

Renal Hücreli Karsinomlarda Patolojik Prognostik Parametrelerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN ¹

ÖZ

Amaç: Böbrek kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasındadır. Sosyoekonomik gelişme durumlarına göre farklılıklar göstermekle birlikte pek çok ülkede insidans ve mortalite oranları artmaktadır. Bu çalışmada renal hücreli karsinomların (RHK) patolojik prognostik parametrelerini literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: RHK tanısı alan toplam 105 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, ameliyat tipi (parsiyel/total rezeksiyon), patolojik tanı, tümör lokalizasyonu, makroskopik tümör görünümü, tümör sınırları (düzenli/düzensiz), tümör derecesi, tümör büyüme paterni, tümör çapı, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu, renal ven invazyonu, tümörde nekroz ve kistik dejenerasyon varlığı, patolojik tümör evresi, üreter cerrahi sınır, adrenal bez tutulumu ve metastatik tümör durumu verileri hasta dosyalarından ve patoloji raporlarından retrospektif olarak elde edildi. Prognostik parametreler gözden geçirildi.

Bulgular: Olguların 71'i erkek, 34'ü kadındı. Yaş aralığı 26 ile 87 arasındaydı. En sık görülen alt tip berrak hücreli olup (n=80), onu papiller tip 1 (n=12), kromofob (n=8) ve papiller tip 2 (n=5) RHK'lar takip ediyordu. Tümör çapı 1,7 cm ile 17 cm arasındaydı. Olguların %71,1'inin nükleer derecesi 2 olarak izlendi. 27 olguda renal kapsül invazyonu mevcut olup, perirenal yağ doku invazyonu 19 olguda görüldü.

Sonuç: RHK'lar farklı histolojik alt tiplere sahip, ayırt edici genetik ve moleküler değişiklikler içeren, farklı klinik davranışları nedeniyle terapilere farklı yanıtlar veren hastalıkların bir spektrumudur. Bireyselleştirilmiş surveyans protokolleri oluşturulmada, hasta danışmasında ve gelecekteki potansiyel adjuvan tedaviyi belirlemede prognostik parametreler önemli role sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom; berrak hücreli; kromofob; papiller tip 1; papiller tip 2.

Evaluation of Pathological Prognostic Parameters in Renal Cell Carcinomas: A Single Center Experience

ABSTRACT

Aim: Kidney cancers are the most common cancers in the world. Incidence and mortality rates are increasing in many countries, although they differ according to their socio-economic development status. This study, it was aimed to evaluate the pathological prognostic parameters of renal cell carcinomas (RCC) in the light of literature information.

Material and Methods: A total of 105 cases diagnosed with RCC were included in the study. Patients' age, gender, type of surgery (total/subtotal resection), pathological diagnosis, tumor localization, macroscopic tumor appearance, tumor margins (regular/irregular), tumor grade, tumor growth pattern, tumor diameter, renal capsule invasion, perirenal lipomatous tissue invasion, renal vein invasion, presence of tumor necrosis and cystic degeneration, pathological tumor stage, ureter surgical margin, adrenal gland involvement, and metastatic tumor status data were obtained from patient files and pathology reports. Prognostic parameters were reviewed.

Results: 71 of the cases were male and 34 of them were female. The age range was between 26 and 87. The most common subtype was clear cell (n=80), followed by papillary type 1 (n=12), chromophobe (n=8) and papillary type 2 (n=5) RCCs. The tumor diameter was between 1.7 cm and 17 cm. The nuclear grade was observed as 2 in 71,1% of the cases. Renal capsule invasion was present in 27 cases, and perirenal adipose tissue invasion was seen in 19 cases.

Conclusion: RCCs are a spectrum of diseases with different histological subtypes, with distinctive genetic and molecular changes, and with different responses to therapies due to different clinical behaviors. Prognostic parameters play an

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

important role in establishing individualized surveillance protocols, patient counseling, and determining potential future adjuvant therapy.

Keywords: Renal cell carcinoma; clear cell; chromophobe; papillary type 1; papillary type 2.

GİRİŞ

Böbrek kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasındadır. Tüm yetişkin malignitelerinin erkeklerde %5, kadınlarda %3'ünü oluştururlar ve erkeklerde yedinci, kadınlarda onuncu en sık görülen kanserdir. Ancak bu istatistikler sadece parenkim kanserlerini değil, renal pelvisteki ürotelyal karsinomları da kapsamaktadır. Renal hücreli karsinomlar (RHK) böbrek kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır (1). Dünya çapında kanserden ölümlerde 16. sık görülen sebeptir. Sosyoekonomik gelişme durumlarına göre farklılıklar göstermekle birlikte pek çok ülkede insidans ve mortalite oranları artmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerdeki ve erkeklerdeki insidansın daha yüksek olma sebebi kesinleşmiş olmasa da genomik, mesleki ve sigara içiciliği gibi diğer çevresel toksinlere maruz kalma nedenleri arasında olabilir (3). Genetik predispozisyon, herediter hastalıklar, obezite, sigara içiciliği, çeşitli nefrotoksik endüstriyel kimyasallar, ilaçlar ve radyoaktivite hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir. RHK hücrelerindeki glukoz ve lipid metabolizmasının spesifitesi bu tümörün metabolik bir hastalık olarak araştırılmasına yol açmıştır (4). Olguların sadece %10'u klasik semptomlarla başvurur ve %60 kadarı insidental olarak saptanır (2,5). Hematüri ileri değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerini gerektiren önemli bir uyarıcı semptomdur. Tedavi seçenekleri arasında ablasyon, nefron koruyucu tümör eksizeyonu, nefrektomi ve sistemik tedaviler yer almaktadır (6). Son yıllarda RHK'ların patolojik değerlendirmesini standardize etmek için çok yol kat edilmiş olsa da bu heterojen tümörlerde sınıflama ve derecelendirmede zorluk yaşanan alanlar mevcuttur (7). Bu çalışmada RHK'ların sınıflaması, derecelendirmesi, patolojik parametrelerinin literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

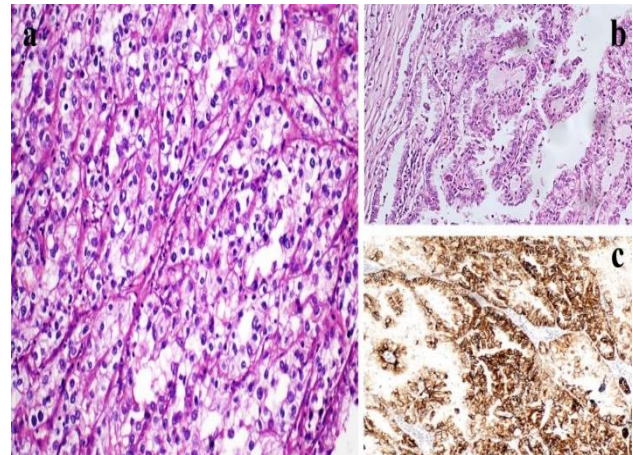
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2012-2022 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıbbi Patoloji laboratuvarında renal hücreli karsinom tanısı almış bütün rezeksiyon materyalleri retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 20.06.2022 tarih 2022/121 sayılı izin alındı ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyuldu. Renal hücreli karsinom tanısı alan toplam 105 olgu çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri *renal hücreli karsinom tanısı almış olmak, **renal hücreli karsinom alt tipinin belirlenmiş olması ***tümörün total ya da parsiyel nefrektomi ile çıkarılmış olması' olarak belirlenmiştir. İğne biyopsisi ile tanı alan, prognostik parametrelere ulaşılamayan ve tümör alt tipi belirlenememiş olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara ait yaş, cinsiyet, ameliyat tipi (total/subtotal rezeksiyon), patolojik tanı, tümör lokalizasyonu, makroskopik tümör görünümü, tümör sınırları (düzenli/düzensiz), tümör derecesi, tümör büyüme paterni, tümör çapı, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal ven invazyonu,

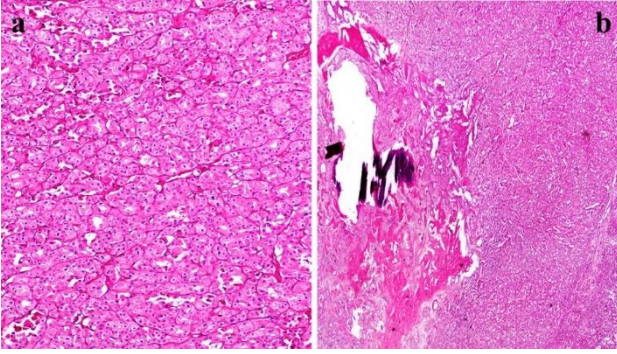
tümörde nekroz ve kistik dejenerasyon varlığı, patolojik tümör evresi (Dünya Sağlık Örgütü Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Evrelemesi 4. Baskı, 2016), üreter cerrahi sınır, adrenal bez tutulumu ve metastatik tümör durumu verileri hasta dosyalarından ve patoloji raporlarından retrospektif olarak elde edildi. Sonuçlar literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirildi.

BULGULAR

Olguların 71'i (%68) erkek, 34'ü (%32) kadındı. Yaş aralığı 26 ile 87 arasındaydı. Median yaş 63 bulundu. Hastaların 34'üne parsiyel nefrektomi, 71'ine ise total nefrektomi uygulanmıştı. Tümörlerin 60'ı (%57) sağ böbrek yerleşimli olup, 45'i (%43) sol böbrekteydi. En sık görülen alt tip berrak hücreli olup (n=80), onu papiller tip 1 (n=12), kromofob (n=8) ve papiller tip 2 (n=5) RHK'lar takip ediyordu. Tümör çapı 1,7 cm ile 17 cm arasındaydı. ISUP nükleer derece 10 olguda 1, 81 olguda 2, 12 olguda 3 ve iki olguda 4 olarak değerlendirildi (Şekil 1 ve 2). Tümörlerin 73'ü düzenli sınırlı iken 32'sinin sınırları infiltratif karakterdeydi. Olguların 38'inde tümörde kistik dejenerasyon dikkati çekmiş olup (%36,2), 28'inde nekroz mevcuttu (%26,6). Yaygın olarak alveolar büyüme paterni (%62) mevcut olup bunu solid (%23,8) ve papiller (%13,3) paternler izliyordu. Farklı büyüme paternlerinin bir arada görüldüğü olgular da mevcut olup, iki olguda sarkomatoid diferansiyasyon dikkati çekti. Tümörlerin 27'sinde renal kapsül invazyonu mevcut olup, perirenal yağ doku invazyonu 19 olguda, renal ven invazyonu dört olguda görüldü. Patolojik tümör evresi olguların 32'sinde pT1a, 31'inde pT1b, 15'inde pT2a, 5'inde pT2b, 13'ünde pT3a, 1'inde pT3b ve 8'inde pT4 idi. Evre 4 olan 8 olguda uzak metastaz mevcuttu, karaciğer (1), sağ iliak kemik (1), vertebra (2), mesane (1), supraklaviküler lenf nodu (1), deri (1) ve kolon (1) metastaz izlenen uzak organlardı. Tümör çevresi böbrek parankiminde olguların 36'sında patolojik bir durum izlenmese de, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, fokal tiroidizasyon bulguları gibi tümör basısı ile ilişkili değişiklikler yaygın olarak mevcuttu. Eşlik eden lezyon olarak bir polikistik görünümde böbrek mevcut olup, iki papiller adenom ve yedi basit renal kist görüldü. Yapılan operasyonlarda 25 olguda adrenaletomi uygulanmış, üç olguda tümöral infiltrasyon izlenmiş olup, bir olguda adrenokortikal adenom saptanmıştır.



Şekil 1. ISUP derece 2 berrak hücreli tip RHK, H&E x20 (a), Tip 1 papiller RHK, H&E x20 (b), CK7 x10 (c)



Şekil 2. Kromofob RHK, H&E x10 (a), osseöz metaplazi odakları içeren kromofob RHK, H&E x2 (b).

TARTIŞMA

Renal hücreli karsinomlar dünya çapında her yıl yaklaşık 400.000 insanı etkiler. Ortalama tanı yaşı 60 olup, erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülür (8). Çocuklarda çok nadirdir (2). Serimizdeki RHK'lu hastaların median yaşı 63 olup, erkek kadın oranı 2,08/1 idi. Lokalize RHK'larda, parsiyel rezeksiyondan sonra %30 oranında rekürrens bildirilmektedir. Olgularımızın %67,6'sına total nefrektomi uygulanmıştı. Bireyselleştirilmiş surveyans protokolleri oluşturmada, hasta danışmasında ve gelecekteki potansiyel adjuvan tedaviyi belirleyebilmek için patoloji raporundaki prognostik parametreler değerlidir (9).

RHK'larda histolojik klasifikasyon belirlenirken, tanımlama için kullanılan terminoloji çeşitli deskriptif ve karakteristik özelliklere dayanmaktadır (2). Alt tiplerde isimlendirme baskın sitoplazmik özelliklere ve boyanma karakteristiklerine göre yapılabileceği gibi (örn. berrak hücreli ve kromofob RHK gibi), yapısal özelliklere (örn. Papiller RHK), hücre tipine (örn. Onkositom) ve bu özelliklerin kombinasyonuna göre (berrak hücreli papiller RHK gibi) yapılabilir (2). Serimizde en sık görülen alt tip berrak hücreli olup, onu daha az sıklıkla papiller tip 1, kromofob ve papiller tip 2 RHK'lar takip ediyordu.

Renal hücreli neoplaziler için çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiştir. Onlardan biri olan Fuhrman sistemi, en yaygın kullanılanlardan biri olup, yorumlama, validasyon gibi problemler yüzünden onun yerine dört katmanlı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirme sistemi tercih edilmelidir (2). ISUP grade 1-3 tümörlerde sistem dereceyi nükleol belirginliği üzerinden tanımlar. Derece 4 ise artmış nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri, rabdoid ya da sarkomatoid diferansiyasyon varlığı ile belirlenir (2). Derece bu kriterlere göre en yüksek nükleer pleomorfizm gösteren tek büyük büyütme alanından belirlenmelidir (2). ISUP nükleer derece serimizde en sık 2 olarak değerlendirildi. Bunu azalan oranda sırasıyla 3, 1 ve 4 izliyordu.

RHK'ların farklı alt tipleri olsa da, RHK olgularının yaklaşık %75'ini berrak hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (8,10). Berrak hücreli RHK'lar erken dönemde saptanıp cerrahi yöntemlerle başarıyla tedavi edilebilmekle birlikte, olguların yaklaşık üçte birinde metastaz bulunmaktadır (8). Serimizdeki olguların 8'inde (%7,6) metastaz mevcuttu. Berrak hücreli tip RHK'larda en sık rastlanılan genetik özellik *VHL* tümör baskılayıcı genindedir. *VHL* geninde mutasyon ya da kayıp sporadik vakaların %60-90'ında

saptanmıştır. Bu sık görülen mutasyon haricinde *PBRM1*, *BAP1* ve *SETD2* gibi genlerde inaktivasyon, *KDM5a*, *ARID1a* ve *UTX* gibi histon modifiye edici genlerde de mutasyonlar bulunmuştur. Tümörlerin bir kısmında da mTOR sinyal yolağında mutasyonlar (*PIK3CA*, *PTEN* ve *MTOR*) saptanmıştır (3).

Papiller RHK'lar berrak hücreli RHK'lardan sonra 2. en sık görülen tümörlerdir. Serimizde de benzer şekilde berrak hücreli RHK'lardan sonra 2. sırada papiller RHK'lar gelmekteydi. Papiller RHK'ların tip 1 ve 2 olmak üzere 1997 yılında Delahunt ve Eble tarafından tanımlanan 2 alt tipi vardır (11). Papiller RHK'lar böbrek kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur (12). Serimizdeki tip 1 ve tip 2 RHK'ların toplamı tüm RHK'ların %16,2'sini oluşturuyordu. Papiller RHK'larda yetişkinlerde ortalama yaş dağılımı 59-63 arasındadır, ancak pediatrik dönemden ileri yaşlara kadar görülebilir (2). Serimizdeki papiller RHK'larda yaş dağılımı 45-84 arasındaydı. Median yaş 67 idi.

Papiller RHK'lar histolojik olarak tümör hücrelerinin papiller konfigürasyon oluşturarak dizildiği fibrovasküler korların varlığı ile karakterizedir (13). Papiller RHK tip 1 tümörler genellikle korlarında köpüksü makrofajlar içeren papillayı tek sıra halinde döşeyen küçük küboidal hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri soluk bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak ve küçük nükleuslu uniform görünümündedir. Psammoma cisimleri görülebilir. Tip 2 tümörlerde geniş eozinofilik sitoplazmalı, nükleol belirginliği gösteren atipik hücreler psödostratifye tabakalar halinde dizilirler (2,13). Serimizdeki papiller RHK olgularının %70,6'sını tip 1, %29,4'ünü tip 2 tümörler meydana getirmekteydi. Tip 1 tümörler tip 2 olanlara göre daha iyi prognoz gösterir ve metastaz oranları daha düşüktür (14). Serimizde metastaz yapan tüm papiller RHK'lar tip 2 olup tip 1 tümörlerde metastaz saptanmadı. Bu klasifikasyon yaygın olarak kullanılsa da her 2 alt tipin de morfolojik özelliklerini karşılayamayan tümörler olmaktadır. Bu tümörler literatürde 'sınıflanamayan' olarak tanımlanmıştır (15). Diğer türlü sınıflanamayan papiller RHK'lar (Papiller RHK, NOS) olguların neredeyse yarısını oluşturmaktadır (16). Saleeb ve arkadaşları (16) ayrı bir moleküler imzası olan ve klinik davranışı papiller RHK tip 2'ye benzeyen yeni bir alt tip tanımlamışlardır.

Papiller RHK'ların moleküler altyapısı hakkında daha az bilgi vardır. *MET* protoonkogeninde mutasyonlar multifokal tip 1 papiller RHK için predispozan faktördür. Fumarat hidratat (*FH*) genindeki mutasyon ile ortaya çıkan herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom (HLRCC) sendromunda tip 2 papiller RHK için risk artışı saptanmıştır. Yine de papiller RHK'larda papiller tip 1 ve 2 morfolojide tümörlerde sporadik olanlar herediter olanlarla aynı mutasyonu paylaşmayabilirler. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (3).

Kanser genom atlası (17) data incelemesi *TP53* mutasyonunun berrak hücreli ve papiller RHK'larda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18). DSÖ 2022 klasifikasyonu sadece tip 1 ve 2 tümörlerden oluşan papiller RHK subkategorizasyonunu ortadan kaldırıp sık görülen mikst tümör fenotiplerini ve tip 2 tümörlerdeki farklı moleküler altyapısı olan farklı antitelerin varlığını tanımlamıştır. Ek olarak bifazik skuamoid alveolar RHK, bifazik hyalinize psammomatöz RHK, ters polariteli

papiller renal neoplazi ve Warthin benzeri papiller RHK gibi ortaya çıkan antiteler tanımlanmaktadır (19).

Kromofob RHK'lar bütün RHK olgularının sadece %5-7'sini oluşturur (2,20,21). Serimizdeki kromofob RHK'lar %7,6 oranında izlendi. Bu tümörlerin ortaya çıkışı 6. dekatta pik yapar, yine de her yaş grubunda görülebilir. Serimizdeki kromofob RHK'ları 43-74 yaş arasında olup, ortalama yaş 58 olarak saptandı. Hafif bir erkek baskınlığı beklenmekle beraber, olgularımızın yarısı kadın yarısı erkekti. Kromofob RHK'lar berrak hücreli RHK'lara göre daha iyi prognoza sahip olup, 10 yıllık sağkalım oranları %80'in üzerindedir (20). Büyük tümör boyutu, ileri evre, koagülatif tümör nekrozu ve sarkomatoid diferansiyasyon agresif davranışla ilişkilendirilen özelliklerdir. Berrak hücreli ve papiller RHK'ların aksine, nükleer derece ile prognoz ilişkisi değişkenlik göstermektedir (22). Ohashi ve arkadaşları (23), tümör nekrozu ve sarkomatoid diferansiyasyon varlığına dayanan 2 katmanlı bir derecelendirme sisteminin (düşük/yüksek dereceli) anlamlı prediktif değere sahip olduğunu, düşük dereceli tümörlerin cerrahiden sonra progresyon riskinin belirgin derecede düşük olduğunu belirtmiştir. Kromofob RHK olgularımızda sarkomatoid diferansiyasyon bulunmamakla birlikte bir olguda osseöz metaplazi gözlemlendi. Nekroz 3 olguda izlendi. Nekroz bulunan olguların biri evre 4 olup kemik metastazı mevcuttu (Resim 2). Kromofob RHK'lar için tekrarlanabilir ve klinikle doğru orantılı uluslararası bir derecelendirme sistemine ihtiyaç hala devam etmektedir ve araştırmalar sürmektedir (19).

Kromofob RHK'ların çoğu, 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21,24. kromozomlarda kayıpları barındırır, ancak bu büyük DNA içeriği kayıplarının etkisi belirsizliğini korumaktadır. 10q23'te bulunan *PTEN* ve 17p13'te bulunan *TP53*'teki mutasyonlar dışında, kromofob RHK'da tümör baskılayıcı genlerde birkaç başka mutasyon tanımlanmıştır. Kromofob tümörlerin ailesel olanları çoğunlukla follikülün geni *FLCN*'deki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu Birt-Hogg-Dube sendromu ile bağlantılıdır (3).

Berrak hücreli RHK'lı hastalar, tip 1 papiller RHK veya kromofob RHK'lı hastalardan önemli ölçüde daha kötü sağkalıma sahiptir ve papiller tip 2 RHK'un papiller tip 1 RHK'a göre daha kötü hayatta kalma oranına sahiptir. Berrak hücreli RHK'daki *BAP1* mutasyonu ya da berrak hücreli ve papiller RHK'larda görülen *CDKN2A* kaybı gibi RHK alt tiplerine özgü genetik değişikliklerin hasta sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (18).

1952'de RHK'lar berrak hücreli ya da granüler hücreli olmak üzere 2'ye ayrılıyordu. Moleküler diagnostik tekniklerin yaygınlaşması ile renal neoplazilerin çeşitli alt tiplerinin genetik farklılıklarını saptamak ve yeni antiteler keşfetmek mümkün hale gelmiştir. DSÖ en son sınıflamasında 50'den fazla antite mevcuttur, yeni gelecek sınıflamada daha yeni antiteler de tanımlanacaktır (24).

SONUÇ

Bu hastalık hakkındaki anlayışımız, başlangıçta onu tek tip bir antite olarak düşünmekten farklı histolojik alt tiplere sahip, ayırt edici genetik ve moleküler değişiklikler içeren, farklı klinik davranış gösteren ve terapilere farklı yanıtlar veren farklı hastalıkların bir spektrumu olduğunu kabul etmeye evrilmiştir (18). Gelecekte büyük serilerde yapılacak çalışmalarla morfolojik ve genetik özellikler daha detaylı tanımlandıkça, tedavide bireyselleştirilmiş

surveyans protokolleri oluşturmada ve potansiyel adjuvan tedaviyi belirlemede ufuk açıcı gelişmeler ortaya çıkacaktır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: S.K.C.; Tasarım: S.K.C.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.K.C.; Analiz ve/veya Yorum: S.K.C.; Literatür Taraması: S.K.C.; Makale Yazımı: S.K.C.; Eleştirel İnceleme: S.K.C.

KAYNAKLAR

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 706-20.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon, France; IARC Press; 2016.
- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ.* 2014; 349: g4797.
- Qi X, Li Q, Che X, Wang Q, Wu G. The uniqueness of clear cell renal cell carcinoma: Summary of the process and abnormality of glucose metabolism and lipid metabolism in ccRCC. *Front Oncol.* 2021; 11: 727778.
- Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160(2): 183-94.
- Gray RE, Harris GT. Renal cell carcinoma: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2019; 99(3): 179-184.
- Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1913-26.
- Jonasch E, Walker CL, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(4): 245-61.
- Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1943-52.
- Qu Y, Feng J, Wu X, Bai L, Xu W, Zhu L, et al. A proteogenomic analysis of clear cell renal cell carcinoma in a Chinese population. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 2052.
- Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997; 10(6):537-44.
- Angori S, Lobo J, Moch H. Papillary renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Curr Opin Urol.* 2022; 32(4): 344-51.
- Akhtar M, Al-Bozom IA, Hussain TA. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): An update. *Adv Anat Pathol.* 2019; 26(2): 124-32.
- Mendhiratta N, Muraki P, Sisk AE, Shuch B. Papillary renal cell carcinoma: Review. *Urol Oncol.* 2021; 39(6):327-37.
- 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*. 2014; 38(7): 887-94.
16. Saleeb RM, Brimo F, Farag M, Rompré-Brodeur A, Rotondo F, Beharry V et al. Toward biological subtyping of papillary renal cell carcinoma with clinical implications through histologic, immunohistochemical, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(12): 1618-29.
 17. Cancer.gov [Internet]. National Human Genome Research Institute [Updated: March 30, 2022]. Available from: <https://www.cancer.gov/aboutnci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>
 18. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2019; 16(9): 539-52.
 19. Lobo J, Ohashi R, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Cree IA, et al. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2022 May 21.
 20. Lin TF, Lin WR, Chen M, Dai SH, Sun FJ, Tsai WK et al. Compare fuhrman nuclear and chromophobe tumor grade on chromophobe RCC. *Open Med (Wars)*. 2019; 14: 336-42.
 21. Lopez-Beltran A, Montironi R, Cimadamore A, Cheng L. Grading of chromophobe renal cell carcinoma: Do we need it? *Eur Urol*. 2021; 79(2): 232-33.
 22. Avulova S, Cheville JC, Lohse CM, Gupta S, Potretzke TA, Tsivian M, et al. Grading chromophobe renal cell carcinoma: Evidence for a four-tiered classification incorporating coagulative tumor necrosis. *Eur Urol*. 2021; 79(2): 225-31.
 23. Ohashi R, Martignoni G, Hartmann A, Calio A, Segala D, Stöhr C, et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch*. 2020; 476(3): 409-18.
 24. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, Massari F, Mollica V, Santoni M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know-a narrative review. *Transl Androl Urol*. 2021; 10(3): 1506-20.