideki tümörler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Papiller BHK'larda nekroz ve hemoraji sıklıkla izlenmekle birlikte hemosiderin granüllerine de sıklıkla tümör içinde rastlanabilir. Yedinci kromozomun trizomi ve tetrazomileri, 17. Kromozomun trizomisi ve Y kromozom kaybı papiller BHK ile ilişkili moleküler değişikliklerdir (36). Papiller BHK'lar diğer alt tiplere göre daha iyi prognozludur (7). RCC, CD10, YMA, Sitokeratin AE1/AE3, EMA, Vimentin immünohistokimyasal

belirteçleri ile pozitif boyanma gösterir. Tip 1 BHK’de daha sık olmakla birlikte CK7 ekspresyonu da görülebilir (5).



Resim 1. A. Tip 1 papiller BHK (H&E; 10x) **B.** Tip 2 papiller BHK (H&E; 20x)

2.4.4. **Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili BHK**

1973 yılında tanımlanan otozomal dominant kalıtım gösteren, kutanöz ve uterus leiomyomlar, adrenal nodüler hiperplazi ile böbrek tümörünün birlikte görüldüğü bir sendromdur. 1q42.3-q43’te fumarat hidrataz geninde germline mutasyonlar vardır. Ortalama 30 yaş civarında görülür. Genellikle tek ve karakteristik olarak papiller veya tübülopapiller morfolojide olup tip 2 papiller tümör özelliklerine sahiptir. Nadiren solid, kribriform, kistik özellikler ve infiltratif büyüme paterni de gösterebilir (37). Tümör hücre sitoplazmaları belirgin eozinofilik görünümündedir, nükleuslarda yalancı stratifikasyon görülebilir. Perinükleolar berraklaşma ve nükleuslarda inklüzyon benzeri nükleoller izlenir. Bu nükleer özellikler hastalardaki leiomyomlarda da bulunabilir (38). İmmünohistokimyasal olarak papiller tümörler gibi CD10 belirteci ile pozitif boyanma izlenirken, RCC ve CK7 ile ekspresyon göstermez. AMACR fokal boyanma gösterebilir. Tanısal olarak 2SC immün boyanması (fumarat birikimini gösterir) tanımlanmıştır (39). Kötü prognozlu tümörlerdir. Leiomyom olmayan vakalarda mutasyon bakılması gerekir. Aile hikayesi olan bireylerde 10 yaştan itibaren tarama önerilmektedir (7,39).

2.4.5. Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom

Böbrek hücreli karsinomların %5-7'sini oluşturur. Berrak hücreli BHK ve papiller BHK' ya göre daha düşük dereceli, fakat daha agresif klinik özellikler taşıyan bir tümördür. Toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken alır. Altıncı dekatta görülür.

Makroskopik olarak iyi sınırlı, kapsülsüz ortalama 7 cm boyutunda olup, kesit yüzü içerdiği eozinofilik hücre oranına bağlı olarak krem-kahverengi renkte olabilir. Küçük kanama, nekroz ve skar alanları görülebilir. Hyalinize vasküler septalarla ayrılmış, belirgin hücre membranları olan, soluk eozinofilik sitoplazmalı, perinükleer halo'ya sahip buruşuk nükleuslu hücrelerden oluşur. Eozinofilik alanlardaki hücreler onkosit özellikte olup ayırım konusunda dikkatli olunmalıdır (4,40). Otozomal dominant kalıtılan ve follikülün geninde mutasyonun sebep olduğu Birt-Hogg-Dube sendromunda görülebilir (41).

2.4.6. Toplayıcı duktus karsinomu

Böbrek hücreli karsinomların %1-2'sini oluşturan nadir görülen bir tümördür. 13-85 yaş aralığında geniş bir yaş aralığında görülür. 2/3'ü yan ağrısı, hematüri ve kilo kaybı şikayetiyle başvurur. Hastaların %80'inde lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı (akciğer, karaciğer, kemik, adrenal bez) görülür. Makroskopik olarak medullada yerleşen gri-beyaz renkte, düzensiz sınırlı tümörlerdir. Renal sinüs ve korteks invazyonu sık görülür. Üreter çevresinde lenf nodu metastazı görülebilir (4,42). Baskın tübüler morfolojide fibrotik ya da desmoplastik stroma içerisinde duktuslar ve papiller yapılar izlenir. Hücre sınırları belirsizdir, eozinofilik bazofilik ya da berrak sitoplazmalı, yüksek dereceli nükleuslu ve belirgin nükleollüdür. CK7, PAX-8, YMA, Vimentin, CD15 ve EMA belirteçleri ile pozitif boyanır. Kötü prognozlu, agresif klinik gidişlidir. Tanı sırasında yüksek metastaz oranı izlenir (4,43).

2.4.7. Renal medüller karsinom

Böbrek medullasında yerleşen, hemen daima orak hücreli anemi ile birlikte çocuk ve genç erişkin yaş grubunda görülen bir tümördür. Medüller karsinom toplayıcı duktus ve komşuluğundaki papiller epitelden kaynaklanır. Mikroskopik olarak toplayıcı duktus karsinomuna benzer yüksek gradeli adenokarsinom morfolojisi izlenen agresif bir alt tip

olarak tanımlanır. Medullada yerleşmiş sınırları belirsiz, nekroz ve kanama alanları gösterebilen, gri-beyaz renkli infiltratif görünümlü tümörlerdir(4,40). Retiküler morfolojide solid hücre adaları, trabeküler, tübüler ve adenoid kistik bez paternleri izlenebilir. Büyük, soluk nükleuslu ve belirgin nükleoller görülür. Orak hücreli anemi nedeniyle oluşan iskemik değişiklikler görülebilir. Medüller epitelde iskemiye bağlı kronik rejeneratif proliferasyonu sonucu HIF, p53 ve VEGF yolakları ile tümöral gelişimin gerçekleştiği düşünülmektedir (44). İmmünohistokimyasal olarak EMA ve CEA belirteçleri ile boyanabilir (40).

2.4.8. MiT ailesi translokasyonu olan BHK

Microphthalmia Transkripsiyon faktör (MiT) alt ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3 ve TFEB'nin diğer genlerle füzyonları sonucu meydana gelen tümör grubudur. Transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF gen gruplarından oluşur. Bunlar dokuya spesifik hücre farklılaşmasında rol alırlar. TFE3 ve TFEB'nin diğer genlerle füzyonları sonucu ortaya çıkan tümör 'MiT ailesi translokasyonu olan BHK' olarak adlandırılır. TFE3 ve TFEB özellikle melanosit ve osteoklastların farklılaşmasında rol alır. Bu dört gen grubundan MiTF, herediter BHK ile ilişkidir. TFE3 ve TFEB'nin diğer genlerle oluşturduğu füzyonlarla ortaya çıkan tümörler translokasyon BHK olarak adlandırılır. TFE3'ü içeren Xp11 translokasyonu olan BHK 2004 sınıflamasına girmiş, TFEB'yi içeren t(6:11) translokasyonu olan BHK'ler 2016 DSÖ Böbrek Tümörleri Sınıflamasında yerini almıştır (23). Epiteloid ve berrak hücrelerden oluşan papiller morfolojili neoplazilerdir. Psammom tipi kalsifikasyon görülebilir. Bifazik tümörlerdir. Morfolojik olarak BHK'nin diğer alt tipleri ile benzerlik gösterebilir. Nadiren TFE3 gen füzyonu içeren böbrek karsinomları melanin pigmenti içerirler. İmmünohistokimyasal olarak diğer BHK'lerden farklı olarak sitokeratinler ve EMA belirteçleri ile az ya da nadir ekspresyon izlenirken, vimentin negatiftir. PAX-8 ve tübüler belirleyicileri ile pozitif boyanma izlenir. t(6:11) BHK'larda HMB45 ve MelanA belirteçleri ile pozitiflik izlenir (45,46). Berrak hücreli BHK ile benzer sağ kalım süresine sahiptir (47).

2.4.8.1. Xp11 Translokasyonu Olan Böbrek Hücreli Karsinom

TFE3, X kromozomunun kısa kolunun sentromerine (Xp11) yerleşmiştir. 1q21 ve ASPL (17q25) gibi genlerle translokasyon yaparak, TFE3 gen ürününün fonksiyonuna neden olur. Xp11 translokasyonu olan BHK, çocukluk çağı BHK'larının yaklaşık %40'ını, erişkinde görülen BHK'ların %5'ini oluşturur. Özellikle DNA topoizomera 2 inhibitörleri ve alkileyiciler gibi sitotoksik kemoterapi ajanlarının kullanımı, tümör gelişme riskini arttırmaktadır. Kemoterapiden 2 ile 14 sene sonra tümör geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur(4,48). Makroskopik olarak konvansiyonel berrak hücreli BHK ile benzer görünümde olup, mikroskopik olarak papiller yapılanma gösteren berrak, epiteloit hücrelerden oluşur. Papiller yapılar yanı sıra solid alanlar da içerebilir. Tümör hücreleri yüksek nükleer derece, belirgin nükleolus ve nükleer membran düzensizliği gösterir. Psammom tipi kalsifikasyon izlenebilir. Diğer BHK'lerden farklı olarak sitokeratin ve EMA gibi epitelyal belirteçler negatiftir. Vimentin de sıklıkla negatiftir. CD10, RCC, PAX2, PAX8 gibi renal tübül belirteçleri her zaman pozitif görülür. Bazı durumlarda Melan A, HMB-45 gibi melanositik belirteçlerde de pozitiflik görülebilir. TFE-3'ün nükleer pozitifliği oldukça özgün ve duyarlıdır. Katepsin-K translokasyonu olan BHK için diğer BHK tiplerine kıyasla oldukça spesifiktir, ancak negatifliğinde tanı dışlanmaz. Literatürde tanı anında ileri evre, uzak metastaz ve ileri yaşın kötü prognoz göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4,49).

2.4.8.2. t (6;11) Böbrek Hücreli Karsinom

Böbrek hücreli karsinomlarda t (6;11) (p21; q12) translokasyonu ilk kez Argani ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, 2012 yılında Vancouver'da ISUP tarafından MİT ailesinin alt grubu olarak kabul edilmiştir. 2016'da DSÖ'nün böbrek tümörleri sınıflamasında yer almıştır(4,50). Translokasyon t (6,11), transkripsiyon faktör alfa-TFEB ile füzyona uğrayarak, TFEB'nin artmasına neden olmaktadır. Görölme yaşı 3-68 arasında olup, ortalama 31'dir. Xp11 gibi sitotoksik kemoterapi alan kişilerde görölme riski artmaktadır. Makroskopik olarak genellikle gri-kahve renkte olup, spesifik özellikler göstermez. Mikroskopik olarak bazal membran etrafında sıralanmış küçük hücreler ve büyük epiteloit hücrelerin oluşturduğu belirgin bifazik görölme sahiptir. Büyük berrak hücreler, yer yer eozinofilik sitoplazmaları ile berrak hücreli BHK'ya benzer. Belirgin sitolojik atipi ya da mitotik aktivite içermez. Periferinden tümör içine hapsolmuş normal tübüllerin bulunması ayırıcı tanıda yardımcı

olabilir. Tipik mikroskobik görünimleri yanı sıra berrak hücreli BHK'ya benzeyen berrak hücrelerin hakim olduğu ve küçük hücrelerin bulunmadığı morfolojiler, onkositik papiller yapılanmalar, kistik görünüm veya onkositoma benzer görünüm de tariflenmiştir(4,51). Sıklıkla melanositik belirteçler olan Melan-A'yı yama tarzında HMB-45'i ise diffüz şekilde eksprese ederler. Malign melanomun aksine MITF ve S100 belirteçleri ile negatiftir. Xp11 translokasyonu olan BHK gibi, katapsin-K pozitifliği hemen her olguda görülmektedir. Epitelyal belirteçler fokal pozitif veya negatif olabilir. Renal tübüler diferansiasyonu gösteren PAX8 pozitifliği, olguların büyük kısmında bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak TFEB'nin nükleer pozitifliği spesifiktir (50,52).

2.4.9. Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile giden BHK

Nadir görülen tümörlerdir. BHK'ların %0.05-0.2'sini oluşturur. Hastalarda Süksinat dehidrogenaz geninde mutasyonlar görülür (4). Süksinat dehidrogenaz B (SDHB) mutasyonu ile birlikte tanımlanan BHK'lar, feokromositoma/paraganglioma sendrom tip 4 (PGL4) ile birlikte görülür. Bu sendromda; paraganglioma, tip 2 gastrointestinal stromal tümörler, feokromositoma, birlikte görülebilir. Yaklaşık %14'ünde böbrek neoplazisi eşlik eder. Mikroskopik olarak solid alanlar gösterebilen, vakuollü, köpüksü görünüme sahip, eozinofilik hücrelerden oluşan tümörler kapsüllü ve düzgün sınırlıdır. Düşük dereceli nükleus izlenir. Tümör içeresine hapsolmuş böbrek tübülleri ve mast hücreleri görülebilir. Olgularda SDHB belirtecini immünohistokimyasal olarak kaybı gösterilmelidir. Bu olgularda SDHA boyanması devam etmektedir. Hiç değilse odaksal PAX8 boyanması beklenmektedir. CK 7 belirtecini de içeren immünohistokimyasal boyamalar spesifik olmayabilir (53,54).

2.4.10. Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom

Henle kulbundan köken aldığı düşünülen, 2002 yılında DSÖ sınıflamasına giren böbrek neoplazilerin %1'inden azını oluşturan tümörlerdir. Genellikle erişkin yaş grubunda görülürler. İyi sınırlı solid görünümdeki tümörler ten renginden gri-beyaza değişen renklerde olabilir. Genellikle düzgün bir psödokapsüle sahiptir. İçsi hücre morfolojisinde keskin geçiş alanları yanı sıra küboidal hücrelerin oluşturduğu uzun kordonlar ve tübüller izlenir. Bu hücreler müsinöz bir stroma içerisinde yer alır. İmmünohistokimyasal olarak EMA, Vimentin,

AMACR, CK7 ve RCC belirteçleri ile yüksek boyanma oranına sahiptir. CD10 ve CD15 belirteçleri ile boyanma görülmez (4,40).

2.4.11. Tübülökistik BHK

BHK'lerin %1'inden azını oluşturan, erişkin yaş grubunda görülen tümörlerdir. Belirgin erkek baskınlığı bildirilmektedir. Makroskopik olarak kompleks kistik görünüme sahip kortikal veya kortikomedüller yerleşimde gri-beyaz renkte, düzgün sınırlı tümörlerdir. Mikroskopik olarak küçük çaplı, aralarında küboidal-kolumnar ve hobnail hücrelerden oluşan epitelle döşeli kistik tübüller ve fibrovasküler septalı kistler izlenir (4). Klinik olarak prognozu iyidir. İmmünohistokimyasal özellikleri papiller BHK ile benzerlik gösterir. AMACR, CK7, RCC, CD10 belirteçleri ile pozitif boyanma gösterir (55).

2.4.12. Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK

Son dönem böbrek hastalığına sahip kişilerde %36'lık oranla en sık görülen epitelyal neoplazi olması yanında, bu grupta en sık görülen BHK'dir. Çok sayıda ve uniloküler yapıda, eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleuslu hücrelerle döşeli edinilmiş kistler de tümöre eşlik eder. Kistlerde yeryer tabakalaşma ve papiller proliferasyonlar da görülür. Tümörler renal kist duvarında lümeni doldurur tarzda veya nodül şeklinde olabilir. Mikroskopik olarak alveoler, solid görünümlü olup, nodüler asiner, papiller alanlar da görülebilir. Tümör içerisinde okzalit kristalleri izlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak CD10, RCC ve AMACR belirteçleri ile pozitiflik izlenirken, CK7 belirteci ile genelde boyanmaz (4,56).

2.4.13. Berrak hücreli (tübülo) papiller BHK

Tüm renal tümörlerin %1-4'ünü oluşturan bu alt tip geniş bir yaş aralığında görülür. Sporadik görülebileceği gibi son dönem böbrek hastalığında ve von Hippel-Lindau sendromunda da görülebilir (4). 2016 yılında revize edilen böbrek tümörleri sınıflamasına böbrek hücreli tümör varyantı olarak dahil edilmiştir. Sıklıkla küçük boyutlu, düzgün sınırlı ve kapsüllü tümörlerdir. En sık kortekste yerleşir. Bu tümörler sınıflamaya girmeden önce morfolojik olarak papiller, tübüler, asiner ve kistik görünümlerle tanımlanmıştır (57). Berrak görünümlü hücrelerden oluşan tübüler ve küçük papiller alanlar izlenir. Kalabalık ve sıkı

paketli alanlarda asinüsler solid görünümde olabilir. Düşük dereceli nükleusların bazal membrandan uzakta apikal yerleşimleri tipiktir. Nükleuslar düşük derecelidir. Berrak hücreli görünüme rağmen CK7 belirteci ile pozitifliği gösterir. Tipik papiller tümörlerden farklı olarak CD10, RCC ve AMACR belirteçleri ile boyanması da beklenmez. PAX8 belirteci ile boyanır. Karbonik anhidraz 9 belirteci ile kadeh şeklinde güçlü boyanması karakteristiktir (56).

2.4.14. Sınıflandırılmayan BHK

Diğer alt tiplere uymayan, BHK'lerin %5'ini oluşturan gruptur. Genellikle büyük boyutlu, tanı anında ileri evre olgulardır. Hemoraji, nekroz izlenebilir. Mikroskopik olarak epitelyal görünümünü kaybetmiş, sarkomatoid morfolojidedir. Tanıya giderken diğer organ metastazları da dışlanmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak renal kökeni gösteren PAX2, PAX8 ve RCC belirteçleri kullanılır (4).

2.5. Böbrek Hücreli Karsinom Evrelemesi

BHK'nin klinik evrelemesi ilk kez 1958 yılında Flocks ve Kadesky tarafından yapılmış olup daha sonra, Robson 1963 yılında bunu modifiye ederek kendi adıyla anılan evrelemeyi tanımlamıştır (49). Günümüzde tüm solid tümörler için kullanılan UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan TNM (tümör, nodül, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. BHK'ler değerlendirilirken, muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri primer tümör lokalizasyonu, yakın ve uzak organ yayılımı değerlendirilmektedir. BT'de BHK sıklıkla solid komponentleri olan kistik kitle ya da kontrast tutan solid kitle olarak izlenir. Gerota fasyası ve tümör üzerindeki perirenal yağ dokusu ile birlikte cerrahi rezeksiyonu önerilir. Böbreğin küçük bir alanına lokalize tümörlerde parsiyel cerrahi uygulanabilir. Lenf nodu diseksiyonu ve aynı taraf adrenal bez eksizyonu da evreleme açısından önerilmektedir (9).

BHK, 8. TNM sınıflamasına (Tablo 2 ve Tablo 3) göre evrelendirilir. 2017 yılında güncellenen 8. TNM evreleme sistemi Ocak 2018'den itibaren kullanıma girmiştir. İlk olarak tümör boyutunun doğru verilmesine dikkat etmek gerekmektedir. En büyük tümör boyutu ekstrarenal yayılım varsa bu yayılımı da kapsamalıdır. Lenfovasküler yayılım olsa bile tümör trombüsü en büyük boyuta dahil edilmez. Birden fazla sayıda tümör olan materyallerde, en

büyük tümör nodülünün boyutu ölçülmeli ve T(m) şeklinde belirtilmelidir. Sürrenal bez tutulumu varsa M1, aynı taraf adrenal bezde direkt tümör invazyonu görülürse T4 olarak sınıflandırılmaktadır. Lenfovasküler invazyon mikroskopik olarak ispatlanmalıdır. Mikroskopik olarak, yağ dokusu içerisinde görülen tümör hücreleri ile perirenal ve hiler yağ doku invazyonu doğrulanmalıdır (10).

Tablo 2: Renal Hücreli Karsinomların 8. TNM Sınıflaması (10)

T – Primer Tümör	
Tx	Primer tümör belirlememiş.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı.
T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 4 cm, böbreğe sınırlı.
T1b	$4\text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7$ cm, böbreğe sınırlı.
T2	Tümör en büyük çapı > 7 cm, böbreğe sınırlı
T2a	$7\text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 10$ cm, böbreğe sınırlı.
T2b	Tümör > 10 cm, böbreğe sınırlı.
T3	Tümör ana venlere veya perirenal dokulara yayılmış fakat ipsilateral adrenal beze veya Gerota fasyasının dışına yayılım göstermiyor.
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına yayılmış, veya pelvikalisijel sistemi invaze etmiş, veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusunu invaze etmiş fakat Gerota fasyasının dışına yayılım göstermiyor.
T3b	Tümör diyafragmanın altında vena kavaya yayılmış.
T3c	Tümör diyafragmanın üzerinde vana kavaya yayılmış, veya vena kava duvarını invaze etmiş
T4	Tümör Gerota fasyasının dışına yayılmış (ipsilateral adrenal beze direkt invazyon dahil)
N – Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf noduna metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz var.
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 3. Renal Hücreli Karsinomlarda Evreleme (10).

	T	N	M
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6. Prognostik Faktörler

Böbrek hücreli karsinomlarda prognostik belirteçler College of American Pathologists (CAP) tarafından hasta ile ilişkili ve tümör ile ilişkili kriterler olmak üzere sınıflandırılmıştır. Tümörle ilgili faktörler; anatomik ve histolojik olarak, hasta ile ilgili klinik ve laboratuvar olarak ayrıca moleküler faktörler ve mekanizmaya özgü faktörler olarak sınıflandırılabilir. BHK evrelemesi 8. TNM sisteminde üzerinde durulan; tümör çapı, vasküler invazyon, renal kapsül tutulumu, sürrenal bez tutulumu, Gerota fasyası tutulumu, perirenal yağ dokusu invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, lenf nodu ve uzak organ metastazı BHK'ler için prognozda önemli anatomik faktörlerdir. Histolojik olarak; alt tip, tümörün derecesi (grade), tümörde nekroz varlığı, rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon alanları dikkate alınır (10,58).

2.6.1. Histolojik Alt tip

Renal medüller karsinom, toplayıcı duktus karsinomu ve herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK'nin diğer alt tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir (39,43).

2.6.2. Derece

Evre dışında en önemli prognostik faktör nükleer derecedir. Fuhrman ve arkadaşları BHK tanılı 103 olguluk bir seride tümör boyutu, nükleus derecesi, patolojik evre, hücre tipi ve paternini değerlendirmiş, aldıkları sonuçlarla bu derecelendirme sisteminin temelini oluşturmuşlardır. Bu sistemde; nükleus yaklaşık 10 µm çapında ve küçük, belirsiz nükleollere sahip ise derece I; nükleus yaklaşık 15 µm, büyük büyütmede (x40) görülebilen düzensiz kenarlı nükleoller var ise derece II; iri nükleuslu ve düzensiz kenarlı ve x100'lük büyütmede görülebilen nükleoller var ise derece III olarak sınıflandırılır. derece IV tümörler ise iri, garip şekilli, multilobüle nükleuslara sahiptir (59). Gözlemciler arası uyumun oldukça düşük olması nedeniyle 2013 yılında ISUP toplantısında nükleol yapısı ve pleomorfizm değerlendirilerek yeni bir BHK derecelendirme sistemi (ISUP derecelendirme sistemi) önerilmiştir (60).

DSÖ 2016 sınıflamasında da kabul edilen yeni sistem yalnızca berrak hücreli BHK ve papiller BHK'lar için prognoz öngörülerini doğrulanmış, diğer alt tipler için kesin sonuçlara varılamamıştır. Buna rağmen bu tümörlerde histomorfolojik özellikleri belirtmek için kullanılması vurgulanmıştır (7). Kromofob BHK'lerde prognostik bir öngörü oluşturmadığı için derecelendirme önerilmemektedir (61). DSÖ/ISUP 2016 nükleer derecelendirme sistemi Tablo 4'te belirtilmiştir. Nükleer belirginliğin en önemli belirleyici olarak ifade edildiği bu sistemde pleomorfizmin en yüksek olduğu alanda değerlendirme yapılmalıdır (60).

2.6.3. Tümör Nekrozu

Evreden bağımsız olarak berrak hücreli BHK ve kromofob BHK'lerde nekrozun prognostik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Raporlarda prognostik bir faktör olarak belirtilmelidir (62).

2.6.4. Rabdoid ve Sarkomatoid Diferansiyasyon

Sarkomatoid değişiklikler gösteren tümörlerin prognozlarının olmayanlara göre çok daha kötü olduğu, yaşam oranlarının %15-22 civarında olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bildirilmiş (7,60).

Tablo 4: DSÖ/ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemi

Derece	Nükleol Belirginliği
1	Yok ya da x400 büyütmede görülebilir, belirgin değil.
2	Nükleol x100 büyütmede yok, x40 büyütmede belirgin
3	Nükleol x100'lük büyütmede belirgin
4	Belirgin nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya sarkomatoid veya rabdoid diferansiyasyon

2.7. Böbrek Hücreli Tümörlerin Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

2.7.1. PAX2 ve PAX8

Paired box gen ailesinin ürünleridir. Wolfian ve Müllerian organogenezi ile gelişen organların epitel hücrelerinde ve epitelyal neoplazilerinde saptanan önemli transkripsiyon faktörleridir. BHK alt tiplerinde ve metanefrik adenomların her ikisi de boyanır. Yine her ikisi metastatik lezyonlar içinde BHK'yi taklit edebilecek paratiroid, over berrak ve seröz tümörü, endometrium ve pankreas tümörlerinde boyanır(40).

2.7.2. Karbonik anhidraz 9

Hücresinin iç ve dış pH dengesinin sağlanmasından, hücre proliferasyonundan ve onkogenezin düzenlenmesinden sorumludur. Normal böbrek epitelinin ekspresyonunu baskılanır. VHL gen fonksiyonunun kalkması ile karbonik anhidraz ekspresyonu ortaya çıkar. Berrak BHK'de membranöz boyanma görülür. Papiller BHK'de boyanma beklenmez. Sitokeratin 7 ile birlikte boyanma göstermeleri berrak hücreli tübülo-papiller BHK'nin tanısında önem taşır(40).

2.7.3. Böbrek hücreli karsinom belirleyici (RCC)

Böbrek proksimal tübül epitelinin fırçamsı kenar hücrelerinde bulunur. BHK'de hücre membranının apikal yüzeyinde, daha nadir olarak da membranöz ya da sitoplazmik boyanması beklenir. Berrak BHK'lerin %80'den fazlası, papiller BHK'lerin %90'dan fazlası RCC ile boyanır. Az diferansiye tümörlerde olduğu gibi Fuhrman derece 4 tümörlerde ekspresyon kaybına bağlı boyanma görülmeyebilir(40).

2.7.4. CD10

CALLA ('common acute lymphoblastic leukemia antigen', akut lenfosittik lösemi antijeni) olarak bilinir. Böbrekte proksimal tübül fırçamsı kenarında bulunur, visseral ve parietal epitel hücreleri de CD10 ile boyanma gösterir. Berrak BHK %94, papille BHK %90, kromofob BHK %26 oranında, onkositolar %29 oranında pozitiflik gösterir. Hücrelerin %80'den fazlasının boyanması berrak hücreli BHK lehinedir. Genelde apikal sitoplazmik boyanma gösterirken yaygın sitoplazmik boyanma da görülebilir. Toplayıcı duktus karsinomları boyanmaz(40).

2.7.5. Vimentin

Vücutta en yaygın eksprese edilen intermedier filaman proteinidir. Paranükleer ve bazal boyanma gösterir. Proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde normalde ekspresyonu görülmez. İnteristiyum ve glomerül yumağında mezenjial alan ve bazal membranlar boyanır.

Berrak BHK'de %65, papiller BHK'de %100, kromofob BHK'de fokal %9 oranında boyanır(40).

2.7.6. CD117 (c-Kit)

Tip 3 transmembran tirozin kinaz reseptör proteini olan c-Kit bir proto-onkogen ailesi üyesidir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve makrofaj koloni uyarıcı faktörle yakın ilişkilidir. Normal böbrek parankiminde distal tübüllerde odaksal tek hücre boyanması görülür. Kromofob BHK'de %90, onkositolar %100 boyanma beklenirken berrak BHK'de boyanma beklenmez (40).

2.7.7. Sitokeratin 7

Sitokeratinler, epitelyal farklılaşmayı karakterize eden bir ara filament ailesidir. Sitokeratin 7 düşük moleküler ağırlıklı, birçok glandüler ve ürotelyal epitelde bulunan bir sitokeratindir. Çok katlı skuamoz epitelde bulunmaz. Böbrekte distal tübül ve ürotelyal epiteli boyar. Berrak BHK'de genelde boyanma beklenmez. Berrak hücreli böbrek tümörlerinde karbonik anhidraz 9 ile birlikte boyanması berrak hücreli papiller BHK için destekleyici bir bulgudur. Kromofob BHK'de %76 oranında mebranöz boyanma izlenir. Onkositomda genelde tümör hücreleri boyanmazken, arada kalmış tübül hücreleri boyanır. Papiller tip 1 BHK'de %87, tip 2 PBHK'larda daha düşük oranlarda boyanır. MTİHK ve medüller karsinomda da pozitifliği izlenir. Ürotelyal karsinomlarda da %92 oranında boyandığı unutulmamalıdır (40).

2.7.8. Sitokeratin 19

En düşük moleküler ağırlıklı sitokeratindir. İntermedier filamanların üyesidir. Normal böbrek dokusunda distal tübül ve toplayıcı duktuslarda bulunur. Proksimal tübüllerde izlenmez. Tübülökistik BHK'de %100, papiller BHK, toplayıcı duktus karsinomu ve MTİHK'de boyanma görülür. Metanefrik adenomlarda da pozitiflik izlenir (40).

2.7.9. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin

Sitokeratin 1, 5, 10 ve 14 ile reaksiyon verir. Toplayıcı duktuslarda bulunur. Toplayıcı duktus karsinomlarında %50 oranında boyanır. Papiller BHK'de %0-33 oranında odaksal boyanma görülür. Müsinöz tübüler iğsi hücreli karsinomda da düşük oranda pozitiflik izlenir. Berrak hücreli BHK'de boyanma beklenmez. Sitokeratin 7 ile birlikte boyanması berrak hücreli papiller karsinom için tanısal kabul edilmektedir (40).

2.7.10. AMACR

Peroksizomal mitokondriyal bir enzimdir. Prostat ve böbrek adenokarsinomlarında moleküler belirleyicidir. Normal böbrek dokusunda proksimal tübülde boyanır. Papiller BHK'nın %100'ü boyanır. MTİHK'de de boyanma izlenebilir (40).

2.7.11.P63

P53 tümör supresör gen ile benzer proteinler içeren, normal hücre diferansiyasyonu ve neoplastik transformasyonda rol alan bir proteindir. BHK'leri genelde boyamaz. Ürotelyal karsinom ayırıcı tanısında yardımcıdır (40).

2.7.12.WT-1

Tümör supresör gendir. Mezodermden kaynaklı dokuların gelişimine katılır. Normal böbrekte podositler ve endotelde boyanır (40).



3.1. Çalışma Grubu

2012-2016 yılları arasında nefrektomi veya nefroüretarektomi materyali ya da konsültasyon materyali olan 1249 olgudan; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen, "papiller adenom", "papiller tip böbrek hücreli karsinom" ve böbrek hücreli karsinom tanısı alıp yorumda "tübülopapiller" morfolojiye atıf yapılan 91 olgu çalışmaya dahil edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.12.2018 tarihinde 18-12.1T/27 karar numarasıyla etik kurul onayı alındı.

3.3. Klinikopatolojik Değerlendirme

Olgulara ait klinik bilgiler (yaş, cinsiyet, lokalizasyon, yapılan rezeksiyon tipi gibi) ve makroskopik veriler (tümör çapı, multipl tümör varlığı, hiler/perirenal yağ doku invazyonu, renal ven trombüsü gibi bulgular) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilgi Sistemi ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından elde edildi.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Rezeksiyon materyallerine ait, %10 nötral tamponlu formalin ile 16-24 saat tespit edilip, parafin bloklara gömüldükten sonra 4 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilen-eosin (H&E) boyanmış preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında yayınlamış olduğu sınıflandırma sistemine göre tanımlar revize edildi (60).

3.5 Patolojik Evre

AJCC-UICC TNM 8'e göre evre yeniden değerlendirildi (7) (Tablo 2-3).

3.6. Histolojik Özellikler

Rezeksiyon materyallerinde 2016 DSÖ önerilerine göre tümörün histolojik alt tipi ve nükleer derecesi belirlendi (60) .

Ayrıca hücre tipi ve tümör paterni açısından aşağıda belirtilen parametrelere bakıldı.

Hücre tipi: Sitoplazmik özellikler (berrak sitoplazma, geniş eozinofilik sitoplazma, dar sitoplazma varlığı) ve nükleer özellikler (apikal yerleşimli nükleus, eozinofilik nükleol ve perinükleoler halo varlığı) değerlendirildi.

Tümör paterni: Papiller patern gösteren tümörler çalışmaya alınmış olmakla birlikte, mikst patern gösteren tümörlerde, tübüler, kistik, solid-papiller paternlerin varlığı da kaydedildi.

Bu parametreler dışında; tümör çevresinde psödokapsül ve tümör içinde nekroz, kolesterol yarıklarının, kalsifikasyonun, konak yanıtının (histiosit, lenfosit, PNL) varlığı kaydedildi. Tümör çevresi parankim özellikleri de ayrıca not edildi.

3.7 İmuunhistokimyasal Değerlendirme

Rutin değerlendirme sırasında uygulanan sitokeratin 7 (CK7), PAX8, RCC, CD10, karbonik anhidraz-9 (Ca9) ve TFE-3 immünohistokimyasal belirleyicileri değerlendirildi.

Boyanma şiddeti ve boyanan hücre sayısına göre skorelama Borislav ile arkadaşları (63), Skinnider ile arkadaşlarının (64) ve Wu ile arkadaşlarının (65) çalışmasındakine benzer şekilde aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı. Boyanma oranı %10'a kadar olanlar negatif, %11-25 arasındakiler +1 pozitif, %26-50 arasındakiler +2 ve >%50 fazla olanlar ise +3 pozitif olarak değerlendirildi.

CK7 ve AMACR sitoplazmik ve / veya membranöz boyanması, CA 9 belirgin membranöz boyama CD10 özellikle apikal sitoplazmik, RCC membranöz ve TFE3 için belirgin nükleer boyama pozitif olarak kabul edildi.

Çalışma grubumuza ait olguların rutin değerlendirme sırasında uygulanan İHK incelemeleri formalin tespitli, parafine gömülü uygun doku bloklarından hazırlanan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü lamalar (ISOTHERM, ca.75x25 mm/3x1 inch, positive charged) üzerine alınarak yapılmıştır. Bu preparatlar 52°C etüvde bir gece boyunca

bekletilerek kurutulmuş ve Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining module yerleştirilerek Ultraview Universal DAB kiti ile primer antikörler kullanılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan antikörler (4).

	Lokalizasyon	Klon	Dilüsyon	Firma
CK 7	Sitoplazmik	SP52	Kullanıma hazır	VENTANA
PAX8	Nükleer	MRQ-50	Kullanıma hazır	VENTANA
CD10	Sitoplazmik	SP-67	Kullanıma hazır	VENTANA
RCC	Membranöz	PN-15	Kullanıma hazır	VENTANA
CA 9	Membranöz	TH22	Kullanıma hazır	LEICA
TFE 3	Nükleer	MRQ37	Kullanıma hazır	VENTANA
AMACR	Sitoplazmik/membranöz	13H-4	Kullanıma hazır	DAKO
AMACR	Sitoplazmik/membranöz	P504S	Kullanıma hazır	THERMO

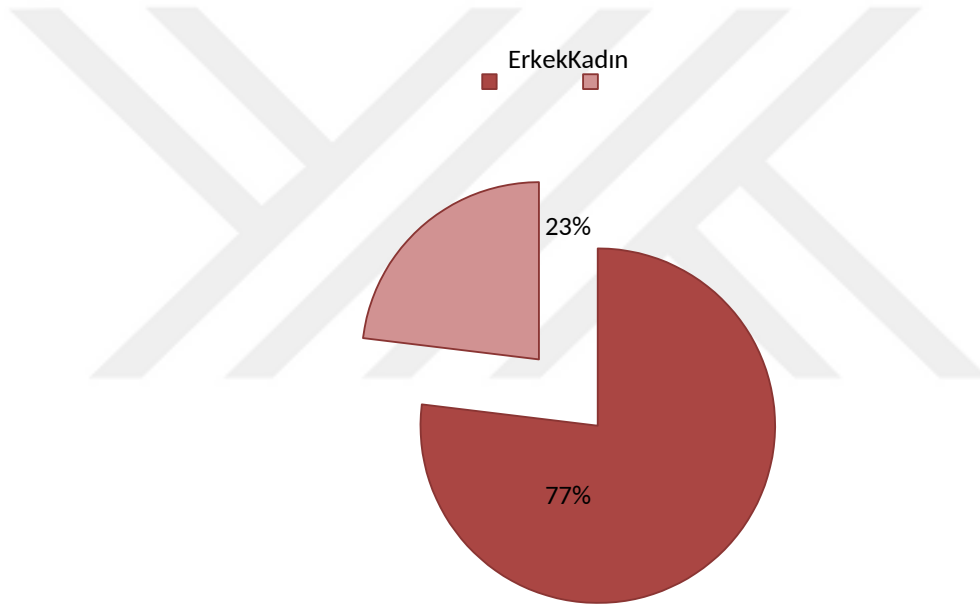
3.5.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS IBM (Sürüm:25.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişken kıyaslamasında “Pearson Ki-kare” ve “Fisher’s exact test”; nümerik değişken kıyaslanmasında “Mann-Whitney U testi” ve “Spearman’s korelasyon katsayısı” sağkalım süresi analizi için “Oneway testi” ve “Kaplan-Meier testi” uygulandı. Tüm analizler için p değeri 0,05’in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

4.1. Klinik Bulgular

Olguların klinikopatolojik bulguları Tablo 6’da verilmiştir.

Yaş ve Cinsiyet: Çalışmaya dahil edilen 91 olgunun yaşları 7 ve 82 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $56,6 \pm 14,05$ ’idi. Olguların 21’i (%23,1) kadın, 70’i (%76,9) erkektir (Grafik 1). Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması $57,3 \pm 13,8$ iken, kadınların tanı anında yaş ortalaması $54,29 \pm 14,7$ idi. Cinsiyet ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,31$).



Grafik 1: Olgulardaki cinsiyet dağılımı

Tümör lokalizasyonu: Olguların 38’i (%41,8) sağ böbrek, 53’ü (%58,2) sol böbrek lokalizasyonunda yerleşmiştir. Büyük bir üstünlüğü olmamasına karşın, tümörlerin sol böbrekte sağ böbreğe kıyasla 1,3 kat daha sık yerleştiği izlendi.

Operasyon tipi: 91 olguya ait operasyon materyalinden 5’i (%5,4) konsültasyon materyali olup, bunların 3’ü radikal ve 2’si parsiyel nefrektomi materyali idi. Kalan 86 (%94,6) materyalin 3’üne nefroureterektomi, 24’üne parsiyel nefrektomi, 59’una radikal nefrektomi uygulanmıştı.

Tümör çapı: Makroskopik bilgiler kullanılarak yapılan incelemelere göre tümör çapı 0,5 cm ve 15 cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı $5,03 \pm 3,89$ cm idi.

DSÖ 2016 sınıflamasına göre tümör tipleri aşağıdaki şekilde revize edildi. Onsekiz olgu (%19,8) adenom, 22 olgu (%24,2) Tip 1 PBHK, 27 olgu (%29,7) Tip 2 PBHK ve bu gruplara dahil edemediğimiz 24 olgu (%26,4) atipik PBHK olarak değerlendirildi.

Nüks/metastaz: Atipik PBHK olan 5 olguda nüks veya metastaz görüldü. Bu olguların 3'ünde eş zamanlı LNM, birinde bir yıl sonra kemik metastazı (TFE3 tranlokasyon karsinomu) ve bir olguda 3 yıl sonra operasyon bölgesinde nüks izlendi. Nüks yapan olguya radikal nefrektomi uygulanmış olmakla birlikte, hiler yağ dokuya ve böbrek kapsülüne invazyon göstermekte idi.

Multifokalite: On olgunun eş zamanlı ve aynı morfolojide tümörü mevcut olup, tümü papiller adenom tanısı almıştır.

Senkron tümör: Olguların 7'sinde aynı zamanda farklı tümörler saptanmıştır. Bu olguların ikisi berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom olup, her ikisine de pelvis renalisin ürotelyal karsinomu eşlik etmekte idi. Bir olgu ise tip 2 PBHK morfolojisinde olup, papiller adenom eşlik etmekte idi. Bir olguda ise kromofob hücreli BHK ile papiller adenom birlikteliği görüldü. Üç olgu atipik PBHK morfolojisinde olup, ikisine pelvis renalisin ürotelyal karsinomu ve birine sarkomatoid karsinom eşlik etmekte idi.

Metakron tümör: Yedi olguda farklı zamanda farklı tümör saptanmıştır. Tip 1 PBHK tanısı alan 4 olgudan biri kolon karsinomu ve karşı böbrekte anjiomyolipom, bir olgu karşı böbrekte berrak hücreli BHK, bir olgu tiroid ve prostat karsinomu ve bir olgu da akciğer skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Tip 2 PBHK tanısı alan bir olguda, mesanede ve karşı böbrekte ürotelyal karsinom, atipik papiller BHK tanısı alan bir olgu kolon karsinomu tanısı almıştır. Papiller adenom tanısı alan olgulardan birinde ise sürrenal adenom görülmüştür.

Sağkalım: Olgulardan 6'sı atipik PBHK, üçü tip 2 PBHK ve biri tip 1 PBHK morfolojisinde olmak üzere toplam 10 hasta ölmüştür. Ortalama genel sağkalım süresi $16,9 \pm 11,3$ ay olup, atipik PBHK ortalama sağkalım süresi $17,17 \pm 12,17$ ay (3-31) ve Tip 2 PBHK ise ortalama sağkalım süresi $19,6 \pm 11,24$ ay (10-32) dır. Tip 1 PBHK tanısı olan tek olgunun ise sağkalım süresi 7 aydır.

4.2. Histolojik Bulgular

Olguların histolojik bulguları Tablo 6 de verilmiştir.

Tablo 6: Olguların Klinik ve Histopatolojik Bulguları

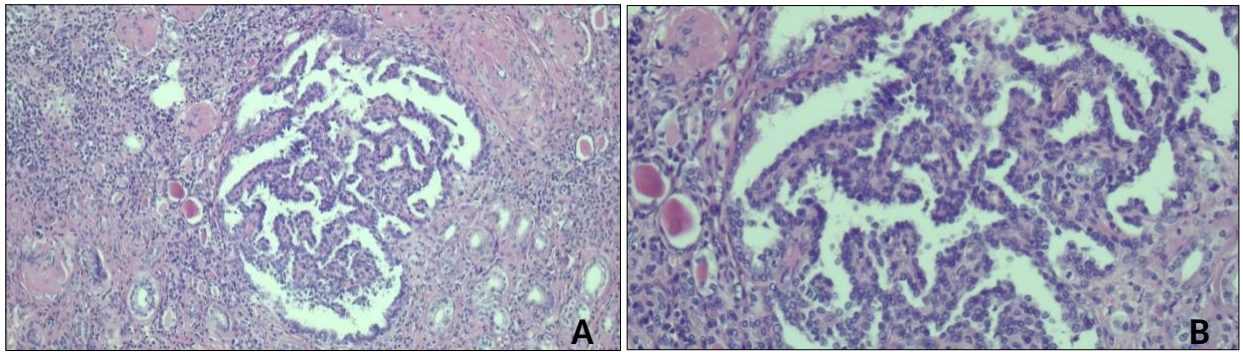
	Bulgular	Tümü (Adenom dahil) n(%)	Tip 1 PBHK n (%)	Tip 2 PBHK n (%)	Atipik PBHK n (%)
Cinsiyet	Kadın	21(%23,1)	3 (%13,6)	4 (%14,8)	10 (%41,7)
	Erkek	70(%76,9)	19 (%86,4)	23 (%85,2)	14 (%58,3)
Yaş	Ortalama	56,6±14,05	57,9±9,97	60,8±10,61	54±20,22
Lokalizasyon	Sağ	38(%41,8)	10 (%45,5)	13 (%48,1)	12 (%50)
	Sol	53(%58,2)	12 (%54,5)	14 (%51,9)	12 (%50)
Multifokalite	Var	10(%10,9)	0	0	0
	Yok	81(%89,1)			
Senkron tümör	Var	7 (%7,6)	2 (%9)	1(%3,8)	3 (%12,5)
	Yok	84 (%82,4)	20 (%91)	26 (%96,2)	21(%87,5)
Metakron tümör	Var	7 (%7,6)	4 (%18,1)	1 (%3,8)	1 (%4,2)
	Yok	84 (%82,4)	18 (%81,9)	26 (%96,2)	23 (%95,8)
Nüks / Metastaz	Var	5(%5,4)	0	0	5 (%20,8)
	Yok	86(%94,6)			19 (%79,2)
Evre	I	68(%74,7)	20 (%90,9)	16 (%59,3)	14 (%58,3)
	II	12(%13,1)	1 (%4,5)	8 (%29,6)	3 (%12,5)
	III	10(%10,9)	1 (%4,5)	3 (%11,1)	6 (%25)
	IV	1(%1,09)	0	0	1 (%4,2)
Derece	1	3 (%3,3)	0	0	0
	2	54 (%59,3)	16 (%63,6)	13 (%48,1)	10 (%41,7)
	3	31(%34)	6 (%27,3)	14 (%51,9)	11 (%45,8)
	4	3(%3,3)	0	0	3 (%12,5)
Psödokapsül	Var	15 (%16,4)	6 (%27,3)	6 (%22,2)	3 (%12,5)
	Yok	76 (%83,3)	15 (%83,3)	21 (%77,8)	21 (%87,5)
Berrak hücre diferansiyasyonu	Var	43(%47,3)	13 (%59,1)	13 (%48,1)	15 (%62,5)
	Yok	48 (%52,7)	9 (%40,9)	14 (%51,9)	9 (%37,5)
Kalsifikasyon	Var	9 (%9,9)	4 (%18,2)	4 (%14,8)	1 (%4,2)
	Yok	82 (%90,1)	18 (%81,8)	23 (%85,2)	23 (%95,8)
Histiyosit	Var	51 (%56)	17 (%77,3)	24 (%88,9)	6 (%25)
	Yok	40 (%44)	5 (%22,7)	3 (%11,1)	17 (%70,8)
Nekroz	Var	42 (%46,2)	11 (%50)	18 (%66,7)	12 (%50)
	Yok	49 (%53,8)	11 (%50)	9 (%33,3)	12 (%50)
Kolesterol yarığı	Var	36 (%39,6)	10 (%45,5)	16 (%59,3)	10 (%41,7)
	Yok	55(%60,4)	12 (%54,5)	11 (%40,7)	14 (%58,3)
Morfolojik görünüm	Pür papiller	43 (%47,3)	12 (%54,5)	17 (%62,9)	9 (%37,5)
	Solid-papiller	18 (%19,7)	6 (%27,3)	6 (%22,2)	5 (%20,8)
	Kistik	17(%18,6)	2 (%9)	1 (%3,7)	3 (%12,5)
	Tübüler	13 (%14,2)	2 (%9)	3 (%11,1)	10 (%41,7)

4.2.1. Tümör Tipi ve Histolojik bulgular

DSÖ 2016 sınıflamasına göre tümör tipleri aşağıdaki şekilde revize edildi. Onsekiz olgu (%19,8) adenom, 22 olgu (%24,2) Tip 1 PBHK, 27 olgu (%29,7) Tip 2 PBHK ve 24 olgu (%26,4) atipik PBHK grubuna dahil oldu.

Adenom:

Adenom olgularının 14'ü (%77,8) erkek, 4'ü (%22,2) kadın olup, yaş ortalaması $52,39 \pm 11,74$ idi. Erkeklerin yaş ortalaması $39,86 \pm 36,6$ iken kadınların yaş ortalaması $35,25 \pm 7,1$ idi. Atrofik böbrek nedeniyle 15 olguya nefrektomi, tümör nedeniyle bir olguya nefroüretrektomi ve iki olguya radikal nefrektomi uygulanmıştır. On olguda multifokal yerleşimli adenom odağı görülmüştür. Tümör nedeniyle nefrektomi olan olgulardan biri papiller karsinom tanısı almış olup, yeni DSÖ kriterlerine göre bu olgunun tanısı papiller adenom olarak güncellenmiştir. Tümör nedeniyle nefrektomi olan diğer olgu da kromofob BHK (senkron tümör) tanısı ile eş zamanlı papiller adenom olarak değerlendirilmiştir. Olgulardan biri, 4 yıl sonra sürrenal adenom (metakron tümör) tanısı almıştır. Adenom olgularının üçü derece I (%16,7) ve 15'i derece II (%83,3) grubunda izlendi. Adenomların çapları 3 mm ve 10 mm arasında idi (Resim 2). Papiller adenom tanısı alan olguların tümü evre I olarak değerlendirildi.



Resim 2: A: Atrofik parankim içerisinde adenom görüntüsü (H&E x10) B: Nükleer derece I olan adenomda papiller patern (H&E x20).

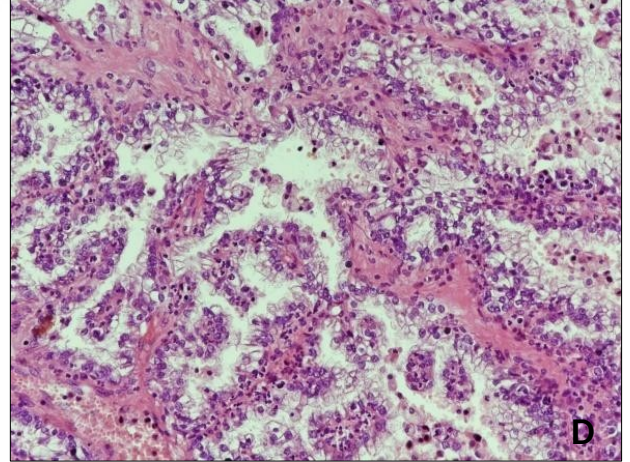
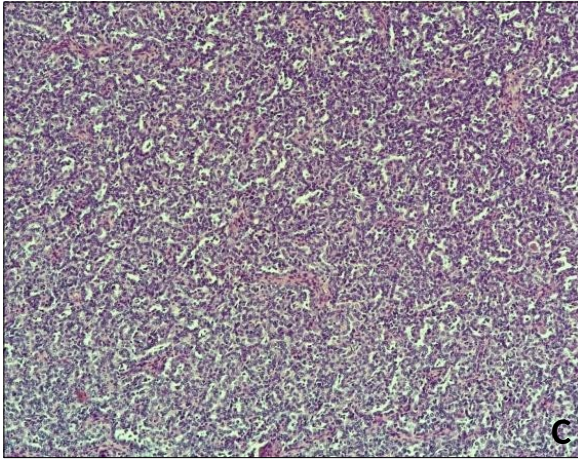
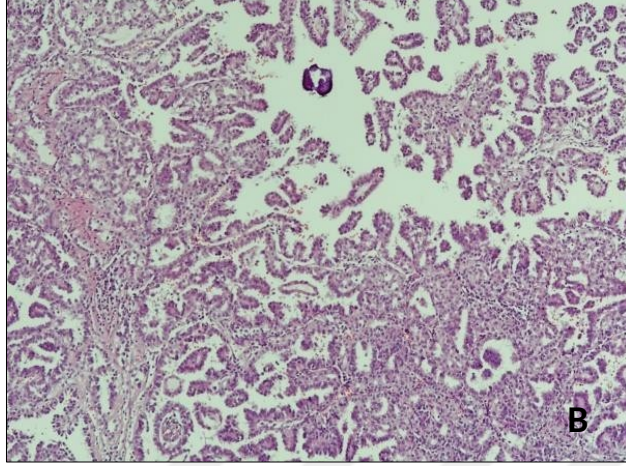
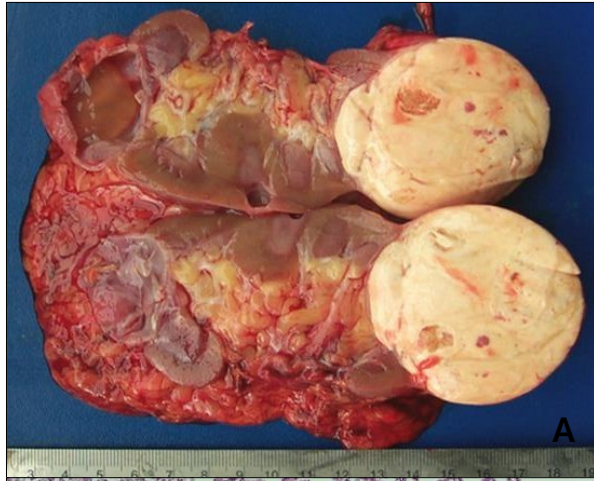
Tipik Papiller BHK:

Tipik papiller BHK'ler tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırıldı. Bu tanı kriterlerini karşılamayan tümörler; atipik PBHK olarak değerlendirildi. Ancak DSÖ sınıflandırmasında yeni tanımlanan ve immünohistokimyasal inceleme ile daha ileri yorum yapılabilenler ise ayrıca tanımlandı.

Tip 1 Papiller BHK:

Yaş ve cinsiyet: Bu grupta yer alan 22 olgunun 19'u (%86,4) erkek, 3'ü (%13,6) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması $42,32 \pm 20,4$, kadınların yaş ortalaması $26 \pm 12,28$ idi. Sekiz (%36,4) olguya parsiyel; 14 (%63,6) olguya radikal nefrektomi uygulanmıştı. Tümörlerin 10'u (%45,5) sağ, 12'si (%54,5) sol böbrek lokalizasyonlu idi.

Histolojik özellikler: Tümörlerin ortalama çapı $4,2 \pm 16,2$ idi. Tümörlerin 6'sında (%27,3) psödokapsül, 17'sinde (%77,3) histiyosit, 11'inde (%50) nekroz varlığı izlendi. On üç (%59,1) tümörde; Tip 1 PBHK hücresel özellikleri yanısıra berrak hücreler de görüldü. Bu gruptaki 12 tümör pür papiller paternde iken; 6'sında (%27,3) solid-papiller patern, 2'sinde (%9) kistik patern ve 2'sinde (%9) tübüler patern eşlik etmekte idi (Resim 3). Olguların 4'ünde (%18,2) psammom yapılarının, 9'unda (%40,9) hemorajinin varlığı dikkati çekti. Tümörlerin 14'ü (%63,6) derece II, 8'i (%36,4) derece III olarak değerlendirildi. Tümör dışı böbrek dokusu 15 (%68,2) olguda olağan görünümde iken, 7 (%31,8) olguda atrofik nitelikteydi.



Resim 3: Tip 1 PBHK. **A.** Makroskopik olarak; tümörün solid, iyi sınırlı, krem renkli görünümü. **B.** Pür papiller patern ve psammom yapıları (H&E x10). **C.** Solid-papiller patern (H&EX10). **D.** Berrak hücreli alanların da görüldüğü papiller morfoloji (H&E x20).

Evre:

Tip 1 PBHK olgularının 20'si (%90,9) evre I, biri (%4,5) evre II, biri (%4,5) evre III

olarak değerlendirildi.

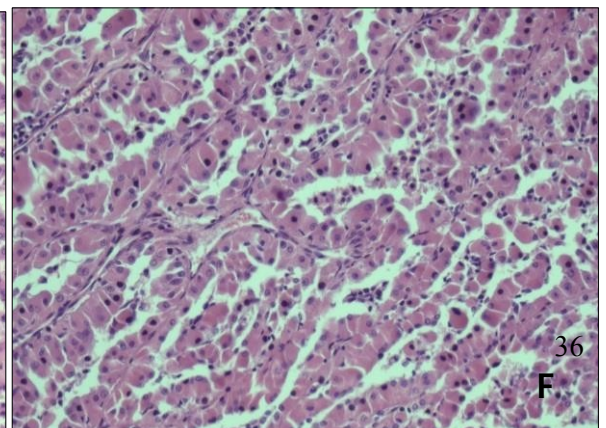
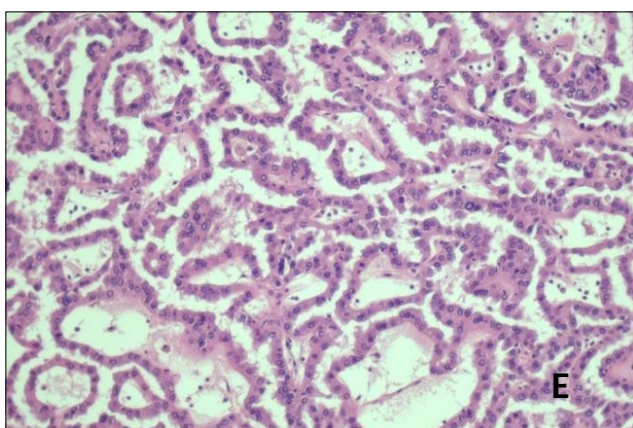
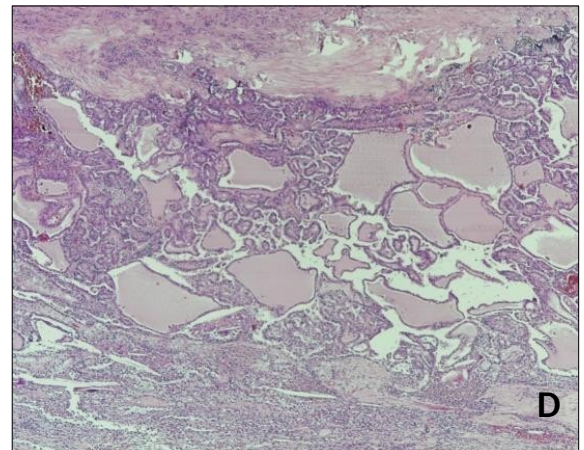
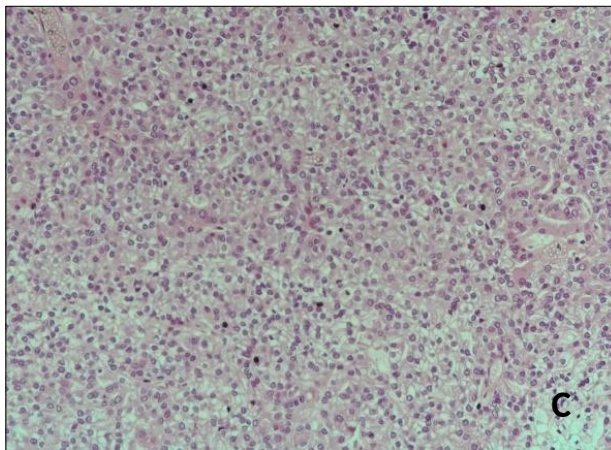
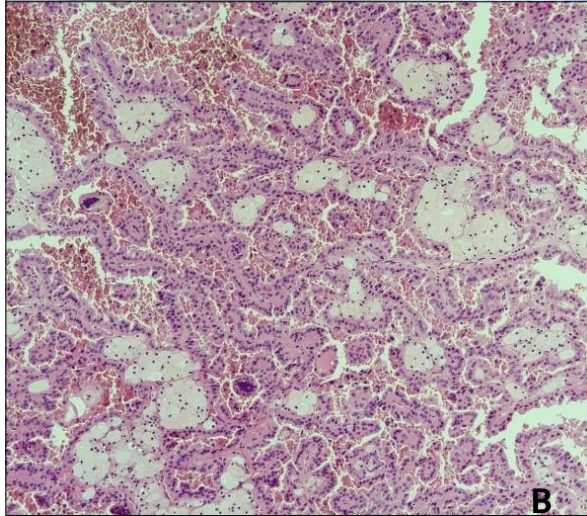
Tip 2 PBHK:

Yaş ve cinsiyet: Tip 2 papiller BHK morfolojisine sahip 27 olgunun 4'ü (%14,8) kadın, 23'ü (%85,2) erkek idi. Erkeklerin yaş ortalaması $45,74 \pm 25,9$ iken, kadınların yaş ortalaması $55,25 \pm 8,7$ idi. Olguların birine nefroüretarektomi (%3,7), 14'üne (%51,8) parsiyel



nefrektomi; 12'sine (%44,5) radikal nefrektomi uygulanmıştı. Olguların 13'ü (%48,1) sağ, 14'ü (%51,9) sol böbrek lokalizasyonlu idi.

Histolojik zellikler: Tümörlerin ortalama çapı $5,6\pm 21,4$ idi. Birolguda (%3,8) senkron tümör görülmüş olup, papiller adenom morfolojisindedir. Tümörlerin 13' (%48) derece II, 14' (%52) derece III olarak değerlendirildi. Tümörlerin 6'sında (%22,2) psödokapsül, 24'inde (%88,9) histiyosit, 18'inde (%66,7) nekroz varlığı görüldü. Tümörlerin 13'nde (%48,1) Tip 2 papiller BHK hücresel özellikleri yanısıra berrak hücreler dikkati çekti. Bu gruptaki 17 tümör (%63) pr papiller patern göstermekte iken, 6'sına (%22,2) solid-papiller patern, 3'ne (%11,1) tübüler patern, birine de kistik patern eşlik etmekte idi (Resim 4). Bu gruptaki iki tümörde onkositik hücrelerin döşediği papiller patern dikkati çekmiştir (Resim 4E). Olguların 4'ünde (%14,8) psammom yapıları, 10'unda (%37) hemoraji dikkati çekti. Tümör dışı böbrek dokusu 23 (%85,2) olguda olağan görünümde iken, 4 (%14,8) olguda atrofik nitelikteydi.



Resim 4. Tip 2 papiller BHK. **A.** Makroskopik olarak; tümörün solid, iyi sınırlı, kahverengi renkli görünümü. **B.** Pür papiller patern ve psammom yapıları (HEX20). **C.** Solid-papiller patern (HEX20). **D.** Kistik patern (HEX10). **E.** Tübüler patern (HEX20) **F.** Onkositik hücreli papiller patern (HEX20)



Evre:

Tip 2 PBHK olgularının 16'sı (%59,3) evre I, 8'i (%29,6) evre II ve 3'ü (%11,1) evre III olarak değerlendirildi.

Atipik papiller BHK:

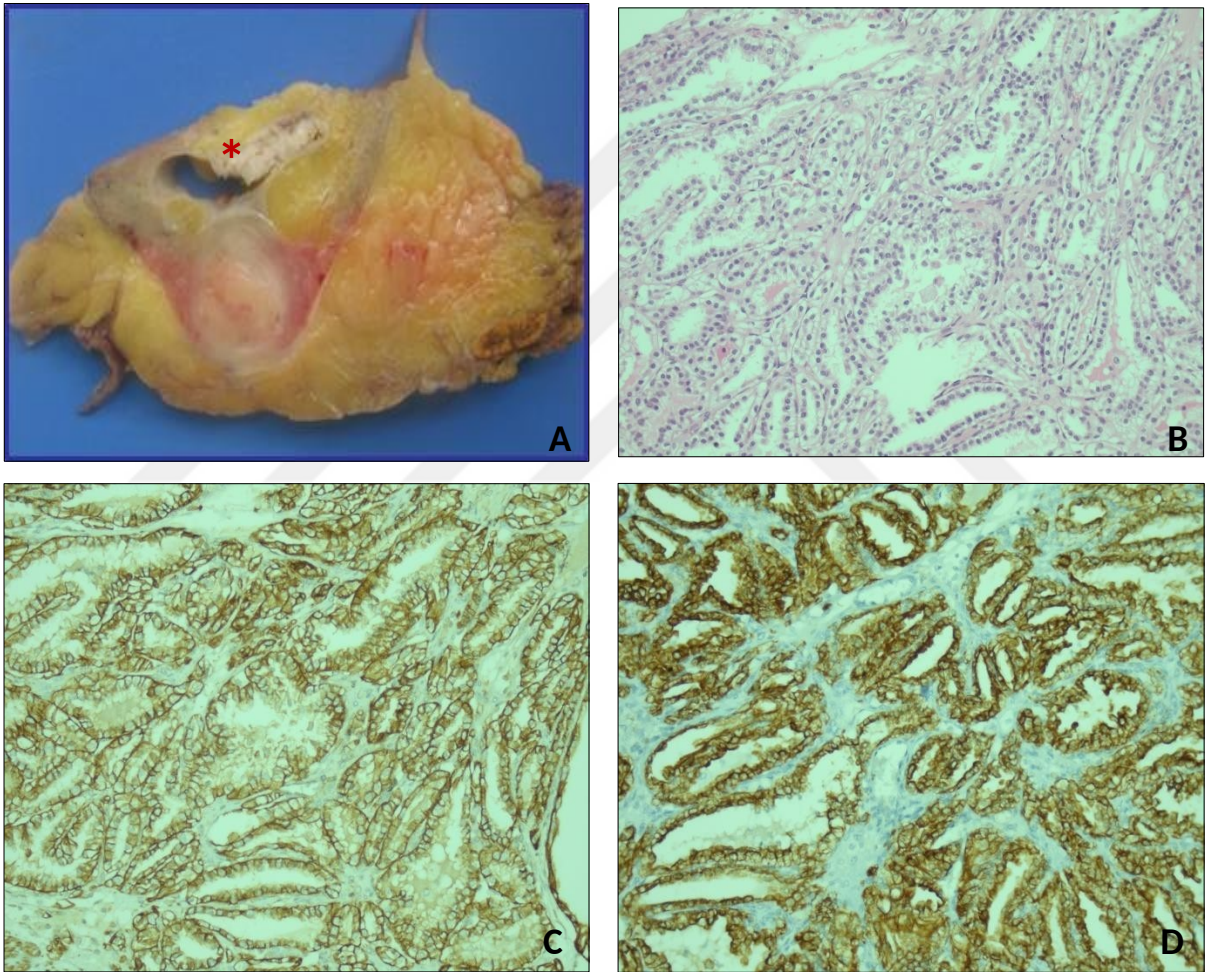
Tip 1 ve Tip 2 PBHK morfolojisine uymayan, ancak papiller patern gösteren 24 olgu atipik papiller BHK olarak sınıflandırıldı. Uygulanan immünohistokimyasal boyamaların ve DSÖ'nde tanımlanan histomorfolojik bulguların değerlendirilmesi ile 24 olgunun 8'i (%33,3) berrak hücreli papiller BHK, dördü (%12,5) MIT ailesi translokasyon karsinomu olarak tanımları revize edildi. Bunun dışında kalan 12 (%50) olgu daha ileri sınıflandırılmadı.

Yaş ve cinsiyet: Atipik PBHK'ların 10'u (%41,7) kadın, 14'ü (%58,3) erkekti. Bu olguların yaş ortalaması $54 \pm 20,22$ olup, erkeklerde yaş ortalaması $47,07 \pm 37,66$ iken, kadınlarda ise $59,67 \pm 32,39$ idi. Olguların birine nefroüretarektomi (%4,1) 4'üne (%16,6) parsiyel, 19'una (%79,1) radikal nefrektomi uygulanmıştı. Olguların 12'si (%50) sağ, 12'si (%50) sol böbrek lokalizasyonlu idi.

Histolojik özellikler: Tümörlerin ortalama çapı $6,4 \pm 4,5$ cm idi. Senkron tümör üç olguda (%12,5) görüldü. Olgulardan ikisi berrak hücreli PBHK morfolojisinde olup, her ikisine de pelvis renalis yerleşimli papiller ürotelyal karsinom eşlik etmekte idi. Diğerleri ise atipik papiller böbrek hücreli karsinom olgusu olup, eşlik eden ikinci tümör sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom morfolojisindedir. Tümörlerin 10'u (%41,7), derece II, 11'i (%45,8) derece III; 3'ü (%12,5) derece IV olarak değerlendirildi. Tümörlerin 3'ünde (%12,5) psödokapsül, 6'sında (%25) histiyosit, 12'sinde (%50) nekroz görüldü. Tümörlerin 15'inde (%62,5) berrak hücreler dikkati çekti. Bu gruptaki 9 tümör (%37,5) pür papiller patern göstermekte iken, 5'ine (%20,8) solid-papiller patern, 10'una (%41,7) tübüler patern, 3'üne (%12,5) kistik patern eşlik etmekte idi. Olguların birinde (%4,1) psammom yapıları dikkati çekti. Tümör dışı böbrek dokusu 18 (%75) olguda olağan görünümde iken, 5'inde (%20,8) atrofi, birinde (%4,2) pyelonefrit görüldü.

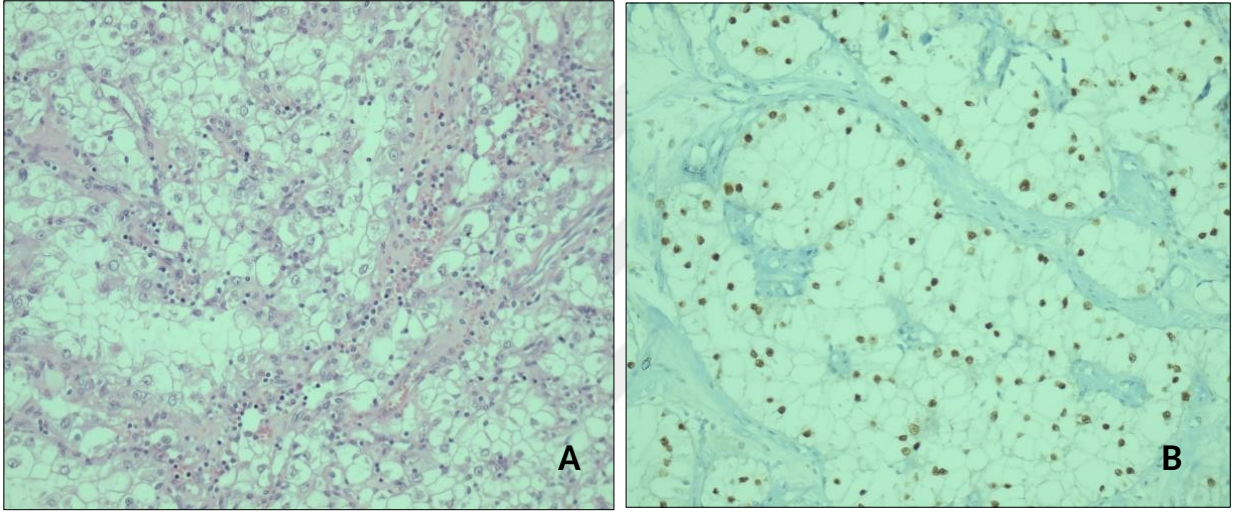
İHK'sal bulgularla birlikte atipik PBHK grubundaki 24 olgunun, 8'i (%33,3) berrak hücreli papiller BHK, üçü (%12,5) TFE-3 translokasyon karsinomu, biri TFE-B (%0,04) translokasyon karsinomu olarak sınıflandırıldı.

- Berrak hücreli papiller BHK grubuna dahil edilen 8 tümör, morfolojik olarak apikal yerleşimli nükleusları ve berrak sitoplazmalı hücreleri tübüler ve/veya papiller paternde idi (Resim 5A). Bu tümörler İHK incelemede CA9 ile güçlü diffüz kadeh benzeri boyanma (Resim 5B), CK7 ile güçlü diffüz sitoplazmik boyanma (Resim 5C) ile diğer tümörlerden ayrılmıştır.

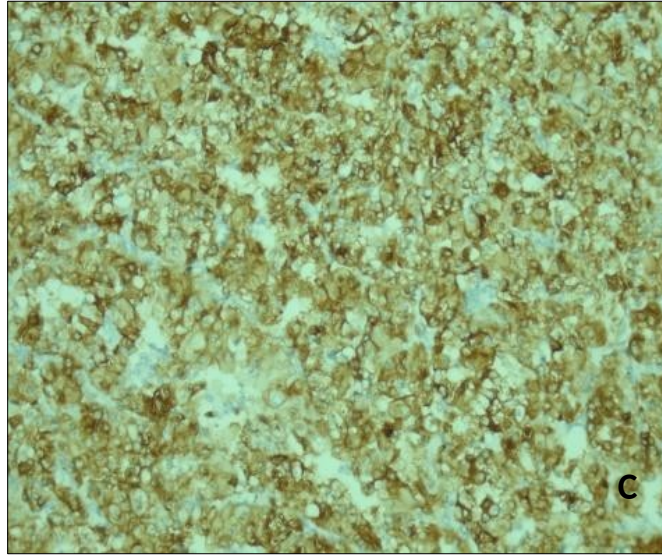
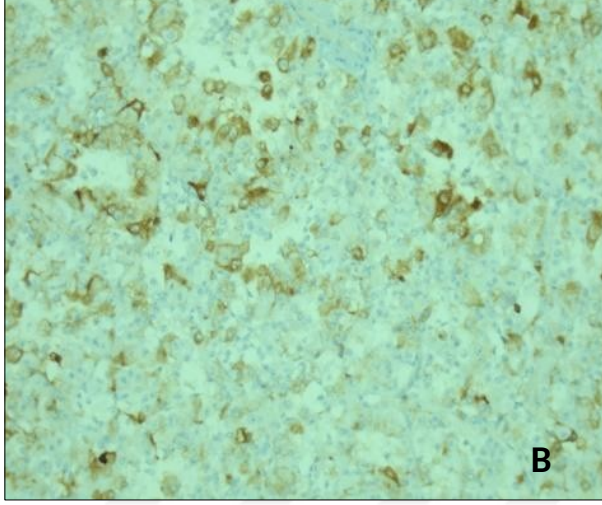
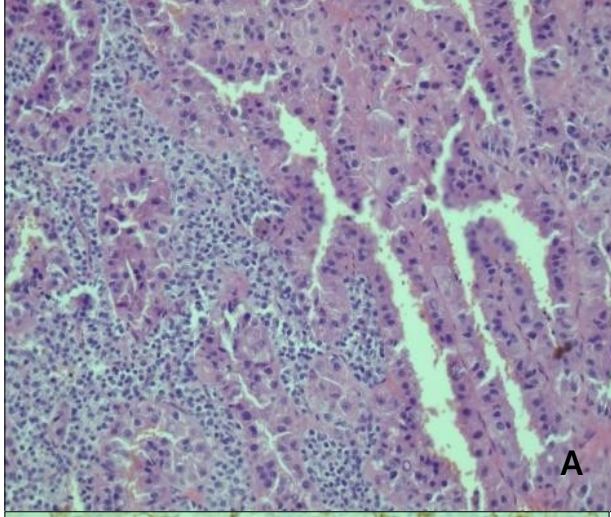


Resim 5: Berrak papiller BHK. **A.** Makroskopik olarak; solid iyi sınırlı berrak PBHK ve pelvis renalis (*) yerleşimli papiller üroteliyal karsinom morfolojisindeki tümör yerleşimi. **B.** Tümörün mikroskopik olarak apikal yerleşimli nükleusları ve berrak sitoplazmalı hücreleri tübüler ve/veya papiller paternde (H&E x20). **C.** İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde CA9 ile pozitiflik (CA9 x20). **D.** İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde CK7 ile pozitiflik (CK7 x20)

- Translokasyon karsinomu olan üç tümörde morfolojik olarak; nükleer derecesi III olan berrak sitoplazmalı hücrelerin döşediği papiller yapılar ile psammom tipi kalsifikasyon gösteren tümörler İHK incelemede TFE-3 ile difüz güçlü nükleer boyanma göstermiş ve TFE-3 translokasyon karsinomu olarak sınıflandırılmıştır (Resim 6). Morfolojik olarak eozinofilik sitoplazmalı büyük epitelooid hücreler ile dar sitoplazmalı belirgin nükleuslu küçük hücrelerden hücrelerden oluşan bir tümör ise rutin dışı uygulanan HMB45 ve Melan A belirleyicileri ile pozitif sonuç verdiği için TFE-B translokasyon karsinomu olarak sınıflandırılmıştır (Resim 7).



Resim 6. XP11 translokasyon BHK. **A.** Berrak sitoplazmalı ve nükleer atipisi ve nüklölü belirgin olan hücrelerin döşediği papiller paterndeki tümör (H&E x20). **B.** İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde TFE-3 ile pozitiflik (TFE-3 x20).



Resim 7. t (6,11) translokasyon BHK. **A.** Periferde büyük epitelioid hücreler ile santralde küçük hücreler **B.** İmmunhistokimyasal olarak HMB-45 ile pozitiflik (x20). **C.** Melan-A ile pozitiflik (x20)

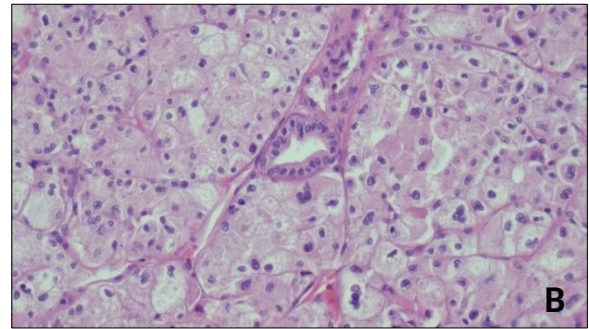
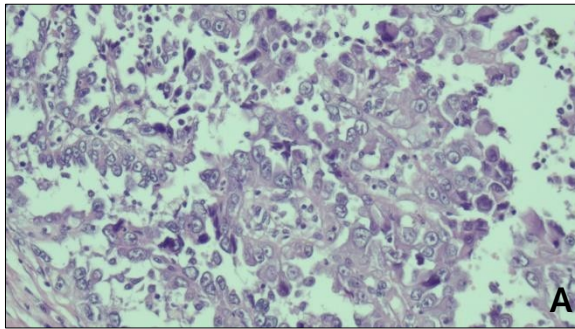
Kalan 12 olgu (%50) rutin uygulanan immünohistokimyasal belirleyicilerle daha ileri sınıflandırılmadı. Ancak yeni tanımlanan tümör tiplerinin morfolojik bulguları ile ayırıcı tanıda olası gruplandırma yapılabildi. Bu ayırım aşağıda tanımlandığı şekilde gruplandırıldı:

- Atipik PBHK olgularından; 2'sinde (%8,4) mikroskobik olarak papiller morfolojide berrak epiteloid hücreler izlendi. Bu tümörlerde papiller yapılar yanı sıra solid alanların varlığı da dikkati çekti. Nükleer derecesi görece yüksek tümör hücrelerinin varlığı, nükleer membran



düzensizliği ve belirgin nükleollerin varlığı bu tümörlerin ‘TFE-3 translokasyon karsinomu’ olabileceğini düşündürdü.

- Atipik PBHK olgularından; 3’ünde (%12,5) mikroskopik olarak küçük hücreler ve büyük epitelooid hücrelerin oluşturduğu belirgin bifazik görünüme sahip tümör izlendi. Büyük hücreler; berrak ve yer yer eozinofilik sitoplazmalardan oluşmakta idi. Bu morfolojik bulgular ile tümörlerin “TFE-B translokasyon karsinomu” olabileceği düşünüldü.
- Atipik PBHK olgularından 4’ünde (%16,6) infiltratif büyüme paterni ile inklüzyon benzeri makronükleoller ve perinükleolar halo içeren tümörün varlığı “fumarat hidrataz eksiklikli ya da herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK” ayırıcı tanısını düşündürdü. Bu tümörün komponentleri içerisinde tanımlanan deri ile uterus leiomyomları ve adrenal nodüler hiperplazi gibi bulgular hasta elektronik arşivinde bulunamadı (Resim 8A).
- Atipik PBHK olgularından biri (%4,2) ise tümör periferinde hapsolmuş glomerül ve tübül yapıları ile intrasitoplazmik vakuollü eozinofilik hücrelerin varlığı ile “Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile giden BHK” ayırıcı tanısını düşündürdü. (Resim 8B).
- Kalan 2 (%8,4) olgu papiller morfoloji göstermekle birlikte, yapılmış immünohistokimyasal belirteçler ve diğer histomorfolojik özellikler açısından yukardaki gruplardan herhangi birine dahil edilemedi.



Resim 8. A. Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili BHK, inklüzyon benzeri makronükleoller ve perinükleolar halo içeren papiller paternli tümörün görünümü (HEX20). **B.** Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile giden BHK”; tümör periferinde hapsolmuş glomerül ve tübül yapıları ile intrasitoplazmik vakuollü eozinofilik hücreler (HEX40)

Evre:

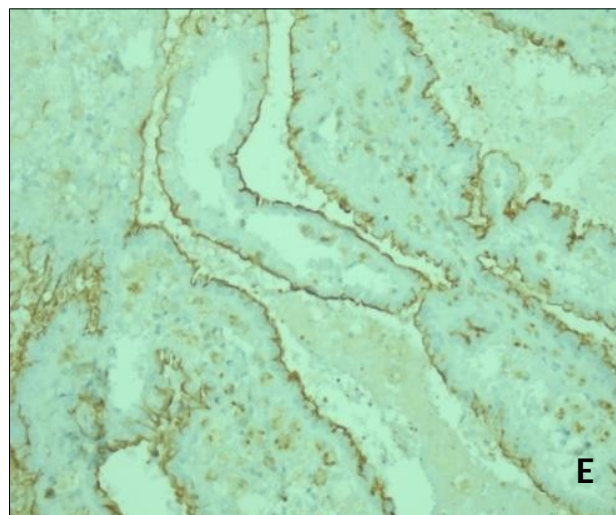
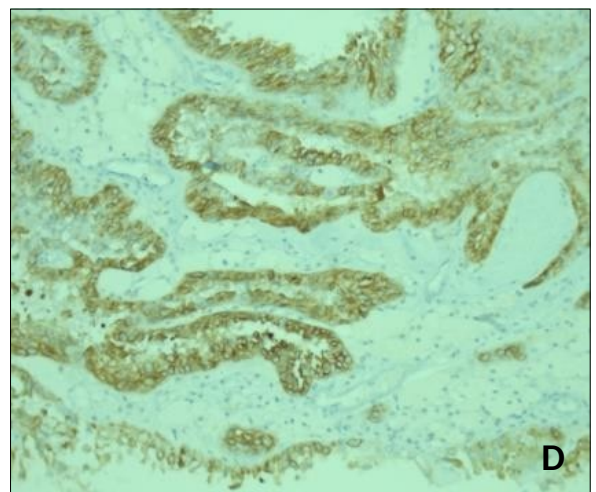
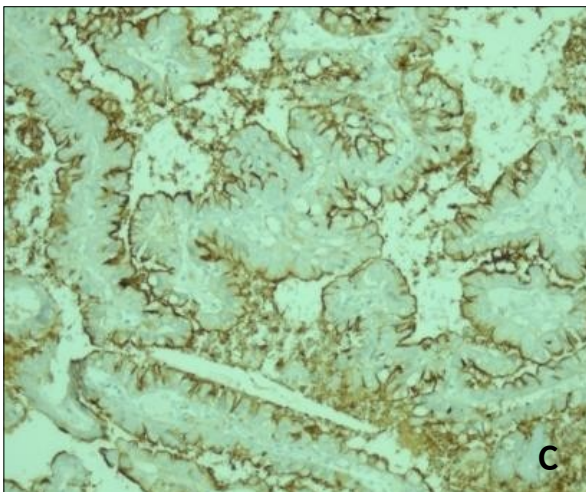
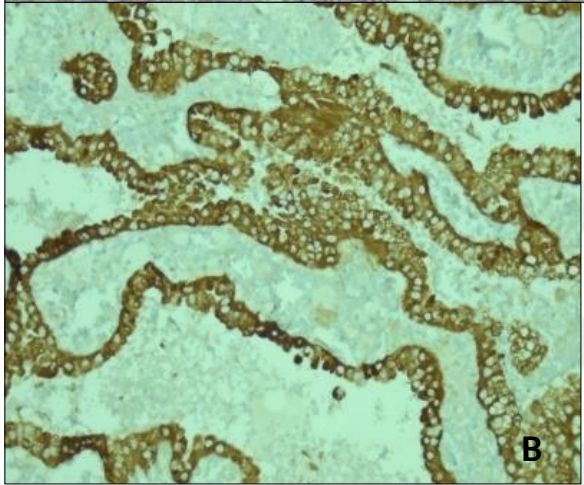
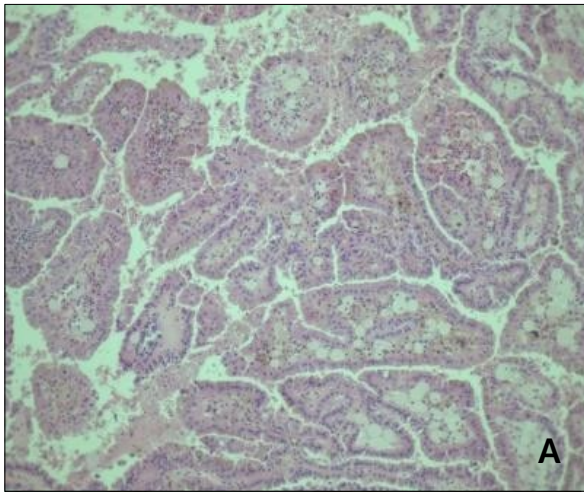
Atipik PBHK olgularında ise 14 (%58,3) olgu evre I, 3 (%12,5) olgu evre II, 6 (%25) olgu evre III ve bir (%4) olgu evre IV olarak değerlendirildi. Bu olguların 3'ünde lenf nodu metastazı, TFE3 translokasyon karsinomu olan bir olguda ise kemik metastazı saptandı.

4.2.2: İmmunhistokimyasal Bulgular

Boyanma şiddeti ve boyanma yüzdesi sonucuna göre hiç boyanmayan tümörler negatif; %10'dan fazla boyanma olan tümörler pozitif kabul edildi. Tümörlere uygulanan İHK belirleyicileri rutin incelemede standart uygulanmamıştır. Bu nedenle her İHK inceleme için boyama yapılan olgu sayısı değişmektedir. İHK'sal bulgular ve olgu dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

PAX8 beklendiği gibi tüm papiller morfolojili tümörlerde pozitif idi. Bu bulgu özellikle atipik papiller morfolojili tümörlerin renal kökenli olduğunu destekledi.

Tipik PBHK olguları ile atipik PBHK grubu karşılaştırıldığında AMACR pozitifliği ($p=0,005$), CK7 pozitifliği ($p=0,001$) ve RCC pozitifliği de ($p=0,003$) tipik PBHK'larda anlamlı olarak daha yüksekti (Resim 9).



Resim 9: **A.** Tip 2 PBHK morfolojik görünümü (H&E; 20x) **B.** AMACR pozitifliği (20x) **C.** CD10 pozitifliği (20x) **D.** CK7 pozitifliği (20x) **E.** RCC pozitifliği (20x)



Tablo 7: İHK belirleyicilerinin sonuçları

	Tip 1 PBHK n (%**)	Tip 2 PBHK	Tipik PBHK	Atipik PBHK	p değeri *
RCC	12 (%80)	23 (%95,8)	35 (%89,7)	13 (%56,5)	p=0,003
CD10	10 (%66,6)	23 (%95,8)	33 (%84,6)	16 (%69,5)	p=0,53
CA9	5 (%55,5)	4 (%23,5)	9 (34,6)	6 (%42,8)	p=0,113
CK7	15 (%100)	18 (%75)	33(%84,6)	10 (%43,4)	p=0,001
AMACR	12(%85,7)	21 (%100)	33(%94,2)	11(%61,1)	p=0,005
PAX8	10 (%100)	17 (%94,4)	27 (%96,4)	12 (%100)	p =0,37
TFE-3	0	0	0	3 (%13,6)	p=0,28
Toplam Olgu sayısı	22	27	49	24	

- *p değeri; tipik ve atipik PBHK arasında karşılaştırma yapılarak elde edilmiştir.
- ** % değeri; İHK uygulanan olgu sayısı üzerinden verilmiştir.

4.3: Klinikopatolojik Bulguların Korelasyonu

Klinikopatolojik bulguların karşılaştırılması adenomlar hariç, karsinom tanısı alan 73 olgu üzerinden tipik ve atipik PBHK olarak gruplandırılarak yapılmıştır.

Yaş ve cinsiyet:

Atipik PBHK'lar, kadınlarda tipik PBHK'lara göre daha fazla görülmekte olup, cinsiyet açısından anlamlı fark vardır (p= 0,009).

Cinsiyet ve tümörün patolojik evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,854). Yaş ile tümörün patolojik evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde evre I olan 68 olgunun yaş ortalaması 57,16±16,15; evre II olan 12 olgunun yaş ortalaması 56,86±10,77 ve evre III olan 10 olgunun yaş ortalaması 62,75±5,89 olarak belirlendi. Evre IV olan tek olgu da 62 yaşında ve TFE3 translokasyon karsinomu idi. Yaş evre ilişkisi açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,515).

Tümör paterni:

Olguların 38'inde (%52) pür papiller patern mevcuttur. Solid-papiller patern tipik PBHK olgularında ve tübüler patern de atipik PBHK olgularında daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,43$).

Berrak hücre diferansiyasyonu:

Berrak sitoplazmalı hücreler; tipik papiller BHK'da 26 (%53) olguda; atipik papiller BHK'da 17 (%70,8) olguda görülmüştür. Atipik PBHK'larda berrak hücreli diferansiyasyon daha fazla görülmekte idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,515$).

Psödokapsül varlığı:

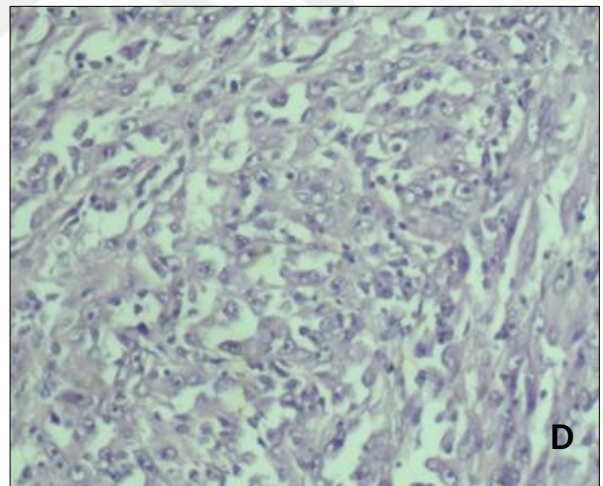
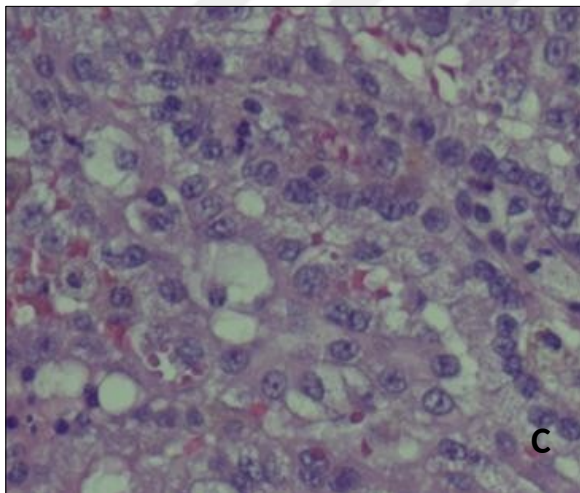
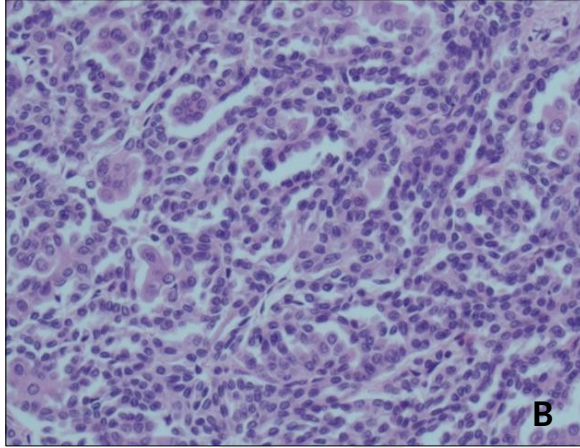
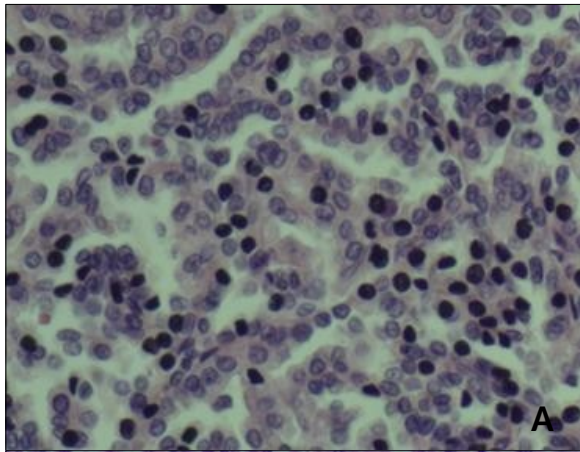
Olguların 15'inde psödokapsül varlığı izlendi. Bu olguların 12'si tipik PBHK ve üçü atipik PBHK grubunda idi. Tipik papiller BHK'lar daha düzgün sınırlı ve psödokapsüllü iken, atipik PBHK'lar kapsülsüz ve infiltratif görünümdeydi. Ancak psödokapsül varlığı açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,234$).

Nekroz:

Olguların 42'sinde (%46,2) nekroz alanlarının varlığı izlendi. Bu olguların 1'i (%2,3) adenom, 11'i (%26,2) tip 1 PBHK, 18'i (%42,8) tip 2 PBHK ve 12'si (%28,5) atipik PBHK grubunda yer alıyordu. Atipik PBHK grubundaki olgulardan 3'ü (%11) berrak hücreli papiller BHK, 1'i (%3,5) tranlokasyonu olan BHK (TFE3) tanılıydı. Tipik PBHK ve atipik PBHK arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,458$).

Derece:

Derece I; sadece 3 (%3,2) adenom olgusunda görüldü. Olguların 37'si (%50,6) derece II, 33'ü (%45,2) derece III ve 4'ü (%0,5) derece IV olarak değerlendirildi (Resim 10). Derece IV olan olgular sadece atipik PBHK olgularında görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek dereceli tümörler atipik PBHK'larda daha sık izlendi ($p=0,35$).



Resim 10: A. Derece I (H&E; x20) B. Derece II (H&E; x10) C. Derece III (H&E; x20) D. Derece IV (H&E; x10)

Histiosit infiltrasyonu: Olguların 50'inde (%54,9) tümör hücreleri arasında köpüksü makrofajlar olarak tanımlanan histiyositlerin varlığı izlendi. Bu grubun üçü (%6) adenom, 17'si (%34) Tip 1 PBHK, 24'ü (%48) Tip 2 PBHK ve 6'sı (%12) atipik PBHK grubundaydı. Tipik papiller BHK'larda atipik BHK grubundaki tümörlere göre histiyosit varlığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,00$).

Kolesterol yarıkları: Tümörlerin 36'sında (%39,6) kolesterol yarıklarının varlığı izlendi. Kolesterol yarıkları izlenen hastaların 10'u (%27,7) Tip 1 PBHK, 16'sı (%44,4) Tip 2 PBHK ve 10'u (%27,7) atipik PBHK grubunda yer almaktaydı.

Kalsifikasyon: Olguların 9'unda (%9,9) psammom cisimciklerinin varlığı izlendi. Tip 1 PBHK 4 (%44,4) ve Tip 2 PBHK 4 (%44,4) tümörde psammom yapıları görülmüşken, bir (%11,2) tümörde atipik PBHK grubunda yer alıyordu.

5. TARTIŞMA

Böbrek tümörlerinin sınıflandırması; morfolojik, immunhistokimyasal, moleküler bulgularına ve biyolojik davranışına göre DSÖ tarafından 2016 yılında revize edilmiştir. Epitelyal böbrek tümörlerinin çoğu yalnızca morfolojik bulguları ile tanı alabilir ancak histolojik özellikleri birbiri ile örtüşen tümörlerde tek başına morfoloji ile tanı koymak zorlaşabilir. Bu durumda gerek immunhistokimyasal, gerekse moleküler yöntemler tanıda yardımcı olabilir (66–68). Biz de çalışmamızda, papiller ve tübülopapiller arşitektüre sahip böbrek hücreli karsinomların morfolojik ve immunhistokimyasal bulgularını değerlendirerek yeni tanımlanan tümör tiplerini araştırmayı hedefledik.

5.1. Yaş ve Cinsiyet

Olgularımızın yaş ortalaması literatürdeki ortalama ile benzer olup, 56'dır (66-68,71). Literatürde erkeklerin kadınlara göre daha fazla etkilendiği bildirilmekte ve serimizde de erkeklerin yaklaşık 3 kat daha fazla etkilendiği görülmüştür (69–71).

Translokasyon karsinomu, SDH eksikliği ile giden BHK, FH eksikliği ile giden BHK alt tiplerine bakıldığında yaş ortalaması literatürde 45 yaş ve altı olarak bildirilmektedir (72). Çalışmamızda atipik PBHK ayrımının daha ileri yapılamaması nedeniyle “SDH eksiklikli ve FH eksiklikli BHK” kesin tanısı verilememiş ve bu açıdan karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak serimizdeki atipik papiller BHK'lar içerisinde 8 olgu ile en geniş grubu oluşturan berrak papiller BHK olgularının yaş ortalaması 59'dur. Literatürde de tanımlanan olguların geniş bir yaş aralığında olduğu (18-88) ve ortalama 60 yaşında görüldüğü bildirilmiştir (73).

5.2. Histolojik alt tip

5.2.1. Papiller adenom

2016 yılındaki DSÖ böbrek tümör sınıflandırmasında papiller böbrek karsinomları için tümör çapının 15 mm ya da daha büyük olması kriter olarak getirilmiştir. Çalışmamızda, bu kriter değişmeden önce tanı alan çapı 1 cm olan papiller karsinom olgusu, yeni kritere göre tanısı papiller adenom olarak değiştirilmiştir. Olgularımızın %19,8'i papiller adenomdur.

Nefrektomi materyallerini değerlendiren bir çalışmada ise papiller adenom oranı %7 olarak bildirilmiştir (74).

Literatürde papiller adenomların sıklıkla papiller karsinomlara eşlik ettiği bildirilmekte, bu oran papiller BHK için %25-33 aralığında verilmiştir (25,75). Serimizde ise 49 tipik papiller BHK olgusundan sadece tip 2 papiller BHK olan bir olguda ile eş zamanlı papiller adenom izlendi. Bir olguda da kromofob hücreli BHK'a papiller adenom eşlik etmekte idi.

5.2.2 Papiller morfolojili BHK alt tipleri

Young ve arkadaşları (76) 69 olguluk papiller BHK çalışmasında olguların %52'sini tip 1 papiller; %48'ini tip 2 papiller BHK olarak bildirmiştir. Davis ve arkadaşlarının (77) alışmasında ise olguların %25'i tip 1 PBHK, %28'i tip 2 BHK olarak sınıflandırılmıştır. Bizim serimizde ise papiller karsinomlar içerisinde; tip 2 papiller BHK'lar (%37), tip 1 papiller BHK'lara (%30) göre daha fazla idi.

Berrak hücreli papiller BHK'lar ilk kez Tickoo ve arkadaşları tarafından son dönem böbrek hastalığı olan bir olguda tanımlanmış (78) ve ardından yayınlanan serilerde olguların çoğu fonksiyonel böbrekte sporadik olarak raporlanmıştır (73,79–81). Berrak hücreli papiller BHK'lar tüm böbrek hücreli neoplazmların yaklaşık %1'ini oluşturduğu bildirilmiş olup, makroskopik olarak genellikle kapsüllü, kirli-beyaz renkli, solid veya baskın kistik tanımlanmıştır. Literatürde mikroskopik olarak ise; tübüler, asiner, papiller ve kistik paternde bazen intrakistik papiller projeksiyonlar şeklinde yapılanma gösterdiği raporlanmıştır (73,79–81) Neoplastik hücreler berrak sitoplazmalı, nükleer derecesi düşük ve nükleus bazal membrandan uzak apikal yerleşimde olduğu belirtilmiştir (79). Literatürde berrak hücreli papiller BHK olgularının bu tümör tanımlanmadan önce berrak hücreli BHK tanısı aldığı vurgulanmıştır (23). Çalışmamızdaki olguların morfolojik bulguları literatür ile uyumlu olup, bir olgu orijinal raporunda berrak hücreli böbrek karsinomu, diğeri düşük derceli kistik neoplazi tanısı almıştır.

Süksinat dehidrogenaz eksiklikli ile giden BHK, Gill ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmıştır (82,83) Tüm böbrek karsinomları içinde %0,05-0,2 oranında bildirilmiştir (84). Li ve arkadaşlarının yayınladığı yakın zamanlı bir çalışmada ise, ocuk ve genç erişkinde, sınıflandırılmayan BHK tanısı alan olgularda %24 oranında SDH eksiklikli ile

giden BHK tanımlanmıştır (85). Makroskopik olarak kapsülsüz-iyi sınırlı, kesit yüzü kahverengi renkte solid tümörlerdir (84,86). Mikroskopik olarak; solid kompakt paternli ve periferde benign tübüller hapsolmuş görünümde olup, neoplastik hücreler eozinofilik sitoplazmalı ve intrasitoplazmik inklüzyonlar içeren düşük dereceli nükleusa sahiptir (87). Yüksek dereceli morfolojik özellikler de tanımlanmıştır (88). Serimizde bu morfolojik görünüme sahip, düşük ve yüksek dereceli nükleer özellikler içeren sadece bir olguda SDH eksikliği ile giden BHK tanısı düşünülmüş ancak İHK panelimizde bu gen mutasyonunu gösterecek biyobelirteç olmadığı için bu tanı desteklenememiştir. DSÖ sınıflandırmasından önce bu tümörlerin onkositom ya da kromofob hücreli BHK tanıları aldığı düşünülmektedir. Ancak nadir vakalarda da berrak hücreli veya papiller BHK ile örtüşen morfolojik özelliklere sahip olabileceği bildirilmektedir (84,89).

TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF içeren transkripsiyon faktörleri arasındaki gen füzyonlarından, ilk olarak 2004 yılında DSÖ tarafından Xp11 translokasyonu olan BHK tanımlanmıştır (90).

Literatürde erişkin BHK'ların %1-4'ünü, çocuk renal tümörlerin ise %5'den azını Xp11 translokasyonu olan BHK'ların oluşturduğu bildirilmektedir (45). Argani ve arkadaşları bu olguların çoğunda berrak hücreli ve papiller arşitektür ile yoğun psammom tipi kalsifikasyon içeren bir histolojik görünüm tanımlamışlardır (45). Ancak diğer BHK histolojileri ile örtüşen bulguların da olabileceğini vurgulamışlardır. Kesin tanının oldukça spesifik ve sensitif bir İHK belirteci olan TFE3 ile nükleer pozitifliğin ya da FISH yöntemi ile gen füzyonunun moleküler olarak gösterilmesi ile yapılacağı bildirilmiştir (46). Tickoo ve arkadaşları da (91) papiller arşitektüre sahip BHK'ler ile yaptığı çalışmada TFE3 translokasyonuna sahip BHK'leri; iyi sınırlı ve kapsülsüz, değişken boyutlarda makroskopik özelliklere sahip yüksek dereceli, belirgin ya da fokal alanlarda baskın papiller ve/veya baskın solid alveoler büyüme paternine sahip berrak hücrelerden oluşan, tümörler olarak tanımlamış, psammom tipi kalsifikasyon yapılarının ve sitoplazmik hyalin nodüllerin de görülebileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda literatürde tanımlanan bulgular ile aynı özelliklere sahip, İHK ile güçlü nükleer TFE3 pozitifliği gösteren üç olgu "TFE3 translokasyonu gösteren BHK" tanısı almış olup, iki olguda morfolojik bulguları ile bu tanı düşünülmüş, ancak tanı verildiği dönemde rutinde bu İHK belirteci olmadığı için tanı doğrulanamamıştır.

t(6;11) translokasyonu görülen BHK alt tipi son derece nadir görülmekte ve olgu serileri olarak literatürde bildirilmektedir (92,93). Büyük ve küçük epitelooid hücrelerden

oluşan bifazik morfolojili olarak tanımlanan bu tümörler, berrak hücreler ve papiller yapılar yanı sıra bazal membran benzeri materyal çevresinde toplanan büyük epitelooid hücreler ile karakterizedir. Ancak bu tümörlerde de kendi içinde heterojen paternler olabileceği vurgulanmıştır (93). Bu tümörlerin kesin tanısının spesifik ve sensitif bir İHK belirteci olan TFEB ile nükleer pozitifliğin ya da FİSH yöntemi ile X(6;11) gen füzyonunun moleküler olarak gösterilmesi ile yapılabilceği bildirilmiştir (94). Ayrıca melanostik İHK belirleyicileri olan HMB45 ve Melan-A ile pozitif saptanmasının tanıya katkı sağlayacağı vurgulanmıştır (95). Olgularımızdan birinde bu tip bir morfolojik görünüm mevcut olup, HMB45 ve Melan-A İHK belirteçleri ile pozitiflik saptandı ve TFEB translokasyonu gösteren BHK tanısı verildi. Bu olgu dışında “atipik papiller BHK” grubunda yer alan ilk tanıda biri ‘sınıflandırılmayan BHK’ ve ikisi ‘papiller BHK’ tanısı alan üç olgumuzda TFEB translokasyonu gösteren BHK tanısı düşünülmüştür.

DSÖ 2004 yılı sınıflandırmasında “herediter leiomyomatozis ve BHK ilişkili BHK” olarak yer alan ve ilk olarak 2001 yılında Launonen ve arkadaşları tarafından uterin leiomyomlar ve BHK birlikteliği ile tanımlanan bu tümörler geçmişte sınıflandırılmayan BHK ya da tip 2 papiller BHK tanıları almıştır (96). FH geninde gerek germline, gerekse somatik mutasyon görülebileceği zamanla yayınlarda bildirilmiştir. FH eksikliği görülen BHK agresif biyolojik davranış gösteren, inklüzyon benzeri eozinofilik ve makronükleolü olan, perinükleoler halo içeren neoplastik hücreler yanı sıra heterojen morfolojik paternde özellikle papiller arşitektürde olduğu bildirilmektedir (97,98). Trpkov ve arkadaşları tarafından (88) agresif davranışla karakterize, değişken ve tübülökistik, papiller, solid ya da kribriform gibi çok çeşitli morfolojiye sahip alanların görülebildiğini belirtilmiştir. Sınıflandırılmamış yüksek dereceli BHK, sınıflandırılmamış papiller patern baskın BHK, dediferansiye (ya da solid) odağı bulunan tübülökistik alanları bulunan BHK, papiller tip 2 BHK ya da toplayıcı duktus karsinomu açısından kuşku uyandıran olgularda patologların FH İHK belirtecini kullanması gerektiği vurgulanmıştır (97). Sınıflandırılmamış yüksek dereceli BHK ve sınıflandırılmamış baskın papiller paterne sahip BHK’lerin %19’unda FH eksikliği olan BHK’ler tanımlandığını belirtmiş. Ayrıca tübülökistik karsinom dediferansiye BHK olarak gruplandırılan tümörlerin %83’ünde de FH eksikliği olan BHK tanısı verilmiştir (98).

5.3. Histolojik bulgular

Bilindiği gibi tümör boyutu arttıkça iskemi ile ilişkili olarak **nekroz** görülme oranı da artmaktadır. Özellikle papiller BHK'ların, berrak hücreli BHK'lara göre vaskülarizasyonunun daha az olması nedeniyle iskemi ve hipoksiye daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Olgularımızın %59,2'sinde nekroz saptandı. Literatürde papiller BHK ve nekroz ilişkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında %26-59 aralığında nekroz oranlarının bildirildiği görülmüştür (99–103). Literatürle uyumlu olarak **tümör çapının** tip 2 papiller BHK'larda, tip 1'e göre daha yüksek bulunmuştur (99). Tümör çapı, nekroz olanlarda, nekroz olmayanlara göre daha yüksek ($p=0,009$) olup, bu bulgu da literatürü desteklemektedir.

Olgularımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, tip 2 papiller BHK olgularında nekroz daha yüksekti. Yayınlarda da tip 2 papiller BHK'larda nekroz daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (99,100).

Çalışmamızda **histiyosit infiltrasyonu** tip 2 PBK'da, **psammom tipi kalsifikasyon** tip 1 PBHK'larda daha fazladır ($p>0,05$). Polifka ve arkadaşları ise histiosit infiltrasyonunu ve psammom tipi kalsifikasyonunu tip 1 papiller BHK olgularında daha yüksek bildirmişlerdir (100). Nekroz ile benzer şekilde **kolesterol yarıkları** tip 2 papiller BHK'larında daha fazladır ($p>0,05$).

Çalışmamızda adenom dahil 91 tümörün %16,5'inde **psödokapsül** görülmüş, ancak adenomlar hariç tutulduğunda bu oran %24,5 olarak bulunmuştur. Tipik ve atipik papiller BHK ayrımı yapıldığında tip 1 papiller BHK'larda psödokapsül varlığı daha yüksek tespit edilmiş ve bu oran Yu ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulunmuştur (101). Ancak literatürdeki 144 olguluk başka bir çalışmada tip 2 papiller BHK'larda psödokapsül varlığı daha yüksek bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaya dahil olan tip 2 papiller BHK tanısı alan olgular, 2016 DSÖ sınıflandırma kriterlerinden önce değerlendirilmiştir. Bu nedenle atipik papiller BHK olarak tanımladığımız olgulara benzer olgular bu seri içerisinde yer alabilir (99).

Onkositik papiller BHK'lar henüz tam olarak tanımlanmadığı için ayrı olarak sınıflandırılmamaktadır. İlk olarak Lefevreet ve arkadaşları tarafından (104), ardından ise farklı yayınlarda 54 benzer olgu tanımlanmıştır (105–108). G. Han ve arkadaşları histolojik olarak iki tip hücre tanımlamışlar ve papiller-alveolar paternli tek tabakalı yuvarlak nükleuslu

tip 1 papiller BHK benzeri ve geniş eozinofilik sitoplazmalı büyük hücreli tip 2 BHK benzeri olarak gruplandırmıştır (109). Bizim onkositik hücreli iki olgumuz da tip 2 papiller BHK grubu içerisinde yer almaktadır.

Alomari ve arkadaşlarının 144 olguluk papiller BHK çalışmasında 3 olguda **berrak hücre diferansiyasyonu** tanımlanmıştır (99). Bizim de BHK olgularının 41'inde berrak hücre varlığı görülmüştür. Bu olguların %62'si atipik papiller BHK grubunda olup, bu grubu berrak hücreli papiller BHK ve translokasyon karsinomu olan BHK olguları oluşturmaktadır. Ancak tipik papiller BHK olgularında da berrak hücre görülmüştür. İleride onkositik papiller BHK'ların ayrı bir alt tip olarak sınıflandırmaya gireceğini belirten yayınlar gibi, Alomari ve arkadaşları da berrak hücre diferansiyasyonu gösteren bu tümörün de bir alt tip olarak tanımlanacağını ileri sürmektedir.

5.4. Derece

Derecelendirme sistemi ile ilgili ilk çalışmalarda sitolojik özelliklere, son zamanlarda ise nükleer morfolojiye dayalı yayınlar dikkati çekmektedir. Kabul edilen derecelendirme sistemi nükleol belirginliği/eozinofilik görünümüne göre derece I-III, nükleer anaplazi (tümör dev hücre, sarkomatoid diferansiyasyon ve/veya rabdoid morfoloji) ile derece IV olarak belirtilmiştir. Bu derecelendirme sistemi ilk olarak ISUP, ardından DSÖ ile benimsenmiş ve DSÖ 4.baskısında yer almıştır (23).

Bu derecelendirme sistemi berrak hücreli ve papiller BHK için doğrulanmıştır. Ancak kromofob BHK için çalışmaların hiçbiri bu sistemi doğrulayamamıştır, hala bu konuda doğrulanmış bir derecelendirme sistemi de yoktur. Uluslararası kanser raporlama birliği (International Cancer Collaboration on Cancer Reporting) tarafından BHK diğer alt tipleri için de derecelendirme sisteminin kullanılabileceği ancak raporda tanımlayıcı ve tanısal bulguların bulunması ve ayrıca bu derecelendirme sisteminin de prognozu predikte etmeyeceğinin vurgulanması gerektiği belirtilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda tümör nekrozunun derecelendirme sistemine dahil edilmesi ile prognozun predikte edilebileceği gösterilmiş ve pek çok çalışma ile doğrulanmıştır (110).

Çalışmamızdaki tüm olguların %3,3'ü derece I, %59,3'ü derece II, %34'ü derece III ve %3,3'ü derece IV'tü. Düşük dereceli tümörler, yüksek dereceli tümörlerden daha fazladır. Serimizde nükleer derece II'nin daha yüksek olması, derece II olan papiller adenomların da

%83,3'ünün bu grupta yer almasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Papiller adenomlar düşük dereceli grupta (derece I ve II) yer almakta olup, olgularının üçü derece I (%16,7) ve 15'i derece II (%83,3) grubunda izlendi. Papiller adenom dercelendirilmesi ile ilgili literatürde ulaşılan bir yayında papiller adenom olgularının yalnızca ikisinde (%5,3) derece II nükleer özellikler bulunduğu bildirilmiştir (74). Bizim bulgularımızın farklı bir sonuçta çıkması; bu çalışmanın 2007 yılında, önerilen yeni derecelendirme sisteminden önce yapılmış olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür. Literatürdeki derecelendirme sistemi ile ilgili çalışmalar daha çok BHK ile yapılmıştır. Cornejo ve arkadaşları ise (111) papiller BHK olgusu ile yaptıkları çalışmada %31'i derece I, %36'sı derece II, %32'si derece III ve %1'i derece IV olarak yayınlamışlardır. Amin ve arkadaşları (112) çalışmalarındaki papiller morfolojili BHK olgularında %35'ini düşük dereceli (derece I ve II) ve % 65'ini yüksek dereceli (derece III ve IV) olarak bildirmişlerdir. Literatür ile karşılaştırdığımızda, adenomlar hariç tipik ve atipik papiller BHK olgularımızın (73 olgu); %53,4'ü derece II, %42'si derece III, %4,1'i derece IV olarak değerlendirildi. Ancak tip 1 papiller BHK ve tip 2 papiller BHK olarak baktığımızda; olgularımızın hiçbirinde derece I ve IV tümör görülmezken; tip 1 papiller BHK olgularının %32,6'sı derece II, %12,2'si derece III ve tip 2 papiller BHK olgularının %26,5'inin derece II; %28,5'inin derece III olduğu bulunmuştur. Yun-Sok Ha ve arkadaşları (113) çalışmalarında tip 1 PBHK'ların %5,1'ini derece I, %72'sini derece II, %20,3'ünü derece III ve %2,5'ini derece IV olarak; tip 2 PBHK'ların %1,3'ünü derece I, %19,9'unu derece II, %73,7'sini derece III ve %5,1'ini derece IV olarak değerlendirdi. Derecelendirme ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumlu olup, tip 1 papiller BHK'larda derece II, tip 2 papiller BHK'larda derece III daha sık bulunmuştur. Ancak tipik papiller BHK'ların hiçbirinde derece I ve IV tümör olmaması gözlemciler arası uyumsuzluk ile ilişkili olabilir.

5.5. Senkron ve Metakron Tümör

İlk olarak Warren ve Gates tarafından senkron tümör tanımı yapılmış, kriter olarak her bir tümör malignitesinin farklı olması ve birbirinin metastazı olmaması gerektiği belirtilmiştir (114). Literatürde farklı oranlarda senkron ve/veya metakron tümör oranları verilmiş olup, %4,5-11 (115), %16,1 (116) ve %26,9 (117) olarak bildirilmiştir. Beisland ve arkadaşları (116) BHK'lara %16'sında bir malignite, %1,6'sında iki malignite, %0,2'sinde üç farklı malignite eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. En sık ikinci malignite prostat ve meme

karsinomu olarak bildirilmekle birlikte, özellikle Japonya’da ikinci sırayı gastrointestinal karsinomlar almaktadır (115,116). Bir çalışmada da ürolojik maligniteler arasında mesane-prostat ve böbrek-prostat birlikteliğinin sıklığı vurgulanmıştır (118,119).

Oka ve arkadaşları ise (120) 300 olguluk BHK çalışmasında metakron tümör oranını %2 prostat karsinomu olarak bildirmiştir.

Literatürden farklı olarak serimizde senkron malignite olarak, pelvis renalis tümörü ön plandadır. Çalışmamızda papiller BHK olgularının %9,5’inde senkron tümör saptanmıştır. Bu olguların ikisi berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom (biri nefroüretrektomi sırasında insidental saptandı) olup, her ikisine de pelvis renalisin ürotelyal karsinomu eşlik etmekte idi. Üç olgu atipik PBHK morfolojisinde olup, ikisine pelvis renalisin ürotelyal karsinomu ve birine sarkomatoid karsinom eşlik etmekte idi. İki olguda (biri tip 2 PBHK, diğeri kromofob hücreli BHK) insidental papiller adenom birlikteliği görüldü. Papiller BHK olguları arasında 7 olguda da (%9,5) metakron tümör saptanmıştır. **Tip 1 PBHK** tanısı alan 4 olgudan biri kolon karsinomu ve karşı böbrekte anjiomyolipom, bir olgu karşı böbrekte berrak hücreli BHK, bir olgu tiroid ve prostat karsinomu ve bir olgu da akciğer skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. **Tip 2 PBHK** tanısı alan bir olguda, mesanede ve karşı böbrekte ürotelyal karsinom, **atipik papiller BHK** tanısı alan bir olgu kolon karsinomu tanısı almıştır. Papiller adenom tanısı alan olgulardan birinde ise sürrenal adenom görülmüştür.

5.6. İmmünohistokimya

BHK’ların morfolojik özelliklerine göre yapılan sınıflandırmada yaşanan zorluklar, İHK’sal ve moleküler yöntemlerin ayırıcı tanıya yardımcı olabileceğini gösteren çalışmaların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu konuda en sık görülen berrak hücreli, kromofob hücreli ve papiller BHK alt tiplerinin ayırma yönelik literatürde çalışmalar ön plandadır (64,66,121–125).

Papiller ve tübülopapiller büyüme paternine sahip tümörlerin ayırma için de son yıllarda yeni panel grupları önerilmeye başlanmıştır.

Xp11 translokasyonu görülen BHK ayırma için TFE3 (126) t(6;11) translokasyonu görülen BHK için; TFEB, HMB45, Melan A, Katepsin K (93), berrak hücreli papiller BHK için; CA9 ve CK7, fumarat hidrataz eksikliği ilişkili BHK için FH veya S-(2- succino)-cysteine (2SC), süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK için SDHA ve SDHB

belirleyicilerinin de panele eklenmesi önerilmiştir. Reuter ve arkadaşları ISUP toplantı raporuna göre “belirgin papiller komponente sahip tümörler” için Tablo 8’de verilen paneli önermişlerdir (127).

Tablo 8: Belirgin papiller komponentli tümörlerin İHK belirleyicileri

Tümör tipi	CA9	CK7	AMACR	Katepsin K	YMA CK	TFE3/TFEB
Papiller paternli berrak BHK	(+) membranöz	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Papiller BHK tip 1	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Papiller BHK tip 2	(-)	(+/-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Berrak papiller BHK	(+) kadeh şeklinde	(+) difüz	(-)	(-)	(-)	(-)
MİTF-TFE translokasyon BHK	Değişken+ ama fokal	(-)	(+)	(+) %50	(-)	(+)

Yayınlarda papiller BHK’larda CK7 pozitifliği %69-100; AMACR pozitifliği (%85-100), Ca-9 pozitifliği (0-%13,5) bildirilmiştir. Bizim papiller BHK olgularımızda ise CK7 %84,6’sında, AMACR %94,3’ünde pozitiflik gösterirken, Ca9 %65,4’ünde negatif olarak saptandı. CK7 için aradaki bu farkın, negatif sonuç veren tip 2 papiller BHK’dan kaynaklandığını düşündürmektedir. Ancak serilerdeki olgu sayıları ve antikor klonları da bu farkı etkileyebilir (121,128).

Berrak hücreli papiller BHK morfolojisindeki tümörlerin CA9 ve CK7 ile boyanma paterni ve oranı literatürde de belirtildiği şekildedir. Ancak CD10 ve AMACR boyanma oranları literatürde yayınlanan çalışmalarda da farklılık göstermektedir. Berrak hücreli papiller BHK’larda CD10 pozitifliği %16-80 arasında bildirilmiştir (73,79,129,130). AMACR

pozitifliği ise bu kadar geniş bir aralıkta olmayıp, Williamson ve arkadaşları %3 dolayında pozitiflik bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise AMACR pozitifliğini %33,3 oranında saptadık (129).

Olgularımızdan sadece birinde SDH eksikliği ilde giden BHK olabileceği düşünüldü ancak İHK inceleme panelinde bu dönemde SDH belirteci olmadığı için bu ön tanım doğrulanamadı. Literatürde, bu tümörlerin CK7, Amacr ve CD10 ekspresyonu olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (86,89,131). Bu nedenle, morfolojik olarak örtüşen olgularda İHK panelinde sadece bu belirteçler ile ayırıcı tanı yeterli olmayacaktır. SDH belirteçleri olan SDH-B ve SDH-A'nın da uygulanması hatta moleküler yöntemler ile desteklenmesi gerekir.

Olgularımızın 4'ünde fumarat hidrataz eksiklikli BHK düşünüldü ancak bu tanı da SDH eksikliği olan BHKlardaki benzer nedenlerle tanı doğrulanamadı. Literatürde bu tümörlerin immunfenotipi ile ilgili çok az çalışma vardır. Merino ve arkadaşları; CK7, CK20 ve YMA CK negatifliğini bildirmişlerdir (132). Udager ve arkadaşları da bir olguda CK7, AMACR, RCC negatif, vimentin, CD10 ve CK20 pozitif ve CA9 zayıf pozitiflik saptamışlardır (133). Bizim olgularımızda ise CK7, CD10, AMACR, RCC pozitifliği; Ca9 negatifliği dikkati çekmiştir. Yeni tanımlanan bu tümör antitelerinin immunprofili ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu panele; fumarat hidrataz eksiklikli BHK düşünülen olgular için İHK belirteçlerinden FH negatifliği ya da S-(2-succino)-cysteine (2SC) pozitifliği gösterilmesi uygun olacaktır (134–136).

Olgularımızdan üçü TFE3 pozitifliği ile Xp11 translokasyon karsinomu, biri de HMB45 ve Melan A pozitifliği ile t (6,11) translokasyon karsinomu olarak kanıtlanmıştır. Atipik papiller BHK grubunda olan iki TFE3 ve bir TFEB translokasyon karsinomu olarak düşünülen tümörlerin ise tanısı doğrulanamamıştır. İHK panelimiz standart olmayıp, TFEB translokasyon karsinom olgusunda sadece RCC pozitif iken, TFE3 translokasyon karsinom olgularında CD10, RCC, CA9 değişen oranlarda pozitif ve CK7 ise tümünde negatiftir. AMACR sadece bir olguda uygulanmış ve negatif saptanmıştır. Reuter ve arkadaşlarının derlemesinde MITF translokasyon karsinomlarında AMACR ve CA9 pozitifliği bildirilmiştir (127). Yang ve arkadaşları güçlü TFE3 pozitifliği saptanan berrak hücreli BHK olguları ve Xp11 translokasyon karsinomu olgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında translokasyon karsinomlarında CA9, CK7, Amacr ve CD10 pozitifliğini sırasıyla %10, %15, %95 ve %65 olarak bildirmişlerdir. Aynı panel ile berrak hücreli BHK ise %100, 0, %100, ve %86 saptamışlardır. Bu sonuca göre CA9'un ayırıcı tanıya katkısı tartışmasızdır (137).

Literatürdeki en geniş seri Smith ve arkadaşlarına ait olup, TFEB translokasyon karsinomu immunprofilini Katepsin K (%100), Melan (%100), HMB45 (fokal, 13 olgunun 12'si), CD10 ve RCC (14 olgunun 10'u) olarak belirtmişlerdir (93). TFEB olan tek olgumuzda da HMB45, MELAN A ve RCC pozitifliği dışında pozitif belirteç saptanmamıştır.

Non-tümöral böbrek dokusu

Sarsık ve arkadaşları (138) primer böbrek maligniteleri için çıkarılan 403 nefrektomi materyalinin incelemesinde; ikisinde amiloidoz, 5'inde segmental proliferatif ve / veya sklerotik glomerülonefrit; ve 6'sında kistik böbrek değişiklikleri bildirmişlerdir. Noroozinia ve arkadaşları tarafından (139) BHK tanısı olan 82 olguluk çalışmada 24'ünde (%29,3) normal renal parankimi, 58'inde (%70,7) renal parankiminde patolojik değişikliklerin mevcut olduğunu gördü. En sık rastlanan patolojik bulgular parankimal skar ve piyelonefrit ve vasküler skleroz olduğunu belirtildi. Parankimal skar ve vasküler değişikliklerin %36 oranında berrak hücreli BHK'da, %41 oranında papiller BHK'larda ve %53,8 oranında kromofob BHK grubunda olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda olguların %71,4'ünde non-tümöral böbrek dokusu normal görünümde, %24,2'si atrofik görünümde iken %4,4'ünde pyelonefrit bulgularının varlığı dikkati çekti. Glomerüler bir patoloji görülmedi.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya; 2012-2016 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda papille ve tübülopapiller arşitektüre sahip böbrek hücreli karsinom tanısı alan toplam 91 olgu alınmıştır. Olguların klinik ve tümörlerin histopatolojik bulguları karşılaştırılarak yeniden değerlendirilmiştir.

- Olguların yaş ortalaması 56,6'dır.
- Olguların 70'i (%76,9) erkek, 21'i (%23,1) kadındır. Serimizde erkek olguların yaklaşık 3 kat daha fazla etkilendiği görüldü.
- Tümörlerin 53'ü (%58,2) sol böbrek, 38'i (%41,8) sağ böbrek lokalizasyonunda yerleşmiştir.
- 91 olguya ait operasyon materyalinden 5'i (%5,4) konsültasyon materyali olup, bunların 3'ü radikal ve 2'si parsiyel nefrektomi materyali idi. Kalan 86 (%94,6) materyalin 3'üne nefroüretrektomi, 24'üne parsiyel nefrektomi, 59'una radikal nefrektomi uygulanmıştı.
- Onsekiz olgu (%19,8) adenom, 22 olgu (%24,2) Tip 1 PBHK, 27 olgu (%29,7) Tip 2 PBHK ve 24 olgu (%26,4) atipik PBHK olarak değerlendirildi.
- Papiller BHK (tipik ve atipik dahil) içerisinde tip 2 papiller BHK'lar (%37), tip 1 papiller BHK'lara (%30) göre daha fazla idi.
- Tümör çapı ortalama 5,03 cm olup, tümör çapı tip 2 papiller BHK'larda, tip 1'e göre daha yüksektir.
- Atipik PBHK'lar kadınlarda daha sık görülmüştür ($p=0,009$).
- Sadece atipik PBHK olan 5 olguda nüks veya metastaz görüldü.
- Papiller adenomların 10'unda multifokal yerleşimli papiller adenom görüldü.
- Atipik PBHK olgularından 5'inde, papiller adenomlardan birinde ve tip 2 PBHK olgularından birinde olmak üzere toplam 7 olguda senkron tümör saptandı.
- Tip 1 PBHK'lardan 4'ünde, tip 2 PBHK'lardan birinde, atipik papiller BHK'lardan birinde ve papiller adenomlardan birinde olmak üzere toplam 7 olguda metakron tümör saptandı.

- Olgulardan 6'sı atipik PBHK, üçü tip 2 PBHK ve biri tip 1 PBHK olmak üzere toplam 10 hasta ölmüştür.
- Ortalama genel sağkalım süresi 16,9 ay olup, atipik PBHK ortalama sağkalım süresi 17 ay (3-31) ve Tip 2 PBHK ise ortalama sağkalım süresi 19,6 ay (10-32) dir.
- On yedi olguda tanı değişikliği yapılmış olup, 3 olguya TFE3 translokasyon karsinomu, 2 olguya berrak hücreli PBHK, bir olguya papiller adenom ve bir olguya tip 2 PBHK tanısı verilmiştir. Kalan 10 olgu ise orijinal raporda tipik papiller BHK tanısı verilmiş, ancak yeniden değerlendirildiğinde daha ileri sınıflandırılmayan atipik PBHK grubu içine alınmıştır.
- Atipik PBHK grubundaki 24 olgudan 8'i (%25) berrak hücreli PBHK, 4'ü translokasyon karsinomu [üçü TFE3 (%12,5), biri TFEB (%3,1)] ve 12'si (%50) ise sınıflandırılmayan atipik PBHK olarak gruplandırıldı.
- Psödokapsül tipik PBHK'ların %80'inde görülürken, atipik PBHK'ların ise %80'i psödokapsülsüzdür.
- Berrak hücre diferansiyasyonu atipik PBHK'larda (%62) daha sıktır. Bu grubu berrak PBHK ve translokasyon karsinomu olguları oluşturmaktadır.
- Histiosit infiltrasyonu tip 2 PBH'larda, psammom tipi kalsifikasyon tip 1 papiller BHK'larda daha fazladır ($p>0,05$).
- Nekroz ve kolesterol yarıkları tip 2 papiller BHK'larında daha fazladır ($p>0,05$).
- Olguların 38'inde (%52) pür papiller patern mevcuttur. Solid-papiller patern tipik PBHK olgularında ve tübüler patern de atipik PBHK olgularında daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,43$).
- Tipik PBHK'lar içerisinde tip 1 papiller BHK'larda derece II, tip 2 papiller BHK'larda derece III daha sık bulunmuştur. Tüm grup içerisinde ise yüksek dereceli tümörler atipik PBHK'larda daha sık izlendi ($p=0,35$).
- AMACR pozitifliği ($p=0,005$), CK7 pozitifliği ($p=0,001$) ve RCC pozitifliği de ($p=0,003$) tipik PBHK'larda anlamlı olarak daha yüksekti.
- Papiller BHK olgularımızda CK7 %84,6'sında, AMACR %94,3'ünde pozitiflik gösterirken, Ca9 %65,4'ünde negatif olarak saptandı.

- Olguların sekizi (%33,3) berrak PBHK morfolojisinde olup, tümünde CA9 ve CK7 ile pozitif iken, CD10 ile %57'sinde ve AMACR ile %33'ünde pozitiflik saptandı.
- Olguların üçü TFE3 pozitifliği ile Xp11 translokasyonu olan BHK, biri de HMB45 ve Melan A pozitifliği ile t (6,11) translokasyonu olan BHK tanısı almıştır.

Tip 1 ve tip 2 PBHK'larda; gerek morfolojik ve gerekse İHK bulgular ile ayırıcı tanısının yapılabileceği, ancak atipik PBHK tanılı tümörlerinin rutin laboratuvar şartları altında ayırıcı tanısının yapılmasının mümkün olmadığı görülmüş ve bu tümörler için İHK'sal ya da moleküler yöntemler uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. MacLennan GT, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Bostwick D, Cheng L, editors. 2008.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Mar 6];136(5):E359–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
3. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2019 Mar 6];60(4):615–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283811007226?via%3Dihub>
4. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon; 2016.
5. Alshenawy HA. Immunohistochemical panel for differentiating renal cell carcinoma with clear and papillary features. *J Microsc Ultrastruct* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 11];3(2):68–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30023184>
6. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* [Internet]. 1997 Jun [cited 2019 Apr 17];10(6):537–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195569>
7. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2019 Mar 11];37(10):1469–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519>
8. Pignot G ECCSE al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. 2007;(69):230–5.
9. EAU GUIDELINES ON RENAL CELL CARCINOMA [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Carcinoma-2016-Pocket.pdf>
10. Rini B.I., McKiernan J.M., Chang S.S., Choueiri T.K. KPA. AJCC Cancer Staging. In: In

- Amin, M.B., Edge, S.B., Greene F., editor. Newyork; 2017. p. 739–48.
11. Webster WS, Lohse CM, Thompson RH, Dong H, Frigola X, Dicks DL, et al. Mononuclear cell infiltration in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival. *Cancer* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2019 Mar 7];107(1):46–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21951>
 12. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ ANKARA, 2016 [Internet]. [cited 2019 Mar 8]. Available from: [http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana Rapor 2016 \(v01.2\).pdf](http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana_Rapor_2016_(v01.2).pdf)
 13. ...:Türkiye İstatistik Kurumu Web sayfalarına Hoş Geldiniz:... [Internet]. [cited 2019 Mar 8]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083
 14. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Mar 8];31(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596434>
 15. Medina-Rico M, Ramos HL, Lobo M, Romo J, Prada JG. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Mar 8];12(3):E154–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283089>
 16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Feb 16 [cited 2019 Mar 8];371(9612):569–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
 17. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Mar 8];126(3):692–702. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.24803>
 18. Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Mar 8];18(6):1730–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505906>

19. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2008 Dec 3 [cited 2019 Mar 8];100(23):1695–706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033572>
20. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2019 Mar 8];114(1):101–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.20618>
21. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks [Internet]. Vol. 70, *European Urology*. Elsevier; 2016 [cited 2019 Mar 8]. p. 458–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815005485>
22. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Jan 7 [cited 2019 Mar 11];167(4):438–46. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm321>
23. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Mar 5];70(1):93–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559>
24. Siegel Scott C, Jinot J, Siegel Scott C, Jinot J. Trichloroethylene and Cancer: Systematic and Quantitative Review of Epidemiologic Evidence for Identifying Hazards. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2019 Mar 11];8(11):4238–71. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/8/11/4238>
25. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, et al. Renal papillary adenoma—a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2019 Mar 22];38(2):239–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817706004862?via%3Dihub>
26. Kuroda et al. Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on

- clinical and pathobiological aspects. [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: http://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_27/27_11/27_11_1407.htm
27. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* [Internet]. 2010 Apr 19 [cited 2019 Mar 25];456(4):355–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-010-0898-4>
 28. Victor E. Reuter Satish K. Tickoo. *Sternberg Surgical Pathology*. In: Mills S.E. CD, Greenson J.K., Reuter V.E. SMH, editors. 2010. p. 1757–99.
 29. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2019 Mar 11];49(5):798–805. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283805008316?via%3Dihub>
 30. MacLennan GT, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. In: second. 2008. p. 77–171.
 31. Koudijs KKM, Terwisscha van Scheltinga AGT, Böhringer S, Schimmel KJM, Guchelaar H-J. The impact of estimated tumour purity on gene expression-based drug repositioning of Clear Cell Renal Cell Carcinoma samples. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 21 [cited 2019 Feb 26];9(1):2495. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-39891-y>
 32. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Re: Multilocular Cystic Renal Cell Carcinoma with Focus on Clinical and Pathobiological Aspects. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2019 Mar 13];63(2):400–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283812013486>
 33. Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Mar 13];36(10):1425–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982885>
 34. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al.

- Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2002 Mar [cited 2019 Mar 13];26(3):281–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859199>
35. Hora M, Hes O, Klecka J, Boudová L, Chudáček Z, Kreuzberg B, et al. Rupture of papillary renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 2004 [cited 2019 Mar 13];38(6):481–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841782>
 36. Cancer Genome Atlas Research Network WM, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 14 [cited 2019 Mar 13];374(2):135–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536169>
 37. Chen Y-B, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Mar 14];38(5):627–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441663>
 38. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM, Merino MJ. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Mar 14];37(1):74–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211287>
 39. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: A Syndrome Associated With an Aggressive Form of Inherited Renal Cancer. *J Urol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Mar 14];177(6):2074–80. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2007.01.155>
 40. Prof. Dr. SEN SAİT. ÜROPATOLOJİ. In: Prof. Dr. KUTSAL YÖRÜKOĞLU, Prof. Dr. BURÇİN TUNA, editors. Izmir; 2016. p. 55–125.
 41. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2001 Oct [cited 2019 Mar 14];69(4):876–82. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533913>

42. Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Rioux-Leclercq N, de la Taille A, Novara G, Tostain J, et al. Collecting Duct Renal Cell Carcinoma: A Matched Analysis of 41 Cases. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 Mar 14];52(4):1140–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283807001133?via%3Dihub>
43. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Mar 14];182(6):2595–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836761>
44. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 Mar 14];36(9):1265–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895263>
45. Zou H, Kang X, Pang L-J, Hu W, Zhao J, Qi Y, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: a clinicopathological and comparative genomic hybridization study. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 14];7(1):236. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885478/>
46. Argani P, Hicks J, Marzo AM De, Albadine R, Illei PB, Ladanyi M, et al. Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma (RCC): Extended Immunohistochemical Profile Emphasizing Novel RCC Markers. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 14];34(9):1295. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449149/>
47. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, Martignoni G, Zhong M, Ladanyi M, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age and stage. *Mod Pathol* [Internet]. 2014 Jun 6 [cited 2019 Mar 15];27(6):875–86. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol2013208>
48. Rao Q, Xia Q-Y, Cheng L, Zhou X-J. Molecular genetics and immunohistochemistry characterization of uncommon and recently described renal cell carcinomas. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 3];28(1):29–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27041925>

49. Magers MJ, Udager AM, Mehra R. MiT Family Translocation-Associated Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Update With Emphasis on Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Mimics. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2019 Apr 3];139(10):1224–33. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2015-0196-RA>
50. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary Renal Neoplasms with the ASPL-TFE3 Gene Fusion of Alveolar Soft Part Sarcomă: A Distinctive Tumor Entity Previously Included among Renal Cell Carcinomas of Children and Adolescents. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2019 Apr 3];159(1):179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850400/>
51. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Apr 3];32(2):103–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257015000040?via%3Dihub>
52. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, Bailey ST, Kim WY, Brugarolas J, et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2019 Mar 5];10(7):859–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22638109>
53. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Mar 15];74(1):153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685938>
54. Sen S. Böbrek Tümörlerinin Morfolojik ve Moleküler Özellikleri. *Bull Urooncology*. 2015;278–84.
55. Podduturi V, Adair CF, Zhang H. Tubulocystic carcinoma of the kidney. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Mar 15];28(3):384–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26130898>
56. Kuroda N, Shiotsu T, Kawada C, Shuin T, Hes O, Michal M, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma arising in acquired cystic disease of the kidney: an immunohistochemical and genetic study. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2019 Mar 15];15(4):282–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1092913410000444?via%3Dihub>

57. Deng F-M, Kong MX, Zhou M. Papillary or pseudopapillary tumors of the kidney. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Mar 15];32(2):124–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257015000064?via%3Dihub>
58. Yıldırım A, Şanlı Ö, Ateş F, Uruç F, Rifaioğlu MM, editors. *Böbrek Kanseri Güncelleme*. 2016. 1–60 p.
59. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1982 Oct [cited 2019 Mar 17];6(7):655–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
60. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. [cited 2019 Jun 13]; Available from: www.zora.uzh.ch/year:2016
61. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 17];37(10):1518–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025522>
62. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2019 Mar 17];27(5):612–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
63. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Jun 11];210(4):234–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S034403381400003X>
64. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of Cytokeratins and Vimentin in Adult Renal Neoplasms and Normal Renal Tissue. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Jun 13];29(6):747–54. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000478-200506000-00004>
65. Wu J, Xu W-H, Wei Y, Qu Y-Y, Zhang H-L, Ye D-W. An Integrated Score and

- Nomogram Combining Clinical and Immunohistochemistry Factors to Predict High ISUP Grade Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 14];8:634. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30619768>
66. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Jul 3];135(1):92–109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21204715>
 67. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of Immunohistochemistry in Diagnosing Renal Neoplasms: When Is It Really Useful? *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Jul 3];136(4):410–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458903>
 68. Ayub Medical College. N, SPARC (Organization) N, Haroon A, Ali Z, Ahmad IN. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC. [Internet]. Vol. 30, Journal of Ayub Medical College Abbottabad. Ayub Medical College; 1988 [cited 2019 Jul 3]. 325–332 p. Available from: <https://jamc.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/3198>
 69. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, Hutterer GC, Perrotte P, Capitanio U, et al. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Jul 3];2(6):610–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066680>
 70. Qu Y, Chen H, Gu W, Gu C, Zhang H, Xu J, et al. Age-dependent association between sex and renal cell carcinoma mortality: a population-based analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2019 Jul 3];5:9160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779055>
 71. Humera, Ali S, Kehar SI. Morphological Variants of Renal Carcinoma in Radical Nephrectomy Specimens. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Jul 3];25(9):654–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374360>
 72. Pivovarcikova K, Martinek P, Grossmann P, Trpkov K, Alaghehbandan R, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma: Chromosomal numerical aberration analysis of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Jun 12];39:63–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913419300310>

73. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2019 Jul 3];32(8):1239–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594469>
74. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, et al. Renal papillary adenoma—a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2019 Jul 3];38(2):239–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817706004862?via%3Dihub>
75. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, et al. Molecular Genetic Evidence for the Independent Origin of Multifocal Papillary Tumors in Patients with Papillary Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2019 Jul 3];11(20):7226–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243792>
76. Young JR, Coy H, Douek M, Lo P, Sayre J, Pantuck AJ, et al. Type 1 papillary renal cell carcinoma: differentiation from Type 2 papillary RCC on multiphasic MDCT. *Abdom Radiol* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2019 Apr 12];42(7):1911–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-017-1091-x>
77. Chevarie-Davis M, Riazalhosseini Y, Arseneault M, Aprikian A, Kassouf W, Tanguay S, et al. The morphologic and immunohistochemical spectrum of papillary renal cell carcinoma: study including 132 cases with pure type 1 and type 2 morphology as well as tumors with overlapping features. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2019 Mar 19];38(7):887–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919183>
78. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, 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* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2019 Jul 3];30(2):141–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434887>
79. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 Jul 3];34(11):1608–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924276>

80. Williamson SR, Zhang S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, Brunelli M, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma-like tumors in patients with von Hippel-Lindau disease are unrelated to sporadic clear cell papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2019 Jul 3];37(8):1131–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648463>
81. Adam J, Couturier J, Molinié V, Vieillefond A, Sibony M. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2019 Jul 3];58(7):1064–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2011.03857.x>
82. Gill AJ, Pachter NS, Clarkson A, Tucker KM, Winship IM, Benn DE, et al. Renal Tumors and Hereditary Pheochromocytoma-Paraganglioma Syndrome Type 4. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 3 [cited 2019 Jul 3];364(9):885–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1012357>
83. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2019 Jul 3];35(10):1578–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934479>
84. Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Jul 3];38(12):1588–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025441>
85. Li Y, Reuter VE, Matoso A, Netto GJ, Epstein JI, Argani P. Re-evaluation of 33 ‘unclassified’ eosinophilic renal cell carcinomas in young patients. *Histopathology* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 May 29];72(4):588–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898443>
86. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2015 Jan 18 [cited 2019 Jul 3];28(1):80–94. Available from:

<http://www.nature.com/articles/modpathol201486>

87. Trpkov K, Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Mar 5];74(1):31–59. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13727>
88. Trpkov K, Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 May 24];74(1):31–59. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13727>
89. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, McCue P, Czapiewski P, Langfort R, Waloszczyk P, et al. Mapping of succinate dehydrogenase losses in 2258 epithelial neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jul 3];22(1):31–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531856>
90. Ladanyi; PAAC-CFSD-RHRB-GTH, Antonescu CR, Couturier J, Fournet J-C, Sciort R, Debiec-Rychter M, et al. PRCC-TFE3 Renal Carcinomas. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2019 Apr 12];26(12):1553–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459622>
91. Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Mar 19];18(2):120–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326010>
92. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Jul 3];32(5):656–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344867>
93. Smith NE, Illei PB, Allaf M, Gonzalez N, Morris K, Hicks J, et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2019 Jul 3];38(5):604–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618616>
94. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Smith N, et al. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded

- material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Jul 3];36(10):1516–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892601>
95. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, et al. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11) (p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Jul 3];158(6):2089–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395386>
 96. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2001 Mar 13 [cited 2019 Jul 3];98(6):3387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248088>
 97. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Jul 3];40(7):865–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900816>
 98. Smith SC, Trpkov K, Chen Y-B, Mehra R, Sirohi D, Ohe C, et al. Tubulocystic Carcinoma of the Kidney With Poorly Differentiated Foci: A Frequent Morphologic Pattern of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 3];40(11):1457–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27635946>
 99. Alomari AK, Netter OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJ. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2019 Jul 3];46(10):1418–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817715002117?via%3Dihub>
 100. Polifka I, Agaimy A, Herrmann E, Spath V, Trojan L, Stöckle M, et al. High proliferation rate and TNM stage but not histomorphological subtype are independent prognostic markers for overall survival in papillary renal cell carcinoma.

Hum Pathol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Jul 3];83:212–23. Available from:



- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817718303113?via%3Dihub>
101. Yu W, Zhang W, Jiang Y, Wang Y, Li Y, Wang J, et al. Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: New diagnostic and prognostic information. *Acta Histochem* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2019 Jul 3];115(5):452–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065128112001444?via%3Dihub>
 102. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. Histologic Tumor Necrosis Is an Independent Prognostic Indicator for Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinoma. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2019 Jul 3];137(2):283–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPLBK9L9KDYQZP>
 103. Collins J, Epstein JI. Prognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Jul 3];66:108–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817717302320?via%3Dihub>
 104. Lefèvre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, et al. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 Jul 3];29(12):1576–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327429>
 105. Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosì M, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2019 Jul 3];10(3):133–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1092913405002091?via%3Dihub>
 106. Kunju LP, Wojno K, Wolf JS, Cheng L, Shah RB. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2019 Jul 3];39(1):96–101. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817707002936?via%3Dihub>
 107. Mai KT, Kohler DM, Robertson SJ, Belanger EC, Marginean EC. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: Mimic of renal oncocytoma. *Pathol Int* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2019 Jul 3];58(3):164–8. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1827.2007.02205.x>

108. Xia Q-Y, Rao Q, Shen Q, Shi S-S, Li L, Liu B, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 3];6(7):1392–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826421>
109. Han G, Yu W, Chu J, Liu Y, Jiang Y, Li Y, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological and genetic analysis and indolent clinical course in 14 cases. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Jul 3];213(1):1–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033816300760?via%3Dihub>
110. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Jul 3];74(1):4–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13735>
111. Cornejo KM, Dong F, Zhou AG, Wu C-L, Young RH, Braaten K, et al. Papillary renal cell carcinoma: correlation of tumor grade and histologic characteristics with clinical outcome. *Hum Pathol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Apr 18];46(10):1411–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817715002439>
112. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1997 Jun 1 [cited 2019 Mar 5];21(6):621–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199639>
113. Ha Y-S, Chung J-W, Choi SH, Lee JN, Kim HT, Kim T-H, et al. Clinical Significance of Subclassification of Papillary Renal Cell Carcinoma: Comparison of Clinicopathologic Parameters and Oncologic Outcomes Between Papillary Histologic Subtypes 1 and 2 Using the Korean Renal Cell Carcinoma Database. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2019 May 29];15(2):e181–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767316302233?via%3Dihub>
114. S W, O G. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;

115. SATO S, SHINOHARA N, SUZUKI S, HARABAYASHI T, KOYANAGI T. Multiple primary malignancies in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2019 Jul 3];11(5):269–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-2042.2004.00792.x>
116. BEISLAND C, TALLERAAS O, BAKKE A, NORSTEIN J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2019 Jul 3];97(4):698–702. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2006.06004.x>
117. Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Jul 3];160(4):1255–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751330>
118. Wegner HEH. Multiple primary cancers in urologic patients Audit of 19-year experience in Berlin and review of the literature. *Urology* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2019 Jul 3];39(3):231–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0090429592902969?via%3Dihub>
119. Mydlo JH, Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature. *Urology* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2019 Jul 3];58(6):864–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429501013942?via%3Dihub>
120. Oka H, Kobayashi S, Kobayashi T, Shugino Y, Matsui Y, Fujikawa K, et al. [Multiple primary cancers limited to the urological field]. *Hinyokika Kiyo* [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Jul 3];47(6):405–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11496396>
121. Alshenawy HA. Immunohistochemical panel for differentiating renal cell carcinoma with clear and papillary features. *J Microsc Ultrastruct* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Apr 18];3(2):68–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213879X1500005X>
122. Bazille C, Allory Y, Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. [Immunohistochemical characterisation of the main histologic subtypes of epithelial renal tumours on tissue-microarrays. Study of 310 cases]. *Ann Pathol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Jul 3];24(5):395–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738865>

123. Allory Y, Bazille C, Vieillefond A, Molinié V, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. Profiling and classification tree applied to renal epithelial tumours. *Histopathology* [Internet]. 2007 Nov 23 [cited 2019 Jul 3];0(0):071127165629007-??? Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2007.02900.x>
124. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Jul 3];131(8):1290–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683191>
125. Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2019 Jul 3];32(2):177–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223319>
126. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2019 Jul 3];31(8):1149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667536>
127. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 Jul 3];38(8):e35-49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025368>
128. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel–Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* [Internet]. 2011 Sep 20 [cited 2019 Jul 3];24(9):1207–20. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol201180>
129. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* [Internet]. 2013 May 14 [cited 2019 May 28];26(5):697–708. Available from:

<http://www.nature.com/articles/modpathol2012204>

130. Aron M, Chang E, Herrera L, Hes O, Hirsch MS, Comperat E, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2019 Jul 3];39(7):873–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970682>
131. Wang G, Rao P. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma: A Short Review. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jul 3];142(10):1284–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281364>
132. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 Jul 3];31(10):1578–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895761>
133. Udager AM, Alva A, Chen Y-B, Siddiqui J, Lagstein A, Tickoo SK, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC): a rapid autopsy report of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Jul 3];38(4):567–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625422>
134. Chan E, Rabban JT, Mak J, Zaloudek C, Garg K. Detailed Morphologic and Immunohistochemical Characterization of Myomectomy and Hysterectomy Specimens From Women With Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome (HLRCC). *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2019 May 31 [cited 2019 Jul 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31162287>
135. Ohe C, Smith SC, Sirohi D, Divatia M, de Peralta-Venturina M, Paner GP, et al. Reappraisal of Morphologic Differences Between Renal Medullary Carcinoma, Collecting Duct Carcinoma, and Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2019 Jul 3];42(3):279–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309300>
136. Kuroda N, Ohe C, Kato I, Furuya M, Baba M, Nagashima Y, et al. Review of hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects of renal tumors. *Polish J Pathol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul

3];68(4):284–90.



Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/pjp.2017.73920>

137. Yang B, Duan H, Cao W, Guo Y, Liu Y, Sun L, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma with TFE3 strong positive immunostaining: morphology, immunohistochemistry, and FISH analysis. *Mod Pathol* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2019 Jul 3];1. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0283-z>
138. Sarsık B, Şimşir A, Yılmaz M, Yörükoğlu K, Şen S. Spectrum of nontumoral renal pathologies in tumor nephrectomies: nontumoral renal parenchyma changes. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Jun 13];17(2):176–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1092913412001311?via%3Dihub>
139. Noroozinia F, Makhdoomi K, Behnamfard H, Mohammadi S, Dindarian S, Bagheri M, et al. The pathological evaluation of nonneoplastic kidney disorder in tumor nephrectomy specimens. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 13];29(3):586–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29970734>

EKLER

Ek 1. Etik kurul izin belgesi



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : Kararlar 18-12.1T/27

Sayın, Doç. Dr. Banu SARSIK KUMBARACI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız, "**Papiller Morfoloji Gösteren Böbrek Tümörlerinin Ayırıcı Tanısında Histopatolojik Ve İmmunohistokimyasal Bulguların Değeri.**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazmanızın bir örneğinin varsa diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzadır

Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir
örneği elden gönderilecektir)



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Papiller Morfoloji Gösteren Böbrek Tümörlerinin Ayırıcı Tanısında Histopatolojik Ve İmmunohistokimyasal Bulguların Değeri.
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2018-12-17/27
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Banu SARIK KUMBARACI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	2018-12-17/27
	BİLGİLENDİRME FORMU	2018-12-17/27
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐ Hemşireliği AD
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ Ege Üniversitesi
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER	☐ Diğer
	Karar Nu: 18-12.17/27	Tarih: 26.12.2018
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödettirmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Aliye
MANDIRACIOĞLU

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Papiller Morfoloji Gösteren Böbrek Tümörlerinin Ayıncı Tanısında Histopatolojik Ve İmmunohistokimyasal Bulguların Değeri.
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 18-12.1T/27				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Dış Hek. Fakültesi Periodontoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD.	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Ali...

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
------------	----------------------	-------

Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ

!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Materyalinizdeki tümör dokusunda tümör belirleyicilerinin, tümörün tanınmasını ve diğer böbrek tümörleri ile ayrımının yapılmasında kullanılan immünohistokimyasal markerların araştırılmasıdır. Bu çalışmada sizin için beklenen yarar ya da zarar yok olup bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla ileride sizin hastalığınıza sahip kişilerin nasıl yaklaşacağımıza, hangi tedaviyi izleyeceğimize ve hastalığının seyri konusunda bir öngöründe bulunmamıza yardımcı olabileceksiniz

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için böbrek tümörü nedeniyle opere edilmiş olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışma için size ek bir işlem yapılmayacaktır. Tüm incelemeler ameliyat materyalinizde gerçekleştirilecektir. Sonuçların hastalığınızın gidişi ile karşılaştırılması için hastane kayıtları ve dosyaları kullanılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak rutin kontrollerinizi hastanemizde yaptırmanız ve sonuçları dosyanıza işletmeniz sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100±20'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 1 yıldır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada sizin için beklenen yarar ya da zarar yok olup bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla ileride sizin hastalığınıza sahip kişilerin nasıl yaklaşacağımıza, hangi tedaviyi izleyeceğimize ve hastalığının seyri konusunda bir öngöründe bulunmamıza yardımcı olabileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu çalışmada bu çalışma ile ilgili olarak ek hiç bir şey yapılmayacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Bizimle ilişki kurmadığınız ve rutin kontrollerinize gelmediğinizde sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabiliriz.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Biz sadece araştırma yapıyoruz, bu çalışmaya girdiğiniz sorunla ilgili başka bir tedavi yapılmayacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Yapılan tüm işlemler sizin böbrek tümör materyaliniz ile ilgili yapılmaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Bu çalışma ile ilgili bir sorun yaşamayacaksınız. Ancak yine de herhangi bir soru ya da düşünceniz olursa 05063000743 nolu telefondan Dr. Betül Geroğlu ile görüşebilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Çalışma kapsamında sadece böbrek ameliyat materyalinizin incelenmesi sırasında yapılacak olan ek incelemelere bir ücret ödemeyeceksiniz.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum: Bilimsel Araştırma Proje Fonu'dur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu size yapılacak işlemleri etkilemeyecektir. Araştırmacı, rutin kontrollerinizi yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız gibi nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	DOÇ. DR. BANU SARSIK KUMBARACI	
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 3. Olgu rapor formu

OLGU RAPOR FORMU ÖRNEĞİ

Tarih:

1. **Çalışma Adı/Kodu:** Böbrekte Papiller Morfoliji Gösteren Tümörlerde Ayırıcı Tanı

-Biyopsi No :

-Olgu no.:

-Operasyon tarihi:

-Doğum tarihi:

-Yaş :

-Cinsiyet :

-Tanı :

-Radikal/Parsiyel:

-Tümör çapı:

-Histolojik tip:

-Notlar:

Doç.Dr. Banu Sarsık

Kumbaracı Ege Üniversitesi Tıp

Fakültesi Tıbbi Patoloji

Anabilim Dalı

EK 4. Benzeşim raporu

PAPİLLER MORFOLOJİ GÖSTEREN BÖBREK TÜMÖRLERİNİN AYIRICI TANISINDA HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 4	% 3	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.jcam.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	aydinichastaliklarigunleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	Sait Şen. "Morphologic and Molecular Charecteristics of Renal Tumors", Üroonkoloji Bülteni, 2015 Yayın	<% 1
5	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Isik University Öğrenci Ödevi	<% 1

8	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
9	www.ichastaliklarihemsireligi.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.science.gov İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<% 1
12	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	chemlife.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	ALİOSMANOĞLU, Çiğdem, ALİOSMANOĞLU, İbrahim, KAPAN, Murat, BÖYÜK, Abdullah and ÖNDER, Akın. "Yanık yoğun bakımda elektrik çarpması nedeniyle izlenen çocukların takip ve tedavi sonuçları", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
16	Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

18	"Genitourinary", Laboratory Investigation, 02/2011 Yayın	<% 1
19	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.gata.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	ÖZMEN, Zafer and ALBAYRAK, Eda. "İnsidental Olarak Saptanan Bochdalek Hernilerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi", Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı, 2017. Yayın	<% 1
23	"Genitourinary Pathology", Laboratory Investigation, 2015. Yayın	<% 1
24	Felipe De Paula Saboia, Mohamad Abdul Majid Chams, Marcelo Mazza do Nascimento. "AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES PORTADORES DE RIM ÚNICO", Revista Médica da UFPR, 2017 Yayın	<% 1
25	Antonelli, A.. "Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1	<% 1

and type 2 papillary renal cell carcinoma",
Cancer Genetics and Cytogenetics, 201006

Yayın

26

Martin J. Magers, Carmen M. Perrino, Harvey M. Cramer, Howard H. Wu. "Cytomorphologic comparison of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma: A retrospective analysis of 28 cases", Cancer Cytopathology, 2019

Yayın

<% 1

27

BALCI, Sevcan Yıldız and YENİCE ŞAHİN, Özlem. "Prematüre retinopatisinde etiopatogenez", Galenos, 2012.

Yayın

<% 1

28

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

29

"Abstracts", Public Health Nutrition, 2013

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde