

# ONKOSİTOM İLE EOZİNOFİLİK HÜCRELİ KROMOFEB TİPTE BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM AYIRIMINDA HISTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN ÖNEMİ (\*)

Dr. Özgür Mete, Dr. Işın Kılıçaslan, Dr. Veli Uysal

**ÖZET:** Böbrek onkositomları ile kromofob tipte böbrek hücreli karsinomların eozinofilik varyantları benzer histolojik ve sitolojik özelliklere sahiptirler. Bu tümörlerin ayırımında kullanılacak bazı histomorfolojik kriterleri belirlemek amacıyla, çalışmamıza 51 böbrek onkositomu ve 32 kromofob tipte böbrek hücreli karsinom alındı. Her iki tümörde nükleer, sitoplazmik, yapısal ve stromal özellikler incelendi. Nükleus sınırlarının düzgünlüğü, fibrohiyalinize skar, stromal ödem ve hapsolmuş tubulusların varlığının onkositomlar için anlamlı ( $p<0,05$ ) olduğu saptanmıştır. Nekroz, perinükleer halo ve özel damar çatısının varlığı kromofob tipte böbrek hücreli karsinomlarda anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Böbrek hücreli karsinom, onkositom

**SUMMARY:** THE UTILITY OF HISTOMORPHOLOGICAL FEATURES IN THE DIFFERENTIATION OF EOSINOPHILIC CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA AND ONCOCYTOMA. Renal oncocytomas and eosinophilic variants of chromophobe renal cell carcinomas have similar histological and cytological features. In order to identify some histological parameters for differentiating these tumours, 51 renal oncocytomas and 32 chromophobe renal cell carcinoma were included in our study. Nuclear, cytoplasmic, structural and stromal features are investigated in both tumours. The presence of well-defined nuclear border, fibrohyalinised scar, stromal oedema and entrapped tubules are found to be significant ( $p<0,05$ ) for oncocytomas. The presence of necrosis, perinuclear halo and special vascular network are found to be significant ( $p<0,05$ ) in chromophobe renal cell carcinomas.

**KEY WORDS:** Renal cell carcinoma, oncocytoma

## GİRİŞ

Böbreğin eozinofilik ve granüler sitoplazmalı tümörleri arasında onkositom, böbrek hücreli karsinomun (BHK) kromofob, papiller ve berrak hücreli tiplerinin eozinofilik varyantları sayılabilir. Benign bir tümör olmasına rağmen, onkositom olgularının ışık mikroskopik incelemesinde nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği, fokal mikroskopik perirenal yağ dokusu invazyonu gibi genelde malign tümörlerde görülen özellikler izlenebilmektedir (1,2,3). Geçmişte bu tip özellikler taşıyan ve metastaz yapan eozinofilik hücreli tümörlerin bir kısmı malign veya metastatik onkositom olarak isimlendirilmiştir (4,5). Bu yanılığının muhtemelen BHK tiplerinden birinin eozinofilik varyantının yanlış tanısından ileri geldiği sanılmaktadır (1,2,6).

Onkositomun, morfolojik olarak benzerlik gösterdiği böbrek tümörlerinden ayırımı önemlidir. Çünkü bir tarafta benign karakterli ve organ koruyucu cerrahi ile tam tedavisi sağlanabilen onkositom olguları varken, diğer tarafta histolojik alt tipine, evre ve nükleer gradına göre değişen malignite potansiyeli ve prognoza sahip BHK olguları yer almaktadır (7-11).

Ayırıcı tanıda esas zorluğu onkositomların, eozinofilik tipte kromofob BHK olgularından ayırımı oluşturmaktadır. Bu tümörlerin birbirinden ayırımında kullanılacak marker arayışları güncelliğini halen korumaktadır. İleri düzey incelemelerin (immünohistokimya, elektron mikroskopi, moleküler biyoloji vb..) her merkezde yapılamadığı gerçeği de göz önüne alınacak olursa, morfolojik detayları tamamlayacak, güvenilir ve kolay tanımlanabilen, ayırıcı ta-

nıda kullanılacak morfolojik parametrelere duyulan gereksinim ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, deneyim ve gözlemlerimiz doğrultusunda belirlediğimiz histomorfolojik kriterlerin onkositom-kromofob tipte BHK ayırımında kullanılabilirliğini sınamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılacak olguların tespiti için, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın bilgisayar ortamındaki rapor arşivinden yararlanıldı. Çalışmaya alınabilecek olguların arşiv lamları eozinofilik hücre yoğunluğu açısından incelendi. Yeterli eozinofili gösteren kromofob tipte BHK ve onkositom olgularına ait preparatların bloklarının bulunmasını takiben doku boyutu, yeterliliği, tespit ve takip kalitesine bakılarak tekrar gözden geçirildi. Bu değerlendirme sonucunda bloklarına ve lamlarına ulaşılabilen, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 1999-Şubat 2006 tarihleri arasında tanı alan 51 adet onkositom ile 32 adet kromofob tipte BHK olgusunun eozinofilik varyantı bu çalışmaya dahil edildi. Raporlardan hastaların yaş, cinsiyet gibi klinik bilgileri ile lam ve/veya blok konsültasyonu halinde değerlendirilenler dışındaki olguların genel makroskopik özellikleri de belirlendi.

Histomorfolojik olarak kromofob tipte BHK'un eozinofilik varyantı ile onkositomun birbirinden ayırımında dikkat edilmesi gereken detayları belirleyebilmek için H&E boyalı kesitlerde bazı histomorfolojik parametrelerin her iki tümör

(The Turkish Journal of Pathology)

grubunda da görölme yüzdeleri ve frekansları araştırıldı.

Her iki grup tümörde de aşağıdaki parametreler incelendi:

1. Tümörü oluşturan hücrelerin sitoplazma özellikleri
2. Perinükleer berraklaşma alanı (Halo, clearing)
3. Nükleusun şekli
4. Nükleol belirginliği
5. Nükleer atipi
6. Bi-Multinükleasyon
7. İntranükleer inklüzyon
8. Mikroskopik nekroz
9. Mikroskopik kanama
10. Stromal ödem
11. Stromal hiyalinizasyon
12. Kalsifikasyon, ossifikasyon
13. Fibröz skar
14. Damar çatısının özelliği
15. Hapsolmuş tubuluslar (Periferik, santral)

Tüm istatistiksel testler SPSS programı (SPSS 11.5 for Windows) kullanılarak, bilgisayar ortamında yapıldı. Parametrelerin gruplar arası farkları ki-kare testi kullanılarak araştırıldı. Elde edilen sonuçlardan Nikon E4500 dijital kamera kullanılarak yapılan fotoğraflama ile resim örnekleri alındı.

### BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan olguların klinik, makroskopik özellikleri ve ışık mikroskopik inceleme sonuçları sırasıyla Tablo 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir. Onkositom olguların-

**TABLO 1: KLİNİK BULGULAR**

	ONK n	EO-KRO n	p
Olgu Sayısı	51	32	
Erkek	25 (%49)	18 (%56)	>0.05
Kadın	26 (%51)	14 (%44)	>0.05
Yaş			
Yaş dağılımları	25-91	23-69	>0.05
Medyan	61	58	>0.05

ONK: Onkositom, EO-KRO: Eozinofilik kromofob tip BHK, p: Anlamlılık

**TABLO 2: MAKROSKOPİK BULGULAR**

PARAMETRELER	ONK, n (%)	EO-KRO, n (%)	p
Toplam vaka sayısı	51	32	
Makroskopisi bilinen	46 (%90)	28 (%88)	
Tümör çapı (cm)			
Min-Mak. tümör çapı	0,6-22	2,5-16	
Medyan tümör çapı	5,3	6,1	>0.05
Nekroz	0 (%0)	8 (%25)	>0.05
Skar	37 (%73)	7 (%22)	<0.05
Kanama	16 (%31)	9 (%59)	>0.05
Multisentrisite	2 (%4)	0 (%0)	>0.05

ONK: Onkositom, EO-KRO: Eozinofilik kromofob tip BHK, n: Adet, p: Anlamlılık

**TABLO 3: BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMUN KROMOFOB TİPİNİN EOZİNOFİLİK VARYANTLARI İLE ONKOSİTOMLARIN MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ**

PARAMETRELER	ONK, n (%)	EO-KRO, n (%)	p
Toplam vaka sayısı	51	32	
Nükleer özellikler			
-İntranükleer inklüzyon	21 (%41)	20 (%63)	>0.05
-Nükleol belirginliği	15 (%29)	15 (%47)	>0.05
-Nükleer atipi	25 (%49)	15 (%47)	>0.05
-Nükleus sınırlarında düzensizlik	10 (%20)	32 (%100)	<0.05
-Binükleasyon	27 (%53)	18 (%56)	>0.05
-Bi ve multinükleasyon	22 (%43)	9 (%28)	>0.05
Perinükleer berrak halo	16 (%31)	32 (%100)	<0.05
Fibrohiyalinize skar	45 (%88)	8 (%25)	<0.05
Ödemli stroma	44 (%86)	5 (%16)	>0.05
Kanama	34 (%67)	27 (%84)	>0.05
Stromal hiyalinizasyon	20 (%39)	5 (%16)	>0.05
Kalsifikasyon, ossifikasyon	11 (%22)	14 (%44)	>0.05
-Psammom	6/11 (%55)	8/14 (%57)	
-Kaba kalsifikasyon	2/11 (%18)	5/14 (%36)	
-Ossifikasyon	3/11 (%27)	1/14 (%7)	
Nekroz	2 (%4)	11 (%34)	<0.05
Kromofob tipi damar çatısı	0 (%0)	30 (%94)	<0.05
Hapsolmuş sağlam tubuluslar	39 (%76)	0 (%0)	<0.05
-Sadece periferik	27/39 (%69)	0 (%0)	
-Periferik ve santral	12/39 (%31)	0 (%0)	

ONK: Onkositom, EO-KRO: Eozinofilik kromofob tip BHK, n: Adet, p: Anlamlılık

TABLO 4: İSTATİSTİKSEL OLARAK ANLAMLI OLAN PARAMETRELERİN SENSİTİVİTE VE SPESİFİSİTE DÜZEYLERİ			
Parametreler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Güvenilirlik (%)
Nükleus sınırlarında düzensizlik	80	100	87
Perinükleer berrak halo	68	100	80
Fibrohiyalinize skar	88	75	83
Stromal ödem	86	84	85
Nekroz	96	34	84
Kromofob tipi damar çatısı	94	100	98
Hapsolmuş tubulus	76	100	86

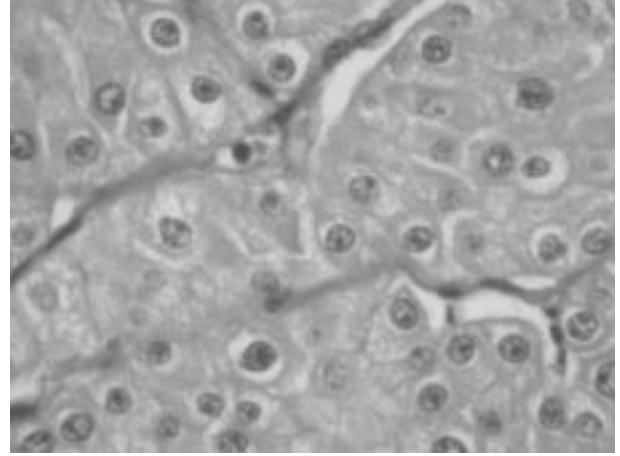
da göreceli kadın cinsiyet üstünlüğü saptanmıştır. Kromofob tipte BHK'larda 8 olguda (%25) nekroz görülürken, onkositom olgularında izlenmemiştir. Makroskopik olarak santral skar, 37 (%73) onkositom olgusu dışında 7 (%22) kromofob tipte BHK olgusunda da izlenmiştir. Işık mikroskopik incelemede biri 15 cm, diğeri 22 cm çapa sahip iki onkositom olgusunda fokal karakterli mikroskopik nekroz saptandı. Onkositom olgularının 16'sında (%31) sitoplazmada perinükleer halo izlendi (Resim 1). Onkositomlarda yer yer çok belirgin nükleer atipi (%49) ve intranükleer inklüzyon (%41) belirlendi (Resim 2). Onkositomlarda tümörün periferik zonunda ve bazen de hem periferde hem de tümörün santralinde atrofik görünümlü, lümeninde çoğu zaman koyulaşmış sekret izlenen hapsolmuş sağlam tubuluslar (%76) dikkati çekti (Resim 3 ve 4). Bu bulguya kromofob tipte BHK'larda rastlanılmadı. Otuz (%94) kromofob tipte BHK olgusunda ince cidarlı, geniş kavisli, uzun yarık tarzında damar yapısı (Resim 5) görüldü.

Işık mikroskopik incelemede dağılımları belirlenen 15 parametrenin, ki-kare testi ile iki tümör grubunda tanısal açıdan istatistiksel anlamlı fark gösterip göstermediği arandı. Buna göre, nükleus sınırlarında düzensizlik, perinükleer berrak halo, fibrohiyalinize skar, ödemli stroma, nekroz, kromofob tipi damar çatısı ve hapsolmuş tubulus kriterlerinin böbrek onkositomu ile kromofob tipte BHK ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) saptandı. İstatistiksel anlamlılığı gösterilen parametrelerin, iki tümörü birbirinden ayırmadaki duyarlılık, özgüllük ve güvenilirlik oranları Tablo 4'de özetlenmiştir.

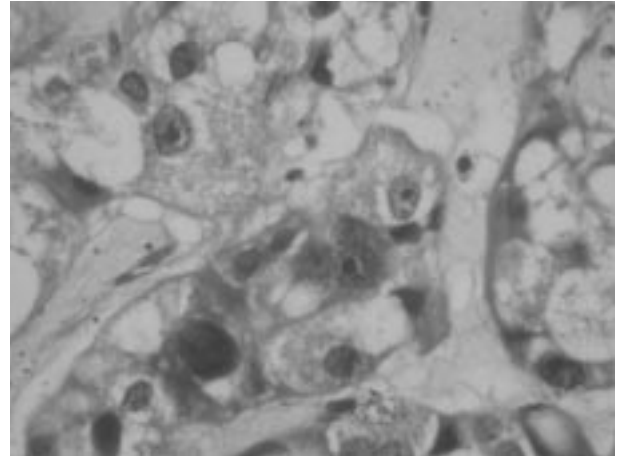
## TARTIŞMA

Böbrek onkositomlarının klasik sitolojik ve histomorfolojik özellikleri literatürde sıkça tanımlanmıştır (1-5). Onkositom olgularımızda en sık izlediğimiz klasik patern, hiposellüler, ödematöz, miksoid veya hiyalinize stroma içinde eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan, organoid-asiner yuvalanmalardır. Olgularımızın büyük çoğunluğunda izlenen ödemli stromanın, kromofob tipte BHK olgularında aynı sıklıkta izlenmemiş olması önemlidir.

Birçok onkositom olgusunda kromofob tipte BHK olgularında görülebilecek düzeyde nükleer atipi, binükleasyon ve/veya multinükleasyon, intranükleer inklüzyon ve nükleol belirginliği saptanabilir (1-5, 12, 13). İstatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdiğimiz nükleer sınır dü-



Resim 1: Onkositom olgusunda perinükleer berrak halo içeren eozinofilik hücreler (HE x400)



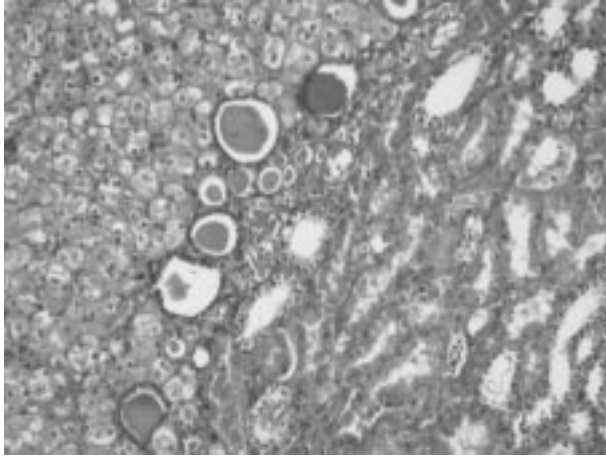
Resim 2: Onkositom olgusunda düzgün sınırlı, nükleelleri belirgin ve iri-atipik nükleuslu hücreler (HE x400)

zensizliği çok az onkositom olgusunda saptanırken, kromofob tipte BHK olgularının tümünde nükleus sınırlarında hafif bir düzensizlik gözlenmiştir.

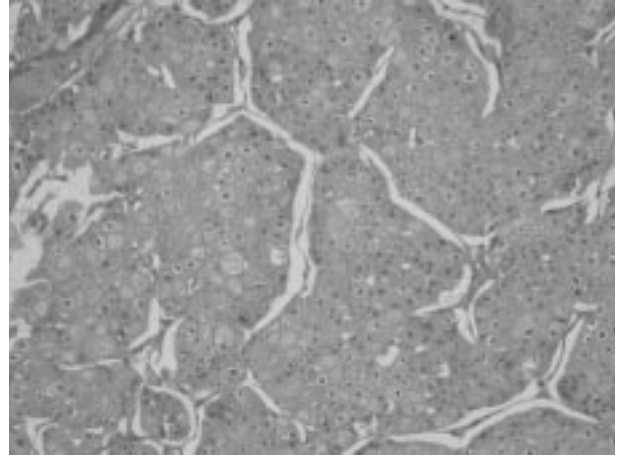
Perinükleer halo içeren eozinofilik hücreler kromofob tipte BHK'larda sıklıkla izlenir. İstatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiş olsak da, onkositom olgularında da daha az oranda berrak halo fenomeninin görülmesi bu kriterin ayırıcı tanıdaki kısıtlı kullanım alanını göstermektedir.

Mikroskopik değerlendirme sırasında kromofob tipte BHK'larda sık kalsifikasyon izlenirken, böbrek onkositomlarında daha az oranda kalsifikasyon izlendi. Perez-Ordenez ve ark.'ları onkositomlarda hiyalinize stroma üzerinde %31 oranında kalsifikasyon olabildiğini ve bunun da %4'lük kısmının osseöz-myeloid metaplaziler gösterdiğini saptamıştır (2). Amin ve ark.'ları ise %7,5 oranında psammom tarzında kalsifikasyonları onkositomlarda izlemişlerdir (1). Gerek bizim çalışmamızda, gerekse de diğer çalışmalarda (1,2,6) onkositom olgularında ve kromofob tipteki BHK'larda izlenen bu non-spesifik karakterli kalsifikasyonun muhtemelen neoplastik bir süreçten ziyade

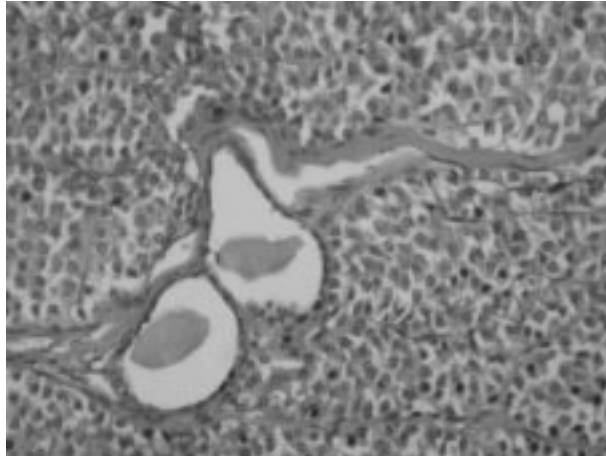
(The Turkish Journal of Pathology)



Resim 3: Onkositom olgusunda tümörün periferik zonunda sağlam-atrofik hapsolmuş tubuluslar (HE x200)



Resim 5: İnce, retiküler, uzun yanklanma tarzında damar çatısı içeren eozinofilik hücreli böbrek hücreli karsinom olgusu (HE x200)



Resim 4: Onkositom olgusunda tümörün santral zonunda hapsolmuş sağlam tubuluslar (HE x400)

de distrofik karakterde olduğu söylenebilir.

Makroskopik kanama sıklığının çalışma grubu içerisinde böbrek onkositomlarında fokal nitelikte saptanmış olması; onkositom serilerindeki %20-32 oranında değişen fokal nitelikli kanama varlığı ile uygunluk göstermektedir (1,2,12). Mikroskopik olarak daha yüksek oranda kanama saptamış olmamız, onkositomlarda fokal nitelikli mikroskopik kanamaların daha sık olabildiğini destekleyen bir bulgudur.

Onkositom olgularında makroskopik nekroz varlığı alışlagelen bir bulgu değildir (1,2,12). Amin ve ark.'ları 80 böbrek onkositomunu değerlendirirken oluşturduğu ve kullanılmasını önerdiği tanısal yaklaşım modeline göre yaygın makroskopik nekroz varlığı böbrek onkositomu tanısı ile ilişkilendirilmiştir (1). Cochand-Priollet ve ark.'ları ise böbrek onkositom serileri içinde en yüksek %10'luk nekroz oranını bildirmişlerdir. Ancak nekrozun yaygınlığı hakkında bilgi vermemişlerdir (12). Amin ve ark.'nın serilerinde %1 oranında fokal nekroz bildirmiş olmaları çalışma grubundaki onkositomlarımızda sadece iki olguda fokal mikroskopik nekroz görülmüş olmasıyla uyumludur (1).

Tümör çapı arttıkça lezyonun santral bölgesinde vasküler beslenmenin azalması ile gelişen santral hipoksi-iskemi sonucu nekroz oluşumunun 15 ve 22 cm'lik tümör çaplarına sahip onkositom olgularımızda saptadığımız fokal mikroskopik nekrozu açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Önceki çalışmalarda da (12-15) bahsedilen, santral skarın BHK'ların kromofob tipinde ve berrak hücreli tipinde de izlenebilmesi bulgularımızı destekler niteliktedir. Bu durum, santral skarın aslında yavaş büyüyen ve santral iskeminin geliştiği tümörlerde de izlenebilmesiyle açıklanabilir.

Kromofob tipte BHK olgularımızın ikisi dışında hepsinde (30/32) saptadığımız ince, uzun, yer yer yarıklanma şeklinde açılmalar gösteren damar çatısını böbrek onkositomlarında izlememiş olmamız ve onkositomlara ait serilerde de bu parametreden hiç bahsedilmemiş olması gerçeğini de göz önüne alırsak, bu damar çatısının mikroskopik değerlendirme sırasında aranmasının iki tümörün birbirinden ayırımı için yardımcı olacağı görülmüştür.

Çalışmada saptadığımız ve kromofob tipte BHK'ları onkositomlardan ayırabileceğini düşündüğümüz bir diğer değerli histomorfolojik kriter de, böbrek onkositomlarının %76'sında izlediğimiz, kimi zaman çok zor fark edilen tümörün santralinde ve periferindeki tümör hücrelerinin oluşturduğu gruplar arasındaki hapsolmuş sağlam tubuluslardır. Amin ve ark.'nın 80 böbrek onkositom olgusunda yaptığı çalışmada da %15 oranında tümör periferinde bu yapıların gözleendiği belirtilmektedir (1). Ancak Amin ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, çalışmamızda periferik bölge dışında, santral bölgede de bu tubulus yapılarını izledik. Hapsolmuş tubulusların böbrek onkositomlarında görülmesi lezyonun çevre böbrekte sınırlı bir kapsül oluşturmayışı ile çevreye doğru yavaş yavaş ilerleyerek büyüme göstermesi ile açıklanabilir.

İnsidental böbrek tümörlerinin ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik yöntemler ile daha sık ve ufak çaplı tümörler olarak yakalanıyor olması, ufak çaplı ve periferik tümörlerde radikal veya parsiyel nefrektomi seçeneklerini gündeme getirmektedir (16-18). Eozinofilik sitoplazmalı epitelyal böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısının



da yaşanan sıkıntılar da göz önüne alınacak olursa, tru-cut biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi sınırlı hücre alanın olduğu örneklerde veya peroperatuvar "frozen section" incelemesi ile bu tip tümörlerde kesin bir tanı koymanın her zaman mümkün olmadığı söylenebilir. Böyle durumlarda 'onkositik tümör' teriminin kullanılmasını önermekteyiz.

Çalışma sonuçlarımıza dayanarak, böbreğin eozinofilik ve granüler sitoplazmalı epitelyal tümörlerinde pahalı tetkiklerden önce iyi bir makroskopik ve mikroskopik incelemenin gerektiği belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, eksizyon materyallerinde çok sayıda örnekleme ile inceleme yapılmasının ve ödemli stroma, fibrohiyalinize skar, nükleer sınır düzenliliği, nekroz, hapsolmuş tubulus ve kromofob tipi damar çatısının aranmasının ayırıcı tanıdaki önemini ortaya koymuştur. Özellikle de kromofob tip damar çatısının %100 özgülük, yüksek duyarlılık (%94) ve yüksek doğruluk payı (%98) olduğu unutulmalıdır. Ancak kısıtlı alan ve az sayıda hücreden oluşan ince iğne aspirasyon veya tru-cut biyopsi materyellerinde belirlediğimiz sitolojik ve histomorfolojik parametrelerin yardımı az olacaktır. Böbrek onkositomlarında, kromofob tipte BHK'ların eozinofilik varyantları ile benzer nitelikli nükleer, sitoplazmik ve stromal özellikler izlenebileceği de göz önüne alınırsa, morfolojik tanısal kriterler ile ayırmanın yapılamadığı eozinofilik hücreli epitelyal böbrek tümörlerin birbirinden ayırımında immünohistokimya ve histokimyanın rolü gündeme gelmektedir.

#### TEŞEKKÜR:

Uysal Patoloji ve Sitoloji Laboratuvarına, Anabilim Dalımız arşivine eğitim ve araştırma materyali sağladığı için, Uzm. Dr. Mine G. Güllüoğlu'na istatistik testlerine yardım ettiği için teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1-12.
2. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlanson RA, Russo P,

- Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:871-883.
3. Barnes CA, Beckman EN. Renal oncocytoma and its congeners. *Am J Clin Pathol* 1983;79:312-318.
4. Jockle GA, Toker C, Shamsuddin AM. Metastatic renal oncocytic neoplasms with benign histologic appearance. *Urology* 1987;30:79-81.
5. Choi H, Almagro UA, McManus JT, Norback DH, Jacobs SC. Renal oncocytoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1983;51:1887-1896.
6. De Long WH, Sakr W, Grignon DJ. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative histochemical and immunohistochemical study. *J Urol Pathol* 1996;4:1-8.
7. 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* 2002;26:281-291.
8. 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* 2003;27:612-624.
9. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, et al. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants: a report on 32 cases. *J Pathol* 1988;155:277-287.
10. Stoller ML, Carroll PR. Urology. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2003. 42nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003, p.903-945.
11. Ljungberg B, Alamdari FI, Stenlig R, Roos G. Prognostic significance of the Heidelberg classification of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;36:565-569.
12. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geoffroy MC, Deslignieres S, et al. Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:1081-1086.
13. Reuter VE, Tickoo S.T. Adult renal tumors. In: Mills SE. Ed. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Volume 3. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; p.1955-1999.
14. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In: *Atlas of Tumor Pathology*. 3rd series, fascicle 11. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology;1994.
15. Bandhu S, Mukhopadhyaya S, Aggarwal S. Spoke-wheel pattern in renal oncocytoma seen on double-phase helical CT. *Australasian Radiology* 2003;47:298-301.
16. Romis L, Cindolo L, Patard JJ, Messina G, Altieri V, Salomon L, et al. Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: multicentric experience from a European database. *Eur Urol* 2004;45:53-57.
17. Porena M, Vespasiani G, Rosi P, Constantini E, Virgili G, Mearini E, et al. Incidentally detected renal cell carcinoma: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1992;20:395-400.
18. Scher HI, Motzer RJ. Bladder and renal cell cancer. In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, Kasper DL, Isselbacher KJ, Hauser SL, Wilson JD, Longo DL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. Volume 1. New York:McGraw-Hill;1998, p.592-596.