



Renal Tübulo-Papiller Tümörlerde BRAF Gen Mutasyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of BRAF Gene Mutations in Renal Tubulopapillary Tumors

Banu SARSIK KUMBARACI¹ , Banu YAMAN¹ , Gülrüh BÜBERAL² , Adnan ŞİMŞİR³ , Sait ŞEN¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Renal hücreli karsinom alt tiplerindeki moleküler değişikliklere yönelik artan araştırmalara rağmen, tübulo-papiller morfoloji gösteren tümörler henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Ras/Raf yolunun RHK tümörögenезisinde kritik bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Malign renal tübulo-papiller tümörlerde BRAF mutasyonunu inceleyen dikkat çekici makaleler yayımlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada; söz konusu moleküler değişikliğin tümör patogeneziindeki önemini belirlemek amacıyla, tübulo-papiller tümörlerde BRAF mutasyonu araştırılmıştır. Baskın tübulo-papiller mimari sergileyen 63 renal tümör hem “pyro-sekanslama” hem de immünohistokimya yöntemleriyle incelenmiştir.

Bulgular: Renal tümör sınıflandırma sistemlerine göre; 15 (%23,8) tümör nefroblastom, 13 (%20,6) papiller renal hücreli karsinom, 11 (%17,5) müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom, dört (%6) metanefrik adenom ve üç (%4,8) tümör metanefrik stromal tümör olarak saptanmıştır. Dört metanefrik adenomun tamamında (n:4/4) ve üç metanefrik stromal tümörün birinde (n:1/3) “pyro-sekanslama” ile BRAF-V600E mutasyonu saptanmıştır. Bu tümörlerin tamamı immünohistokimyasal olarak da pozitif bulunurken, iki tümör zayıf boyanma sergilemiştir. Herhangi bir malign tübulo-papiller renal tümörde BRAF mutasyonu saptanmamıştır. Metanefrik tümörler hariç tutulduğunda, sonuçlarımız tübulo-papiller patern ile BRAF mutasyonu arasında bir ilişki olmadığını güçlendirmektedir.

Sonuç: Bulgular; literatürde nadiren çalışılmış olan müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom ve berrak hücreli-papiller renal hücreli tümör gibi tümörleri içermesi nedeniyle, tübulo-papiller renal tümörlerin patobiyolojisine dair yeni bakış açıları sunmaktadır. Daha geniş kapsamlı moleküler araştırmalar, spesifik hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamak amacıyla renal tümörlerin moleküler profilinin tanımlanmasını zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: BRAF V600E, BRAF VE1, Metanefrik adenom, Renal hücreli karsinom, Nefroblastom

ABSTRACT

Aim: Despite increasing research on the molecular alterations in renal cell carcinoma subtypes, tumors with tubulopapillary morphology have not yet been sufficiently characterized. Previous studies have suggested that the Ras/Raf pathway may play a crucial role in renal cell carcinoma tumorigenesis. Several studies investigating BRAF mutations in malignant renal tubulopapillary tumors have been published.

Material and Methods: In this study, tubulopapillary tumors were analyzed for BRAF mutations to determine the role of this molecular alteration in tumor pathogenesis. Sixty-three renal tumors with predominant tubulopapillary architecture were evaluated using both pyrosequencing and immunohistochemistry.

Results: According to renal tumor classification systems, 15 tumors (23.8%) were nephroblastomas, 13 (20.6%) were papillary renal cell carcinomas, 11 (17.5%) were mucinous tubular and spindle cell carcinomas, four (6.3%) were metanephric adenomas, and three (4.8%) were metanephric stromal tumors. Four metanephric adenomas (4/4) and one metanephric stromal tumor (1/3) demonstrated BRAF V600E mutations by pyrosequencing. All of these tumors were also positive by immunohistochemistry, although two showed weak staining. No BRAF mutations were detected in malignant tubulopapillary renal tumors. Except for metanephric tumors, our results support the absence of a relationship between tubulopapillary morphology and BRAF mutations.

Conclusion: These findings provide novel insights into the pathobiology of tubulopapillary renal tumors, as the study includes mucinous tubular and spindle cell carcinoma and clear cell papillary renal cell tumor, which have been rarely investigated in the literature. Larger molecular studies are needed to further characterize the molecular profile of renal tumors and to facilitate the development of targeted therapies.

Keywords: BRAF V600E, BRAF VE1, Metanephric adenoma, Renal cell carcinoma, Nephroblastoma

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK), fatal seyirli ürolojik malignitelerin başında gelmektedir. Tüm malign böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını ve dünya genelindeki tüm primer malignitelerin tahmini %2-3'ünü oluşturur (1,2). RHK olgularının çoğunluğu yaşamın 6. ve 8. dekadları arasında görülmekte olup medyan yaş 64'tür (2,3). Bu tümörlerin tedavisindeki gelişmeler, olguların sağkalım sürelerini uzatmaktadır (4). RHK alt tiplerindeki moleküler değişiklikler üzerine yapılan araştırmalarla birlikte bilgi birikimi artmış olsa da tübülo-papiller morfoloji sergileyen tümörler hâlen aydınlatılmayı beklemektedir.

Renal tümörler sıklıkla heterojen histomorfolojik bulgular sergilemekte olup, çeşitli tümör alt tipleri tanımlanmıştır. Tümör alt tipleri tedaviye yanıt ve prognoz açısından farklılık gösterdiğinden, renal tümörlerin sınıflandırılması hasta yönetimi için büyük önem taşımaktadır. Tipik morfoloji sergileyen renal tümörlerde, ek bir immünohistokimyasal incelemeye gerek duyulmadan alt tiplere yapılabilir de heterojen tümörlerde daha detaylı inceleme yapılması gerekmektedir. Immünohistokimyasal incelemenin yanı sıra, dizileme ("sequencing") gibi moleküler teknikler de heterojen morfolojiye sahip renal tümörlerin ayrıntılı tanısında kullanılmaktadır (5).

Son zamanlarda, renal tümörler üzerine moleküler teknikleri de içeren pek çok çalışma yapılmıştır. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Kanser Genom Atlası'nda (TCGA), 400'den fazla berrak hücreli renal hücreli karsinom tümör örneği, tüm ekzom dizileme ("whole exome sequencing") yöntemi kullanılarak karakterize edilmiştir. Literatürde; ALK, BAP1, FH, FLCN, MET, PBRM1, PTEN, SETD2, TFE3, TFEB, TP53 ve VHL gibi RHK ile ilişkili sürücü ("driver") mutasyonlar mevcuttur (6-8). Bu nedenle, Ras/Raf yolağının da bu tümörögenез sürecinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezi kurulabilir. Son yıllarda, BRAF inhibitörü tedavisine iyi yanıt veren olgular bildirilmiştir (9-12).

BRAF; kromozom 7 (7q34) üzerinde yerleşmiş, serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir proteini kodlayan ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağında yer alan bir gendir. BRAF normal şartlarda KRAS geni üzerinden etki ederek hücre döngüsünü kontrol eder. BRAF mutasyonları, RAS-RAF-MEK-ERK yolağının sürekli aktif kalmasına neden olur ve bazı tümörlerin patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. BRAF mutasyonları kutanöz melanomların %50'sinde, papiller tiroid kanserlerinin %30'unda ve "hairy cell" lösemi olgularının neredeyse tamamında tespit edilmiştir. BRAF V600E mutasyonları, tüm BRAF V600 mutasyonlarının %60-80'ini oluşturmaktadır. Renal tümörlerde bu mutasyonu araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda, metanefrik adenomda %90'a varan oranlarda BRAF V600E mutasyonu raporlanmıştır (13-15).

Literatürde, metanefrik adenom dışındaki renal tümörlerde BRAF mutasyonlarını inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Nagy ve ark. 50 RHK olgusunu (20 papiller, 15 berrak hücreli, 15 kromofob) kapsayan çalışmalarında mutasyon saptamadıklarını belirtmişlerdir (16). Benzer şekilde, BRAF mutasyonu saptanmayan 99 olguluk bir serideki tümör dağılımı şu şekildedir: 63 berrak hücreli, 22 papiller ve 14 kromofob RHK (17). Bir başka araştırmada, papiller renal hücreli karsinomun 20 solid varyantında immünohistokimyasal olarak BRAF V600E negatif bulunmuştur (18). Raspollini ve ark. 7 berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom olgusunu BRAF mutasyonu açısından değerlendirmiş ve mutasyon tespit etmemiştir (19).

BRAF mutasyonunun değerlendirildiği nefroblastomlar (Wilms tümörü) hakkında da yayınlar mevcuttur. Bazı yayınlarda epitelyal-dominant nefroblastomlarda mutasyon gösterilememişken (9,20), diğer bazı yayınlarda BRAF mutasyonu saptanan olgular bildirilmiştir (19).

Bu çalışmada; söz konusu moleküler değişikliğin tübülo-papiller renal tümörlerin patogeneindeki önemini belirlemek amacıyla BRAF mutasyonu araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, patoloji anabilim dalında son yıllarda tübülo-papiller morfoloji gösteren renal hücreli tümör tanısı almış 63 olguya ait nefrektomi materyalleri dahil edilmiştir. Olguların demografik verileri hastane elektronik arşivinden elde edilmiştir. Tümör alt tiplendirmesinde çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerin (keratin 7, karbonik anhidraz 9, AMACR, WT1, CD57, CD10, TFE3, HMB-45 ve Melan-A) ekspresyonları incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ve baskın tübülo-papiller mimari sergileyen tüm tümörler; "pyrosequencing" yöntemiyle BRAF V600 mutasyonları (V600E, V600D, V600K ve V600R) olasılığı ve İHK ile mutasyona özgü VE1 antikoru açısından araştırılmıştır.

Hematoksilen-eozin (H-E) ve İHK ile boyalı preparatlar üç patolog tarafından yeniden değerlendirilmiştir. BRAF İHK incelemesi için formalinle fikse edilmiş parafine gömülü ("FFPE") doku bloklarından 5 mikron kalınlığında birer kesit pozitif yüklü lamlara; PCR analizi için ise 10 mikron kalınlığında dörder kesit alınmıştır. İHK lamları, Ventana BenchMark XT (Roche Diagnostics-Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) cihazında OptiView diaminobenzidin İHK saptama kiti (Ventana) ve mutasyona özgü VE1 antikoru kullanılarak çalışılmıştır. İHK protokolü kapsamında kesitler 76°C'de deparafinize edilmiş ve ardından 64 dakika boyunca "cell conditioner 1" (EDTA pH=8.4) ile ön işleme tabi tutulmuştur. VE1 primer antikoru 37°C'de 16 dakika inkübe edilmiştir. BRAF İHK için pozitif kontrol olarak, BRAF V600E mutasyonu olduğu bilinen malign melanom dokusu kullanılmıştır.

Boyasız preparatlar üzerinde, en az %50 tümör hücresi içeren ve tümör alanını temsil eden bölgeler kazınarak "pyro" sekanslama için Eppendorf tüpüne alınmıştır. DNA, QIAamp DNA FFPE Tissue kiti (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) ile saflaştırılmıştır. DNA konsantrasyonları MaestroGen Nano spektro-

fotometre ile ölçülmüş; A260/A280 değerleri 1,8'den, A260/A230 değerleri ise 1,7'den büyük olan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör DNA konsantrasyonlarının yaklaşık 10 ng/mL olması sağlanmıştır. Tümör DNA'sı, HotStarTaq DNA polimeraz (Qiagen, Courtaboeuf, Fransa) kullanılarak spesifik primerlerle amplifiye edilmiştir. Biyotinlenmiş ampikon saflaştırılmış ve ardından analizler PyroMark Q24 cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Saptama sınırı değerleri en az %2 olan tümörler mutasyonlu olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler, SPSS yazılımı (versiyon 25.0) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. BRAF mutant ve "wild" tip tümör grupları arasındaki klinik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare veya Fisher's exact test ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bu araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017, No:17-TIP-013 kararı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Bu 63 olguluk seride; 35 (%55,5) hasta kadın, 28 (%44,4) hasta ise erkektir. Olguların ortalama yaşı $40,44 \pm 24,87$ yıldır (2 ay - 76 yıl).

BRAF mutant ve "wild" tip tümörlerin klinik ve histopatolojik bulguları Tablo I'de özetlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 renal tümör sınıflandırma sistemlerine göre; 15 (%23,8) tümör nefroblastom, 13 (%20,6) papiller RHK (PRHK), 11 (%17,4) müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom (MTIHK), dört (%6) metanefrik adenom (MA) ve üç (%4,8) tümör metanefrik stromal tümör (MST) olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Bazı papiller tümörler ek İHK analizleri ile yeniden sınıflandırılmıştır; karbonik anhidraz 9 ve keratin 7 eksprese eden sekiz tümör (%12,6) berrak hücreli papiller renal hücreli tümörler (BH-PRHT) grubuna dahil edilmiştir. TFE3 pozitifliği gösteren iki tümör (%3,17) TFE3-yeniden düzenlenimi gösteren RHK olarak, HMB45 ve Melan A pozitifliği gösteren bir (%1,5) tümör ise TFEB-değişikliği gösteren renal hücreli karsinom olarak tanı almıştır (Şekil 2). Altı (%9,5) tümör ise morfolojik ve İHK özelliklerine göre sınıflandırılmamıştır.

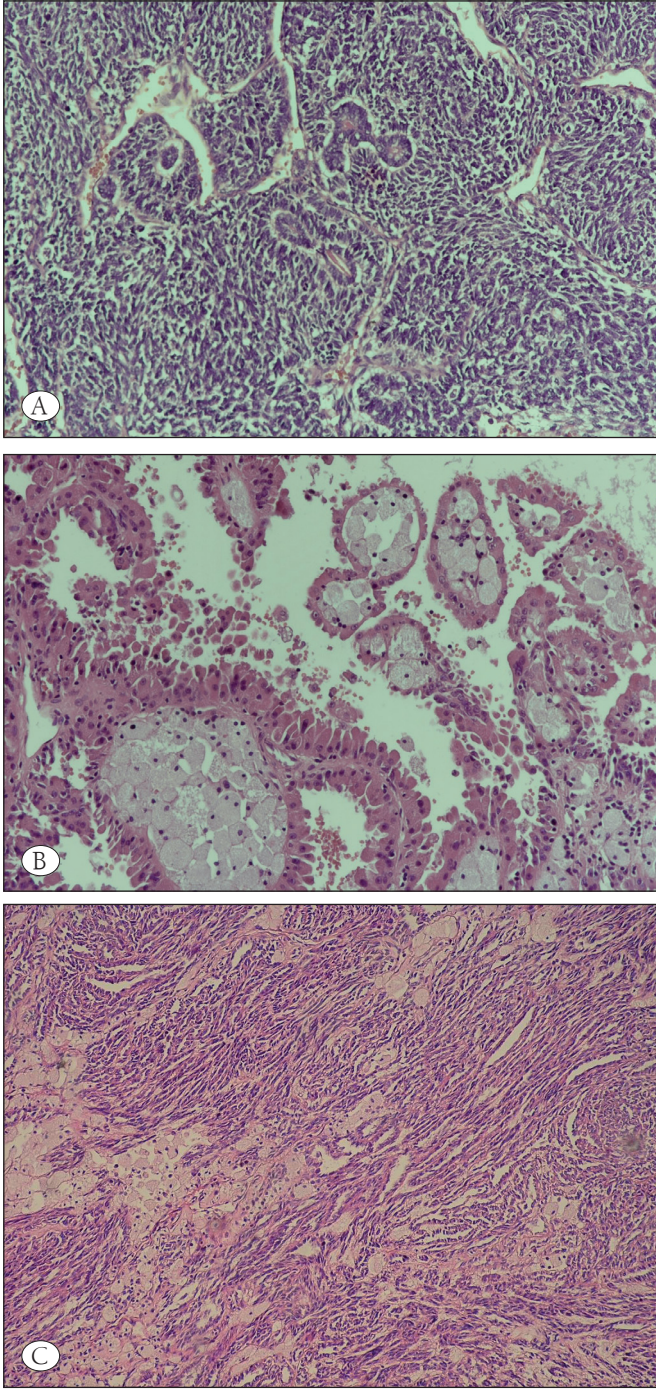
Çalışmaya dahil edilen tüm tümörlerde tübülo-papiller morfoloji baskın bileşendi. Bazı tümörlerde bu morfolojiye ek olarak solid ve kistik paternler de gözlenmiştir. Solid patern, blastematöz komponent içeren nefroblastomlarda görülürken; kistik patern bir metanefrik adenom, iki metanefrik stromal tümör ve altı berrak hücreli papiller renal hücreli tümörde (BH-PRHT) izlenmiştir.

Nefroblastomlarda en sık görülen morfolojik patern, 15 olgunun 12'sinde (%85,7) izlenen trifazik paterni. Bir tümörde

Tablo I: BRAF mutant ve wild-tip tümörlerin klinik ve histopatolojik özellikleri.

Özellikler	Olgular n (%)	BRAF Mutant n (%)	BRAF Wild tip n (%)	p değeri
Tümör	63	5	58	
Ort. yaş	40,44±24,87 (2/12 -76 yıl)	31,4±9,06 (4-58 yıl)	41,22±3,31 (1-76 yıl)	0,30
Cinsiyet				
Kadın	35 (55,5)	3 (60)	32 (55,2)	1,00
Erkek	28 (44,4)	2 (40)	26 (55,8)	
Morfoloji				
Nefroblastom	15 (23,8)	0	15 (25,9)	
Papiller RHK	13 (20,6)	0	13 (22,4)	
Müsinöz tübüler iğsi hücreli RHK	11 (17,5)	0	11 (19)	
Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör	8 (12,7)	0	8 (13,8)	
Metanefrik adenom	4 (6,3)	4	0	
Metanefrik stromal tümör	3 (4,8)	1	2 (3,4)	
Sınıflandırılmayan RHK	6 (9,5)	0	6 (10,3)	
TFE3-yeniden düzenlenimi ve TFEB-değişikliği gösteren RHK	3 (4,8)	0	3 (5,2)	

RHK: Renal hücreli karsinom.



Şekil 1: Tübulo-papiller tümörlerin ışık mikroskopik bulguları. **A)** Nefroblastomda izlenen tipik epitelyal komponentler (H-E, orijinal büyütme 200). **B)** Papiller RHK mikroskopik bulguları: Fibrovasküler kor içerisinde, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu papiller konfigürasyon ve eşlik eden köpüksü histiyositler (H-E, orijinal büyütme 200). **C)** Değişen miktarlarda münöz stroma ile ayrılmış tübüllerden oluşan münöz tübüler içli hücreli karsinom (H-E, orijinal büyütme 100).

blastemal ve epitelyal komponentlerden oluşan bifazik patern gözlenirken; bir diğer tümörde monofazik epitelyal patern, ayrı bir tümörde ise monofazik blastemal patern saptanmıştır. Epitelyal hakim olgularda en yaygın morfoloji tübüler patern-di. Bir monofazik nefroblastom dışındaki tüm nefroblastomlarda epitelyal paternde BRAF mutasyonu araştırılmış ve negatif bulunmuştur.

Yaşları 4 ile 42 arasında değişen dört metanefrik adenom (MA) olgusu değerlendirilmiştir. Olguların ikisi kadın, ikisi erkektir ve tümör boyutları 2,5 ile 5 cm arasında değişmektedir. Bu lezyonların tamamı MA için tipik özellikleri sergilemiştir; spesifik olarak, nativ böbrek ile kapsülsüz sınır ve ödematöz/hyalini stroma içerisinde birbirine sıkıca komşu, embriyonel görünümlü tübül, papilla ve solid yuvalar izlenmiştir (Şekil 3). Yedi metanefrik tümörün üçü metanefrik stromal tümördür. Bu olguların tamamı kadın olup yaşları sırasıyla iki ay, yedi ay ve sekiz yıldır.

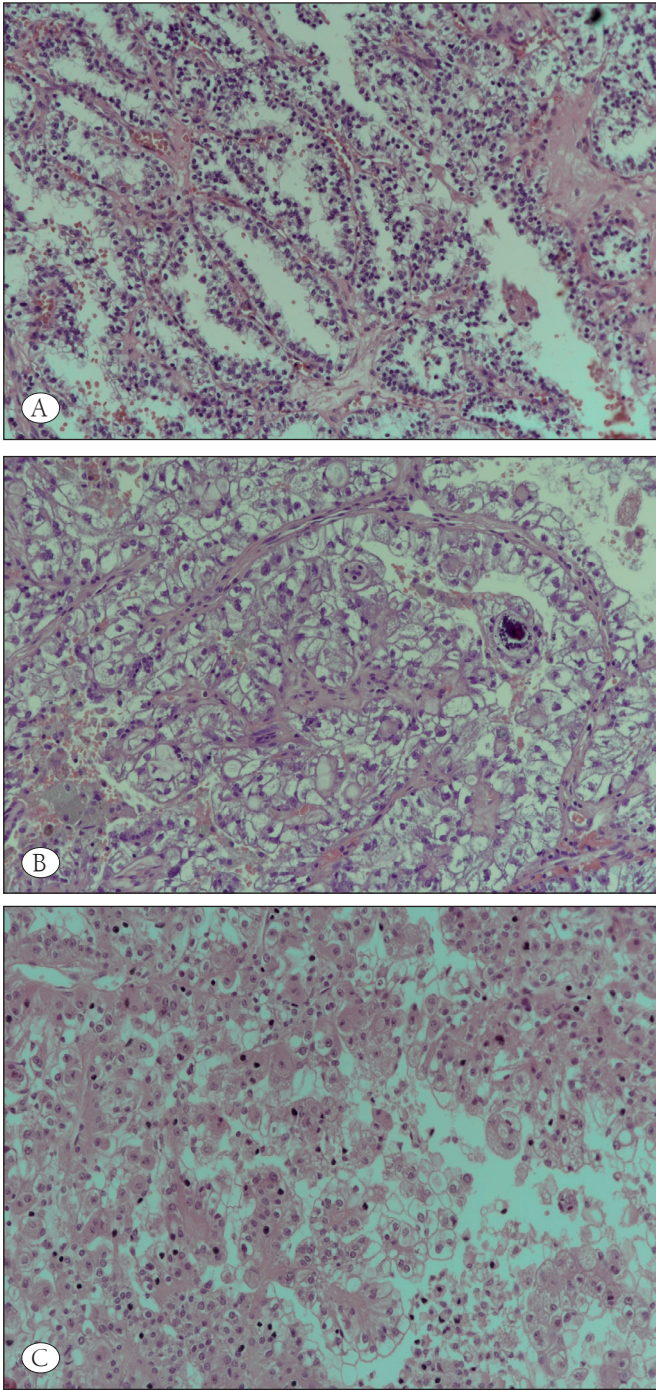
Tüm metanefrik adenomlarda ve üç metanefrik stromal tümörün birinde, “pyro” sekanslama ile BRAF V600E mutasyonu saptanmıştır. BRAF V600E mutasyonu saptanan beş tümörün tamamında immünohistokimyasal olarak BRAF-VE1 ile sitoplazmik pozitiflik izlenirken; iki wild tip metanefrik stromal tümörü de içeren toplam 2 BRAF-wild tip tümör negatif bulunmuştur (Tablo II), (Şekil 4, 5). Metanefrik stromal tümörlerde (MST) boyanma şiddeti zayıf, boyanma yüzdesi ise %10-20 civarındaydı. BRAF mutasyon durumunun yaş, cinsiyet ve tümör boyutu ile ilişkisi Tablo II’de görülmektedir. Diğer renal tümörlerin hiçbirinde hem IHK hem de “pyro” sekanslama ile BRAF V600 mutasyonu saptanmamıştır.

Metanefrik tümörlerde BRAF V600E mutasyonunun spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %100 ve %71 olarak saptanmıştır. Pozitiflik oranı metanefrik adenomlarda, stromal tümörlere göre daha yüksekti (sırasıyla %100 ve %33,3). Pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %97 olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

BRAF; MAP kinaz yolağında hücre bölünmesini ve diferansiasyonunu düzenleyen bir onkogendir. Bu gendeki mutasyon, MAP kinaz aktivasyonuna neden olur. Bu mutasyonun varlığı, özellikle melanomlar ve kolorektal karsinomlarda tümör tanısı ve tedavi yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (21-24). Son yıllarda; renal tümörlerde, özellikle metanefrik tümörlerde BRAF mutasyonlarını tanımlayan bazı olgu sunumları ve olgu serileri yayımlanmıştır (9,14,18,20,25-31).

Choueiri ve ark. ile Calio ve ark., metanefrik adenom olgu serilerinde BRAF V600E mutasyon oranını sırasıyla %85 ve %89 olarak bildirmişlerdir (13,20). Metanefrik adenomlarda saptadığımız %80’lik mutasyon oranı ile sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur. Calio ve ark., çalışmalarında 48 tümörün 41’inde BRAF V600E mutasyonu saptamış ve mutasyonlu sekiz olguda VE1 immün-ekspresyonunu gösteremediklerini belirtmişlerdir (20). Ancak bu yazarlar, %10’un altındaki ve



Şekil 2: Tübulo-papiller mimari sergileyen yeni renal hücreli karsinom antitelerinin ışık mikroskopik bulguları. **A)** Berrak sitoplazmalı hücreler ve tübülo-papiller yapılardan oluşan berrak hücreli papiller renal hücreli tümör (H-E x200). **B)** Geniş berrak sitoplazmalı hücrelerin papilla yapıları oluşturduğu ve yer yer psammom cisimciklerinin izlendiği TFE3-yeniden düzenlenimi gösteren renal hücreli karsinom (H-E x200). **C)** Bazal membran benzeri materyal içerisinde, berrak-eozinofilik sitoplazmalı daha büyük hücreler ile rozet benzeri yapılar oluşturan küçük eozinofilik hücrelerin görüldüğü TFE3-değişikliği gösteren renal hücreli karsinom (H-E x200).

zayıf boyanmaları negatif olarak kabul ettiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, mutasyon saptanan tüm olgularda IHK ile pozitif sonuç elde edilmiştir; fakat iki MST olgusunda boyanma şiddeti ve yüzdesi zayıf olup %10-20 civarındaydı. Her iki olguda da BRAF mutasyonu dizileme ile gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, zayıf ve fokal immünboyanmanın da BRAF mutasyonunun saptanmasında değerli olduğu ve IHK değerlendirmelerinde göz ardı edilmemesi gerektiği görülmektedir.

Metanefrik adenomlarda BRAF mutasyonu saptanan olguların daha ileri yaşta ve kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir (13,20). Bizim serimizde de BRAF mutant tip MA saptanan üç olgu erişkin yaş grubundaydı. Cinsiyet açısından bir fark gözükmemekle birlikte olgu sayımızın azlığı nedeniyle kesin bir değerlendirme yapılması mümkün değildir.

Metanefrik stromal tümörlerde BRAF mutasyonunu sunan iki çalışmada, mutasyon oranları %65 (n=11/17) ve %86 (n=6/7) olarak verilmiştir (27,31). Bizim serimizde ise, metanefrik stromal tümör tanılı üç pediatrik olgudan sadece birinde BRAF mutasyonu saptanmıştır.

Pediatrik yaş grubunda izlenen ve metanefrik adenom ile morfolojik olarak örtüşen bulgular sergileyebilen nefroblastomlarda, BRAF mutasyonunun saptanmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (20,28,32). Yakın zamanda, BRAF V600E mutasyonu taşıyan iki metastatik nefroblastom olgusu (biri pediatrik, diğeri erişkin) rapor edilmiştir (11,12). Metanefrik tümör ve nefroblastomun etiopatogenezi hâlen tartışmalıdır. Metanefrik tümörlerin, nefroblastom spektrumunun sonunda diferansiye olduğu düşünülmekteydi (33-39). Ancak, önceki çalışmalarda MA'larda BRAF mutasyonu gösterilmişken (13-15,20,25,28), nefroblastomlarda saptanmamıştır (40,41). Bu bulgular, metanefrik adenomun moleküler patogenezinin nefroblastomdan farklı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, ilerleyen yıllarda nefroblastomda nadir BRAF V600E mutasyonlarının tanımlanmasıyla birlikte; Chami ve ark. tarafından da belirtildiği üzere metanefrik adenomun ilk tanımlandığı dönemdeki görüşe benzer şekilde nefroblastomdan diferansiye olmuş olabileceği vurgulanmaktadır (9,11,12,28). Bizim 15 nefroblastom olgumuzun tamamı, patogenezin MA'dan farklı olduğunu savunan çalışmalarla benzer şekilde, BRAF wild tip tümörlerdi.

Tümör alt tiplerinden berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK olgularını kapsayan çoğu yayında BRAF mutasyonu bildirilmemiştir (16-18,42-44). Buna karşın, Marsaud ve ark. yaptıkları çalışmada papiller RHK'da (PRHK) %3,2 oranında BRAF mutasyonu rapor etmişlerdir (44).

Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom, BH-PRHT ve sınıflandırılmayan RHK hakkında literatürde sadece birkaç yayın bulunmaktadır. Literatürdeki iki yayında, sırasıyla 8 ve 5 olgudan oluşan MTIHK serilerinde yapılan yeni nesil dizileme analizlerinde BRAF mutasyonu saptanmadığı belirtilmiştir (43,45). Biz de tübülo-papiller morfoloji sergileyen diğer RHK olgularımızda (PRHK, MTIHK ve sınıflandırılmayan

Tablo II: BRAF mutant ve wild-tip metanefrik tümörlerin klinik özellikleri.

Tanı	Cinsiyet	Yaş	Tümör çapı (cm)	VE1 boyanması	BRAF mutasyonu
Metanefrik adenom	E	30 yaş	4	+	+
Metanefrik adenom	K	23 yaş	2,5	+	+
Metanefrik adenom	E	42 yaş	5	+	+
Metanefrik adenom	K	4 yaş	3,5	+	+
Metanefrik stromal tümör	K	2 ay	2,5	0	0
Metanefrik stromal tümör	K	8 yaş	2	0	0
Metanefrik stromal tümör	K	7 yaş	4	+	+

Kısaltmalar: E= erkek, K= kadın.

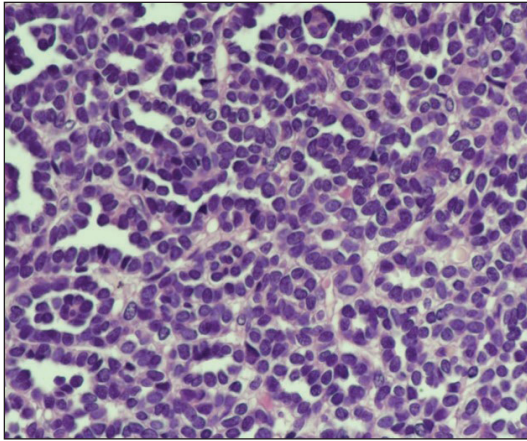
RHK) BRAF mutasyonu saptamadık. Çalışmamıza dahil edilen 11 MTİHK ve 6 sınıflandırmayan RHK olgusunun, renal tümörlerin moleküler patogenezi hakkındaki bilgi birikimine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Renal tümör sınıflandırması, WHO 2022 Sınıflandırması ile yenilenmiştir. Bu sınıflandırmada; TFE3-değişikliği gösteren renal hücreli karsinomlar, TFE3-yeniden düzenlenimi gösteren renal hücreli karsinomlar, tübülökistik RHK, CC-PRCT ve Fumarat hidrataz eksikliği olan renal hücreli karsinom', RHK'nın yeniden isimlendirilen antiteleri hâline gelmiştir. Bu antiteler tübulo-papiller mimari sergilemektedir. Bu tümörlerin genomik profilleri hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Berrak hücreli papiller renal hücreli tümörler, TFE3-değişikliği gösteren RHK ve TFE3- yeniden düzenlenimi gösteren RHK'larda BRAF mutasyonu saptanmadığı bildirilmiştir (19,44). Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör, TFE3-değişikliği gösteren RHK ve TFE3- yeniden düzenlenimi gösteren RHK gibi bu yeni antiteleri dahil ettiğimiz çalışmamızda; metanefrik tümörler dışındaki tübulo-papiller morfolojili RHK'larda BRAF mutasyonu saptamadık. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

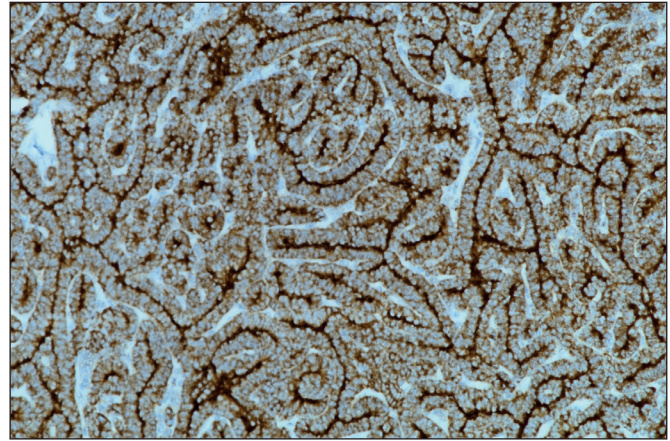
Renal hücreli karsinomlarda BRAF mutasyonları nadir görüldüğünden, BRAF inhibitörleri standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle, klasik RHK olgularında rutin pratikte BRAF mutasyon analizi yapılmamaktadır. Ancak yakın zamanda, BRAF V600E mutasyonu taşıyan metastatik renal hücreli karsinomlu erişkin bir olguda BRAF inhibitör tedavisine yanıt alındığı bildirilmiştir (10). Ek olarak, BRAF mutasyonu saptanan iki nefroblastom olgusunda BRAF inhibitörlerinin etkili olduğu rapor edilmiştir (11,12). Bu renal tümör grubunda sonuçlarımız negatif olsa da bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından BRAF mutasyonunun özellikle ileri evre/metastatik renal tümörlerde araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

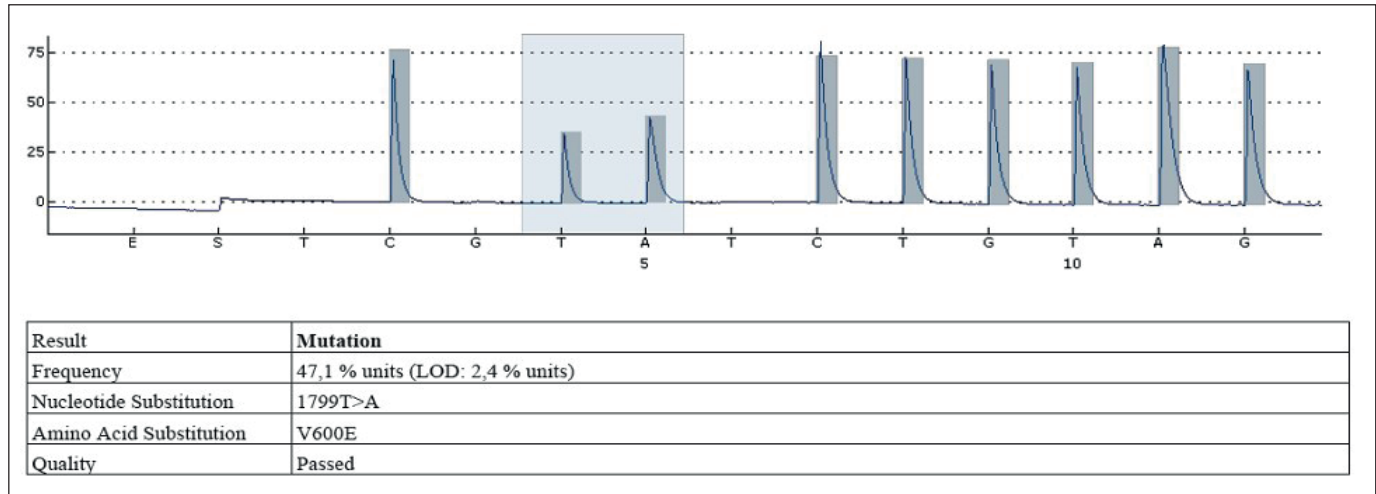
Tübulo-papiller renal tümörlerin ayırıcı tanısı sadece histopatolojik özelliklerle güç olabilese de BRAF mutant proteinin gösterilmesinin metanefrik tümörlerin ayırıcı tanısına katkı sağlayacağı aşikârdır. Ayrıca, özellikle sınırlı doku örnekleri içeren tru-cut biyopsilerde, BRAF mutant proteinin (VE1) diğer İHK belirteçlerinden oluşan panele dahil edilmesi ayırıcı



Şekil 3: Hyalinize stroma içerisinde, tipik küçük tübüller ve abortif papillalardan oluşan metanefrik adenom (H-E, orijinal büyütme 200).



Şekil 4: BRAF VE1 immunhistokimyasal incelemesi (x200).



Şekil 5: Metanefrik adenomda PCR incelemede BRAF VE1 mutasyonu.

taniya yardımcı olacaktır. Çalışmamızdaki IHK ve dizileme sonuçları arasındaki %100 uyum göz önüne alındığında; daha az maliyetli ve hızlı bir yöntem olan IHK kullanımı, rutin patoloji pratiğinde önerilebilir. Çalışmadaki olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle, tübülo-papiller patern ile BRAF mutasyonu arasında bir ilişki olabileceğine dair hipotezimizi destekleyecek bir sonuca ulaşamamıştır. Bununla birlikte, tübülo-papiller renal tümörlerin moleküler patogenezi belirlemek için daha geniş serili ileri çalışmalar desteklenmelidir.

Bildirimler

Teşekkür: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Etik Beyan: Bu çalışma protokolü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır. (Onay no: 17-TIP-013)

Çıkar Çatışması: Yazarlar, beyan edilecek herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirirler.

Finansman Kaynakları: Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu (BAP) tarafından desteklenmiştir. Fon sağlayıcının; çalışmanın tasarımı, veri toplama, veri analizi ve raporlanması süreçlerinde herhangi bir rolü olmamıştır.

YAZAR KATKILARI

Banu Sarsık Kumbaracı ve Banu Yaman bu çalışmaya eşit derecede katkıda bulunmuştur.

Çalışmanın fikri veya tasarımı: BSK, BY.

Veri toplama: GB, AŞ.

Veri analizi ve yorumlama: BSK, GB, AŞ.

Makale taslağının hazırlanması: BY, BSK, SŞ.

Makalenin kritik revizyonu: BY, BSK, SŞ.

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): BSK, BY, GB, AŞ, SŞ.

Tüm yazarlar (BSK, BY, GB, AŞ ve SŞ) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

Veri Kullanılabilirliği Beyanı: Bu çalışma sırasında üretilen veya analiz edilen tüm veriler bu makaleye dahil edilmiştir. Daha fazla bilgi için sorumlu yazar ile iletişime geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60:615-621. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049 PMID: 21741761.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30. DOI: 10.3322/caac.21387 Epub 2017 Jan 5 PMID: 28055103.
3. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175:1240-3; discussion 1243-1244. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00696-8 PMID: 16515969.
4. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1407-1427. DOI: 10.1093/jnci/dji289 PMID: 16204691.
5. Deng FM, Kong MX, Zhou M. Papillary or pseudopapillary tumors of the kidney. Semin Diagn Pathol. 2015;32:124-139. DOI: 10.1053/j.semdp.2015.02.005 Epub 2015 Feb 24. PMID: 25804447.
6. Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. Nat Rev Nephrol. 2017;13:496-511. DOI: 10.1038/nrneph.2017.82 Epub 2017 Jul 10 PMID: 28691713.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 2013;499:43-49. DOI: 10.1038/nature12222 Epub 2013 Jun 23 PMID: 23792563 PMCID: PMC3771322.
8. Tjota MY, Sharma A, Wanjari P, Fitzpatrick C, Segal J, Antic T. TSC/MTOR mutated renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma is a distinct entity: A comprehensive study of 12 cases. Hum Pathol. 2023;134:124-133. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.12.015 Epub 2022 Dec 30 PMID: 36592877.

9. Wobker SE, Matoso A, Pratilas CA, Mangray S, Zheng G, Lin MT, Debeljak M, Epstein JI, Argani P. Metanephric adenoma-epithelial wilms tumor overlap lesions: An analysis of BRAF status. *Am J Surg Pathol.* 2019;43:1157-69. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001240 PMID: 31192863.
10. Banerjee N, Sachdev E, Figlin RA. A rare finding of a BRAF mutation in renal cell carcinoma with response to BRAF-directed targeted therapy. *Cureus.* 2016;8:e449. DOI: 10.7759/cureus.449 PMID: 26918217 PMCID: PMC4744077.
11. de Vries-Brilland M, Sionneau B, Dutriaux C, Blay JY, Ravaud A, Gross-Goupil M. Successful treatment of metastatic adult wilms tumor with anti-BRAF treatment: A case report and a brief review of the literature. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17:e721-e723 DOI: 10.1016/j.clgc.2019.02.012 Epub 2019 Mar 15 PMID: 31109800.
12. Obasaju P, Shahab S, Dunn E, Rhee DS, Jiang L, Dome JS, Friedman AD, Argani P, Pratilas CA. BRAF V600E-mutated metastatic pediatric Wilms tumor with complete response to targeted RAF/MEK inhibition. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020;6:a004820. DOI: 10.1101/mcs.a004820 PMID: 32238401 PMCID: PMC7133746.
13. Choueiri TK, Cheville J, Palescandolo E, Fay AP, Kantoff PW, Atkins MB, McKenney JK, Brown V, Lampron ME, Zhou M, Hirsch MS, Signoretti S. BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol.* 2012;62:917-922. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.051 Epub 2012 Jun 9 PMID: 22727996 PMCID: PMC4516083.
14. Pinto A, Signoretti S, Hirsch MS, Barletta JA. Immunohistochemical staining for BRAF V600E supports the diagnosis of metanephric adenoma. *Histopathology.* 2015;66(6):901-904. PMID: 25130952. DOI: 10.1111/his.12509.
15. Ding Y, Wang C, Li X, Jiang Y, Mei P, Huang W, Song G, Wang J, Ping G, Hu R, Miao C, He X, Chen G, Li H, Zhu Y, Zhang Z. Novel clinicopathological and molecular characterization of metanephric adenoma: a study of 28 cases. *Diagn Pathol.* 2018;13:54. DOI: 10.1186/s13000-018-0732-x PMID: 30111351 PMCID: PMC6094885.
16. Nagy A, Balint I, Kovacs G. Frequent allelic changes at chromosome 7q34 but lack of mutation of the BRAF in papillary renal cell tumors. *Int J Cancer.* 2003;106:980-981. DOI: 10.1002/ijc.11305. PMID: 12918080.
17. Gattenlöhner S, Etschmann B, Riedmiller H, Müller-Hermelink HK. Lack of KRAS and BRAF mutation in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55:1490-1491. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.024 Epub 2009 Feb 28. PMID: 19282104.
18. Wang X, Shi SS, Yang WR, Ye SB, Li R, Ma HH, Zhang RS, Lu ZF, Zhou XJ, Rao Q. Molecular features of metanephric adenoma and their values in differential diagnosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2017;46:38-42. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.is.sn.0529-5807.2017.01.009 PMID: 28072975.
19. Raspollini MR, Castiglione F, Cheng L, Montironi R, Lopez-Beltran A. Genetic mutations in accordance with a low malignant potential tumour are not demonstrated in clear cell papillary renal cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 2016;69:547-550. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203565 Epub 2016 Mar 3. PMID: 26941183.
20. Calìo A, Eble JN, Hes O, Martignoni G, Harari SE, Williamson SR, Brunelli M, Osunkoya AO, Wang L, Comperat E, Lopez-Beltran A, Wang M, Zhang S, Curless KL, Post KM, Chang HY, Luchini C, Baldrige LA, MacLennan GT, Montironi R, Grignon DJ, Cheng L. Distinct clinicopathological features in metanephric adenoma harboring BRAF mutation. *Oncotarget.* 2016;8:54096-54105. DOI: 10.18632/oncotarget.11117 PMID: 28903326 PMCID: PMC5589565.
21. Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, Roessler S, Stenzinger A, Klauschen F, Warth A, Vogel MN, Mehrabi A, Hafezi M, Boehmer K, von Deimling A, Schirmacher P, Weichert W, Capper D. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27:1028-34. DOI: 10.1038/modpathol.2013.206 Epub 2013 Dec 6. PMID: 24309328.
22. Lasota J, Kowalik A, Wasag B, Wang ZF, Felisiak-Golabek A, Coates T, Kopczynski J, Gozdz S, Miettinen M. Detection of the BRAF V600E mutation in colon carcinoma: critical evaluation of the immunohistochemical approach. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1235-1241. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000229 PMID: 24832158 PMCID: PMC4134735.
23. Pearlstein MV, Zedek DC, Ollila DW, Treece A, Gulley ML, Groben PA, Thomas NE. Validation of the VE1 immunostain for the BRAF V600E mutation in melanoma. *J Cutan Pathol.* 2014;41:724-732. DOI: 10.1111/cup.12364 Epub 2014 Jul 4 PMID: 24917033; PMCID: PMC4167935.
24. Roden AC, Hu X, Kip S, Parrilla Castellar ER, Rumilla KM, Vrana JA, Vassallo R, Ryu JH, Yi ES. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:548-551. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000129 PMID: 24625419.
25. Udager AM, Pan J, Magers MJ, Palapattu GS, Morgan TM, Montgomery JS, Weizer AZ, Hafez KS, Miller DC, Wolf JS Jr, McHugh JB, Chinnaiyan AM, Dhanasekaran SM, Mehra R. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:549-557. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000377 PMID: 25602792 PMCID: PMC4359621.
26. Lenci N, Francesco P, Scarciglia E, Fiorentino V, Schino M, Palermo G, Racioppi M, Bassi P, Martini M. Metanephric adenoma with BRAF V600K mutation and a doubtful radiological imaging: pitfalls in the diagnostic process. *Med Mol Morphol.* 2021;54:187-191. DOI: 10.1007/s00795-020-00269-z Epub 2020 Nov 11 PMID: 33175195 PMCID: PMC8139902.
27. Argani P, Lee J, Netto GJ, Zheng G, Tseh-Lin M, Park BH. Frequent BRAF V600E mutations in metanephric stromal tumor. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:719-722. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000603 PMID: 26796506.
28. Chami R, Yin M, Marrano P, Teerapakpinyo C, Shuangshoti S, Thorer PS. BRAF mutations in pediatric metanephric tumors. *Hum Pathol.* 2015;46:1153-1161. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.03.019 Epub 2015 Apr 21 PMID: 26014474.

29. Dadone B, Ambrosetti D, Carpentier X, Duranton-Tanneur V, Burel-Vandenbos F, Amiel J, Pedeutour F. A renal metanephric adenoma showing both a 2p16e24 deletion and BRAF V600E mutation: A synergistic role for a tumor suppressor gene on chromosome 2p and BRAF activation? *Cancer Genet.* 2013;206:347-352. DOI: 10.1016/j.cancergen.2013.09.002 PMID: 24432405.
30. Mangray S, Breese V, Jackson CL, Lombardo K, Taliano R, Resnick M, Yakirevich E. Application of BRAF V600E mutation analysis for the diagnosis of metanephric adenofibroma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1301-1304. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000501 PMID: 26274032.
31. Marsden L, Jennings LJ, Gadd S, Yu M, Perlman EJ, Cajaiba MM. BRAF exon 15 mutations in pediatric renal stromal tumors: prevalence in metanephric stromal tumors. *Hum Pathol.* 2017;60:32-36. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.09.025 Epub 2016 Oct 18. PMID: 27769870.
32. Dalpa E, Gourvas V, Soultizis N, Spandidos DA. K-Ras, H-Ras, N-Ras and B-Raf mutation and expression analysis in Wilms tumors: association with tumor growth. *Med Oncol.* 2017;34:6. DOI: 10.1007/s12032-016-0862-5 Epub 2016 Dec 9 PMID: 27943100.
33. WHO Classification of Tumors: Urinary and Male Genital Tumours, 5nd ed. Vol. 8. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
34. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Raspollini MR, Rubin MA, Srigley JR, Hoon Tan P, Tickoo SK, Tsuzuki T, Turajlic S, Cree I, Netto GJ. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2022;82:458-468. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016 Epub 2022 Jul 16 PMID: 35853783.
35. Davis CJ Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1101-1114. DOI: 10.1097/00000478-199510000-00001 PMID: 7573669.
36. Muir TE, Cheville JC, Lager DJ. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: A histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1290-1296. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00010 PMID: 11688464.
37. Argani P, Beckwith JB. Metanephric stromal tumor: report of 31 cases of a distinctive pediatric renal neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:917-926. DOI: 10.1097/00000478-200007000-00003 PMID: 10895814.
38. Arroyo MR, Green DM, Perlman EJ, Beckwith JB, Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions: Clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:433-444. DOI: 10.1097/00000478-200104000-00002 PMID: 11257617.
39. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med.* 2005;25:379-392. DOI: 10.1016/j.cll.2005.01.002. PMID: 15848742.
40. Miao J, Kusafuka T, Fukuzawa M. Hotspot mutations of BRAF gene are not associated with pediatric solid neoplasms. *Oncol Rep.* 2004;12:1269-1272 PMID: 15547749.
41. Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Geörg C, Gu Z, Bieg M, Ziegler B, Bausenwein S, Nourkani N, Ludwig N, Keller A, Grimm C, Kneitz S, Williams RD, Chagtai T, Pritchard-Jones K, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Acha T, O'Sullivan MJ, Bode PK, Niggli F, Tytgat GA, van Tinteren H, van den Heuvel-Eibrink MM, Meese E, Vokuhl C, Leuschner I, Graf N, Eils R, Pfister SM, Kool M, Gessler M. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. *Cancer Cell.* 2015;27(2):298-311. doi: 10.1016/j.ccell.2015.01.002. PMID: 25670083.
42. Bayrak O, Sen H, Bulut E, Cengiz B, Karakok M, Erturhan S, Seckiner I. Evaluation of EGFR, KRAS and BRAF gene mutations in renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2014;1:40-45. DOI: 10.15586/jkcvhl.2014.10. PMID: 28326248; PMCID: PMC5345528.
43. Y Yang C, Cimera RS, Aryeequaye R, Jayakumaran G, Sarungbam J, Al-Ahmadie HA, Gopalan A, Sirintrapun SJ, Fine SW, Tickoo SK, Epstein JI, Reuter VE, Zhang Y, Chen YB. Adverse histology, homozygous loss of CDKN2A/B, and complex genomic alterations in locally advanced/metastatic renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2021;34:445-456. DOI: 10.1038/s41379-020-00667-9 Epub 2020 Sep 2 PMID: 32879414 PMCID: PMC7855055.
44. Marsaud A, Dadone B, Ambrosetti D, Baudoin C, Chamorey E, Rouleau E, Lefol C, Roussel JF, Fabas T, Cristofari G, Carpentier X, Michiels JF, Amiel J, Pedeutour F. Dismantling papillary renal cell carcinoma classification: The heterogeneity of genetic profiles suggests several independent diseases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;54:369-382. DOI: 10.1002/gcc.22248 Epub 2015 Mar 28 PMID: 25820192.
45. Ged Y, Chen YB, Knezevic A, Donoghue MTA, Carlo MI, Lee CH, Feldman DR, Patil S, Hakimi AA, Russo P, Voss MH, Motzer RJ. Mucinous Tubular and Spindle-Cell Carcinoma of the Kidney: Clinical Features, Genomic Profiles, and Treatment Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17:268-274.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2019.04.006. Epub 2019 May 2. PMID: 31151928; PMCID: PMC6660413.