2.6.2. TFEB DEĞİŞİKLİKLERİ GÖSTEREN RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Nazif Alperen YILDIRIM [1]
Mahmut AKGÜL [2]

2.6.2.1. GİRİŞ

- ***TFEB* Rearranje RCC:** Altıncı kromozomda bulunan *TFEB* geninin translokasyonu sonucu gelişen nadir böbrek malignitesidir, translokasyon partneri büyük çoğunlukla 11. kromozomdaki *MALAT1* genidir.
  - Genç hastalarda daha çok görülür.
  - Bifazik morfolojik özellik gösterir, tümör hücrelerinin çoğunluğu berrak hücre morfolojisindedir, ancak bir kısmı küçük eozinofilik hücreler halinde bazal membran benzeri madde etrafında "rozetlenme" benzeri formasyon yaparlar.
  - Nadir de olsa sadece eozinofilik formları bulunur.
  - *TFE3* RCC'ye benzer sekilde azalmış pankeratin ekspresyonu, rasemaz pozitifliği görülür. *TFEB* rearranje tümörlerde hemen her zaman melanositik belirteçler (HMB45, melan A) ve Katepsin K pozitifliği görülür. GPNMB diffüz pozitiftir.
  - TFEB FISH testi altın standarttır.
  - *TFE3* RCC'den çok daha nadirdir.
  - Yavaş seyirli (indolan) bir tümördür.
- *TFEB* **amplifiye RCC**: *TFEB* geni amplifikasyonu sonucu çoğunlukla yaşlı hastalarda görülen nadir ve agresif bir tümördür.
  - Yaşlı erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir.
  - Agresif prezentasyona sahiptir. Renal sinüs ve renal ven invazyonu, renal adipoz doku infiltrasyonu, uzak metastaz sıktır.
  - Eozinofilik yüksek nükleer dereceli tümörler papiller, kribriform, diffüz ve tübüler paternler gösterebilir.
  - *TFEB* rearranje RCC'den daha az tutarlı olmak üzere melanositik markerlar ve katepsin K ekspresyonu gösterirler. GPNMB diffüz pozitiftir.

[1] Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji AD., nalperenyldrm@gmail.com
ORCID iD: 0009-0007-8803-5468

[2] Yar. Doç. Dr., Tıbbi Patoloji, Harvard Üniversitesi, Brigham and Women's Hospital, Boston, Amerika Birleşik Devletleri ve Tıbbi Patoloji, Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye,
ORCID iD: 0000-0003-0929-0940

DOI: 10.37609/akya.3845. c1929

2.6.2.1.7. Moleküler Özellikler

- *TFEB* rearrenje RCC'de en sık füzyon ortağı *MALAT1*'dir (4)
- Diğer füzyonlar: *ACTB, NEAT1, EWSR1, CLTC.*
- *TFEB* amplifiye RCC'de 1p, 2q, 3p, 4p/q, 6p, 17p, 18q, 19p, 21 ve 22. kromozomlarda kayıplar bildirilmiştir (5)

2.6.2.1.8. Ayırıcı Tanı

- ***TFEB* Rearranje RCC İçin Ayırıcı Tanı**:
  - ***TFE3* Rearranje RCC:** Daha çok papiller yapı, oldukça heterojen morfoloji, daha sık psammomatoz cisimcik, TFE3 IHC pozitif ve TFE3 FISH (çoğunlukla) pozitiftir.
  - **Berrak Hücreli RCC:** Pseudorozet görülmez. CA9 diffüz pozitiftir, EMA çoğunlukla pozitif, GPNMB negatiftir TFEB FISH negatiftir.
  - **Berrak Hücreli Tübülopapiller Renal Tümör:** Tübüler ve zaman zaman papiller morfoloji izlenir ve pseudorozet yoktur. CA9 ve keratin 7 diffüz pozitiftir. EMA pozitiftir. GATA3 çoğunlukla pozitiftir. GPNMB negatiftir. TFEB FISH negatiftir.
  - ***TFEB* Ampilifiye RCC için ayırıcı tanı:**
  - **Yüksek dereceli İnfiltratif Renal Tümörler:** *TFEB* amplifiye RCC, yüksek dereceli infiltratif tümörlerin ayırıcı tanısında yer alır. Fumarat hidrataz eksik RCC, *ALK* rearranje RCC, yüksek dereceli berrak hücreli RCC, yüksek dereceli papiller RCC, SMARCB1 eksik RCC, toplayıcı kanal karsinomları ve ürotelyal karsinom ayırıcı tanıda yer alır. Genellikle geniş immunohistokimya paneli ve moleküler tetkikler gerekir.

KAYNAKLAR

1. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. 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(5):458-468. doi:10.1016/j.eururo.2022.06.016
2. Whaley RD, Sill DR, Tekin B, et al. Evaluation of 3,606 renal cell tumors for TFE3 rearrangements and TFEB alterations via fluorescence in situ hybridization, next generation sequencing, and GPNMB immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 2025;159:105797. doi:10.1016/j.humpath.2025.105797
3. Settembre C, Di Malta C, Polito VA, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science*. 2011;332(6036):1429-1433. doi:10.1126/science.1204592
4. Wyvekens N, Rechsteiner M, Fritz C, et al. Histological and molecular characterization of TFE-B-rearranged renal cell carcinomas. *Virchows Arch*. 2019;474(5):625-631. doi:10.1007/s00428-019-02526-8
5. Kammerer-Jacquet SF, Gandon C, Dugay F, et al. Comprehensive study of nine novel cases of TFEB-amplified renal cell carcinoma: an aggressive tumour with frequent PDL1 expression. *Histopathology*. 2022;81(2):228-238. doi:10.1111/his.14683

6. Gupta S, Johnson SH, Vasmatzis G, et al. TFEB-VEGFA (6p21.1) co-amplified renal cell carcinoma: a distinct entity with potential implications for clinical management. *Mod Pathol*. 2017;30(7):998-1012. doi:10.1038/modpathol.2017.24
7. Salles DC, Asrani K, Woo J, et al. GPNMB expression identifies TSC1/2/mTOR-associated and MiT family translocation-driven renal neoplasms. *J Pathol*. 2022;257(2):158-171. doi:10.1002/path.5875
8. Zhang M, Xian J, Tang J, et al. Clinicopathologic and Molecular Study of TFEB-altered Renal Cell Carcinomas: Tumors With Frequent PDL1 Expression. *Am J Surg Pathol*. Published online July 23, 2025. doi:10.1097/PAS.0000000000002458