

Provizórikus veserákaltípusok a 2016. évi WHO-klasszifikációt követően

Jenei Alex dr.¹ ▪ Hes Ondrej dr.² ▪ Kuthi Levente dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

²Charles University Hospital, Plzeň

A vesesejtes carcinoma (RCC) többféle, a veséből kiinduló rosszindulatú daganattípus gyűjtőneve. Az egyes entitások sajátos epidemiológiai, morfológiai, immunhisztokémiai, genetikai és klinikai jellemvonásokkal bírnak. Ezek együttes figyelembevételével került publikálásra 2016-ban a vesedaganatok aktuális WHO-klasszifikációja. Az eltelt három év során újabb, provizórikus RCC-altípusok kerültek leírásra, melyek egyelőre nem képezik részét a hivatalos beosztásnak. Ebben az összefoglalóban ezek az entitások kerülnek részletes áttekintésre. A szerzők bemutatják a következő daganattípusok klinikopatológiai jellegzetességeit: pajzsmirigyszerű follicularis carcinoma, az *ALK*-transzlokációhoz társult carcinoma, vesesejtes carcinoma prominens simaizomstromával, fumarát-hidratáz-deficiens carcinoma, bifázisos squamoid papillaris carcinoma, eosinophil solid és cysticus carcinoma, atrophias vesére emlékeztető carcinoma, világossejtes carcinoma óriássejtekkel és emperipolesissel, Warthin-szerű papillaris carcinoma, low-grade oncocyta vesetumor (CD117-negatív, CK7-pozitív), high-grade oncocyta vesetumor, *TCEBI*-mutáns carcinoma és neuroendokrin vonásokkal rendelkező chromophob carcinoma. Ha a patológus követi az aktuális leletezési protokollokat, akkor ezek az entitások jórészt nem osztályozható RCC-ként kerülnek diagnosztizálásra. A munka meg kívánja ismertetni ezeket az altípusokat a hazai patológus-, onkológus- és urológusközösséggel azért, hogy javuljon a diagnosztikus pontosság, valamint hogy elkezdődhessen az ilyen esetek gyűjtése és további célzott vizsgálata is. *Orv Hetil.* 2020; 161(3): 83–94.

Kulcsszavak: RCC, vesesejtes carcinoma, klasszifikáció, WHO

Provisional renal cell carcinoma subsets following the 2016 WHO classification

Renal cell carcinoma (RCC) represents a heterogeneous group of malignant tumors that originate from the kidney parenchyma. The different entities have their own specific epidemiological, morphological, immunohistochemical, genetic and clinical characteristics. The new WHO classification of renal tumors was published in 2016, and it takes all of these features together into account. Although in the past three years, several emerging subtypes have been described, these are not yet included in the current classification. In this review paper, these entities are summarized in details including the following emerging subsets: thyroid-like follicular carcinoma, *ALK* rearrangement-associated RCC, renal cell carcinoma with prominent smooth muscle stroma, fumarate hydratase-deficient RCC, biphasic squamoid papillary RCC, eosinophilic solid and cystic RCC, atrophic kidney-like RCC, clear cell RCC with giant cells and emperipolesis, Warthin-like papillary RCC, low-grade oncocytic renal tumor (CD117-negative; CK7-positive), high-grade oncocytic renal tumor, *TCEBI*-mutated RCC and chromophobe RCC with neuroendocrine features. These entities are mostly diagnosed as RCC unclassified. The aim of this study is to introduce these subsets to the Hungarian pathologists, oncologists and urologists, to prompt diagnostic accuracy and to facilitate a collection along with a consecutive analysis of these cases.

Keywords: RCC, renal cell carcinoma, classification, WHO

Jenei A, Hes O, Kuthi L. [Provisional renal cell carcinoma subsets following the 2016 WHO classification]. *Orv Hetil.* 2020; 161(3): 83–94.

(Beérkezett: 2019. október 4.; elfogadva: 2019. november 6.)

Rövidítések

2SC = (S-[2-succino]cysteine) S-(2-szukcinil)-cisztein; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; AMACR = (alpha-methylacyl-coenzyme A racemase) alfa-metil-acil-koenzim-A-racemáz; BerEP4 = epithelialis sejtheadhéziós molekula; CA9 = (carbonic anhydrase 9) szénsavanhidráz-9; CCPRCC = (clear cell papillary renal cell carcinoma) világossejtes papillaris vesesejtes carcinoma; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; ChrRCC = (chromophobe renal cell carcinoma) chromophob vesesejtes carcinoma; CK = citokeratin; CMV = cytomegalovírus; EMA = epithelialis membránantigén; ESC RCC = (eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma) eosinophil solid és cysticus vesesejtes carcinoma; FH = fumarát-hidratáz; FISH = (fluorescence *in situ* hybridization) fluoreszcens *in situ* hibridizáció; HIF1 α = hypoxia indukálta faktor-1-alfa; HLRCC = (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma) örökklődő leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma; HMB45 = human melanoma black 45; INI1 = integráz interaktor-1; ISUP = (International Society of Urologic Pathology) Nemzetközi Urologiai Társaság; MA = metanephricus adenoma; MelanA = melanoma antigen recognized by T cells 1; MIA = antimitochondriális antitest; MiTF = microphthalmia-asszociált transzkripció faktor; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; MTSC RCC = (mucinous tubular and spindle cell carcinoma) mucinózus, tubuláris és orsósejtes vesesejtes carcinoma; NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás; p63 = tumorprotein-63; PAX = paired box protein; RCC = (renal cell carcinoma) vesesejtes carcinoma; SDHB = (succinate dehydrogenase subunit B) a szukcinát-dehidrogenáz B-alegysége; TCEB1 = (transcription elongation factor B subunit 1) transzkripció elongációs faktor B1; TF = transzkripció faktor; TMP3 = tropomiozin-3; TTF1 = (thyroid transcription factor 1) pajzsmirigy-transzkripció faktor-1; VCL = vinkulin; VHL = von Hippel-Lindau; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

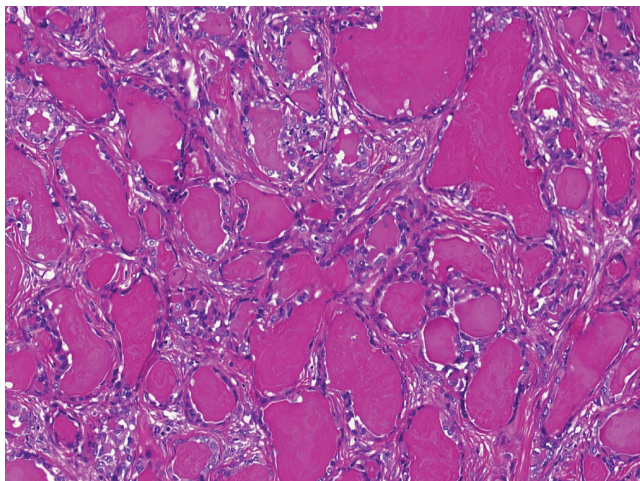
A vesesejtes carcinoma (Renal cell carcinoma, RCC) klasszifikációja jelentős változáson ment keresztül az eltelt 20 év során. Az 1997-ben publikált Heidelberg-klasszifikáció tekinthető a veserákok első modern csoportosításának, ugyanis ez a rendszer már hangsúlyosan figyelembe vette a daganatsejtekben észlelhető genetikai eltéréseket is [1]. Ezt a szemléletet tükrözte a 2004-ben kiadott WHO-klasszifikáció is, mely ismertette az egyes altípusok klinikai, fénymikroszkópos, immunhisztokémiai és genetikai jellemvonásait [2]. A következő években ugyan számos új entitás került leírásra, de az újabb egységes klasszifikáció megjelenésére 2013-ig kellett várni. Az International Society of Urological Pathology (ISUP) 2012-ben Vancouverben tartott konszenzuskonferenciáján ajánlásokat fogalmaztak meg a veserákok kategorizálásáról, megalkottak egy új gradusrendszert, továbbá áttekintettek számos prognosztikai faktort és stádiumot befolyásoló tényezőt is, melyeket a szövettani leletnek tartalmaznia kell [3–5]. Az elkészített ún. Vancouver-klasszifikáció képezte az alapját a 2016-ban publikált és jelenleg is érvényben lévő WHO-osztályozásnak (1. táblázat) [6]. A fejlődés azonban nem állt le, ugyan-

1. táblázat | A vesesejtes carcinoma WHO-klasszifikációja, illetve a provizórikus entitások listája

Vesesejtes carcinoma altípus – a WHO 2016. évi klasszifikációjában szerepel
Világossejtes carcinoma
Multilocularis cysticus renalis neoplasia alacsony malignitási potenciállal
Papillaris carcinoma (WHO 1-es és 2-es típus)
Chromophob carcinoma
Gyűjtőcsatorna-carcinoma
Medullaris carcinoma
MiTF-transzlokációhoz társult carcinoma (Xp11.2 és t[6;11] carcinoma)
Mucinosus tubularis és orsósejtes carcinoma
Tubulocysticus carcinoma
Világossejtes papillaris carcinoma
Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens carcinoma
Hereditaer leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma szindrómához társult carcinoma
Szerzett cystás betegséghez társult carcinoma
Nem osztályozható carcinoma
Provizórikus altípus – a WHO 2016. évi klasszifikációjában nem szerepel
Pajzsmirigyszerű follicularis carcinoma
ALK-transzlokációhoz társult carcinoma
Vesesejtes carcinoma prominens simaizomstromával
Fumarát-hidratáz-deficiens carcinoma
Bifázisos squamoid papillaris carcinoma
Eosinophil solid és cysticus carcinoma
Atrophias vesére emlékeztető carcinoma
Világossejtes carcinoma óriássejtekkel és emperipolesissel
Warthin-szerű papillaris carcinoma
Low-grade oncocyttás vesetumor (CD117-negatív, CK7-pozitív)
High-grade oncocyttás vesetumor
TCEB1-mutáns carcinoma
Chromophob carcinoma neuroendokrin vonásokkal

ALK = anaplasticus lymphoma kináz; CD117 = differenciációs klaszter-117; CK7 = citokeratin-7; MiTF = microphthalmia-asszociált transzkripció faktor; TCEB1 = transzkripció elongációs faktor B1; WHO = Egészségügyi Világszervezet

is az elmúlt bő három évben további altípusok kerültek közlésre, melyeket a nemzetközi irodalom „emerging entities”-nek nevez [7]. Ezek leírása részben fénymikroszkópos és immunhisztokémiai jegyek, részben pedig a genetikai jellegzeteségek alapján történt. A mai modern onkológiai értelemben az újabb entitások ismerete elengedhetetlen, a célzott terápiás lehetőségek kiaknázása és végső soron a betegek jobb túlélése érdekében. Jelen dolgozatban a szerzők áttekintik a 2016 után leírt újabb, provizórikus veserákaltípusokat, hogy megismertessék azokat a hazai patológus-, onkológus- és urológusközösséggel.



1. ábra

Pajzsmirigyszerű follicularis RCC. A szöveti kép a pajzsmirigy alapállományára emlékeztet. A daganatsejtek folliculusokat képeznek, melyekben besűrűsödött, kolloidszerű anyag található (hematoxilin-cozín festés, 20×-os nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

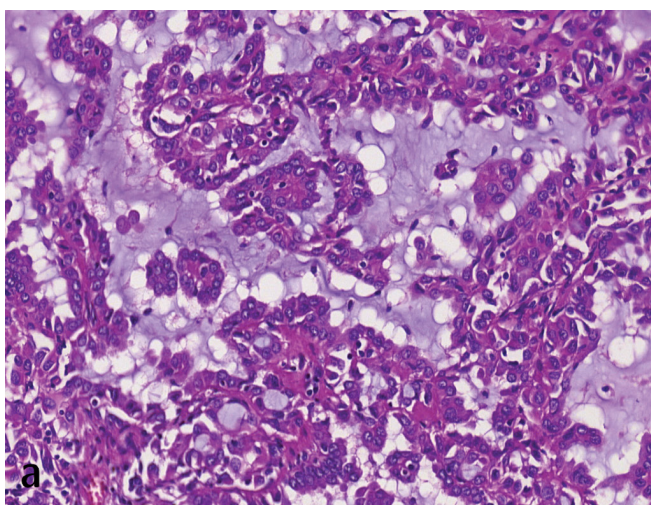
Pajzsmirigyszerű follicularis vesesejtes carcinoma (Thyroid-like follicular RCC)

A pajzsmirigyszerű follicularis vesesejtes carcinoma esetismertetés formájában 2004-ben került leírásra, de csak 2009-ben láttak napvilágot olyan dolgozatok, melyek több esetet konzekvensen vizsgáltak [8, 9]. Ez a tumortípus gyakrabban fordul elő nőkben, és a betegek életkora széles skálán váltakozik (19–83 év) [9]. Az eddig publikált esetek 44%-át Kínában írták le [7]. A daganat általában indolens viselkedésű, de néhány esetben távoli disszeminációt is megfigyeltek [10]. A daganat makroszkóposan jellemzően jól körülírt, és áttokkal bír, továbbá mérete változó, és időnként igen nagyra nőhet

(11–118 mm) [9]. Szövetileg a daganat szerkezete emlékeztet a pajzsmirigy follicularis daganataira, ugyanis a tumorra a follicularis növekedési mintázat jellemző, a folliculusok centrumában pedig kolloidszerű anyag található (1. ábra). Az utóbbiakat bőséges citoplazmával rendelkező hengerhám vagy köbhám béleli. A daganat általában ISUP grade 2-es vagy 3-as differenciáltságú. Néhány daganatban kicsiny meszesedéseket is megfigyeltek [7, 9]. A tumorsejtekben diffúzan pozitív a PAX2- és a PAX8-festés, valamint az esetek több mint 80%-a CK7-et is expresszál. Fontos kiemelni, hogy a daganat TTF1- és tireoglobulin-negatív, ami segíti a daganat elkülönítését egy esetleges áttéti pajzsmirigy-eredetű follicularis vagy papillaris carcinomától [9]. Genetikailag a daganatot kromoszomális polysomiák és deletiók jellemzik, de egyelőre alacsony a genetikailag is vizsgált esetek száma [7].

ALK-transzlokációhoz társult vesesejtes carcinoma (ALK rearrangement-associated RCC)

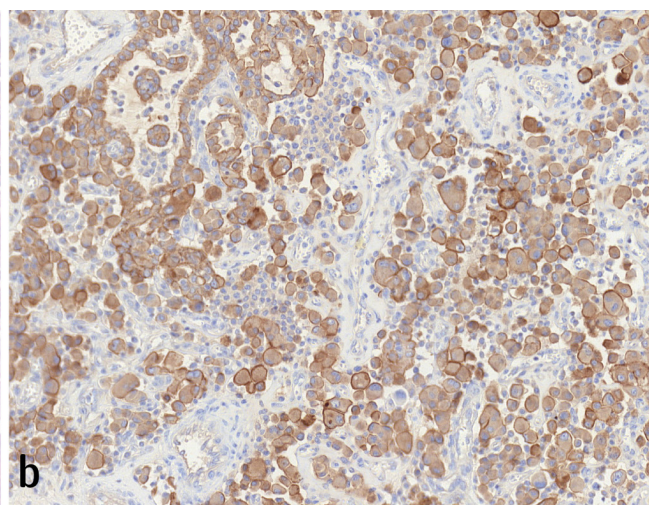
Számos ALK-gén-eltéréshez kapcsolódó daganattípus ismert már (például tüdő-adenocarcinoma, inflammatoricus myofibroblastos tumor stb.) [11]. ALK-transzlokáció a veserákok kevesebb mint 1%-ában fordul elő, ezért ennek a tumortípusnak a klinikopatológiai jellegzetességei még nincsenek teljesen felderítve [7]. Vesarákokban a leggyakrabban a vinkulin (VCL), illetve a tropomiozin-3 (TPM3) a partnergének, melyek az ALK-fehérje aberráns expresszióját okozzák [7]. Egy újabb tanulmány szerint a gyermekkori, illetve fiatal felnőtt kori veserákok 3,8%-a hordozza ezt a genetikai eltérést [12]. Enyhe férfipredominancia figyelhető meg, és az eddig leírt esetek széles életkori spektrumot mutatnak [7].

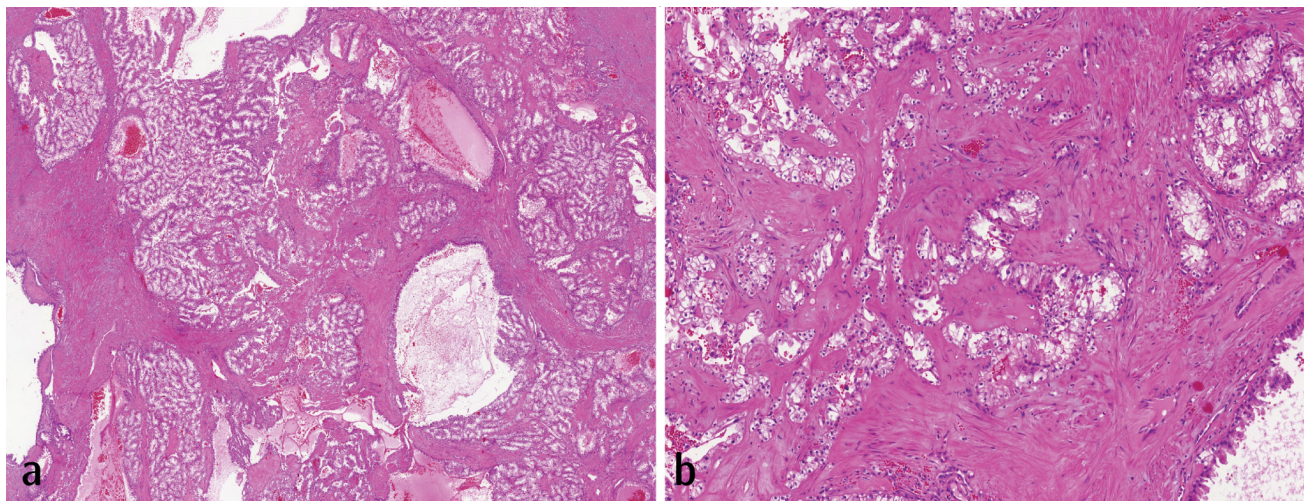


2. ábra

ALK-transzlokációhoz társult RCC. Ebben az esetben a partnergén a TPM3 volt. a) A növekedési mintázat papillaris, a citológiai atípia kifejezett, a stromában pedig mucin látható (hematoxilin-cozín festés, 20×-os nagyítás). b) A daganatsejtekben diffúz ALK-pozitivitás észlelhető (ALK-immunohisztokémia, 20×-os nagyítás)

ALK = anaplastic lymphoma kináz; RCC = vesesejtes carcinoma; TPM3 = tropomiozin-3

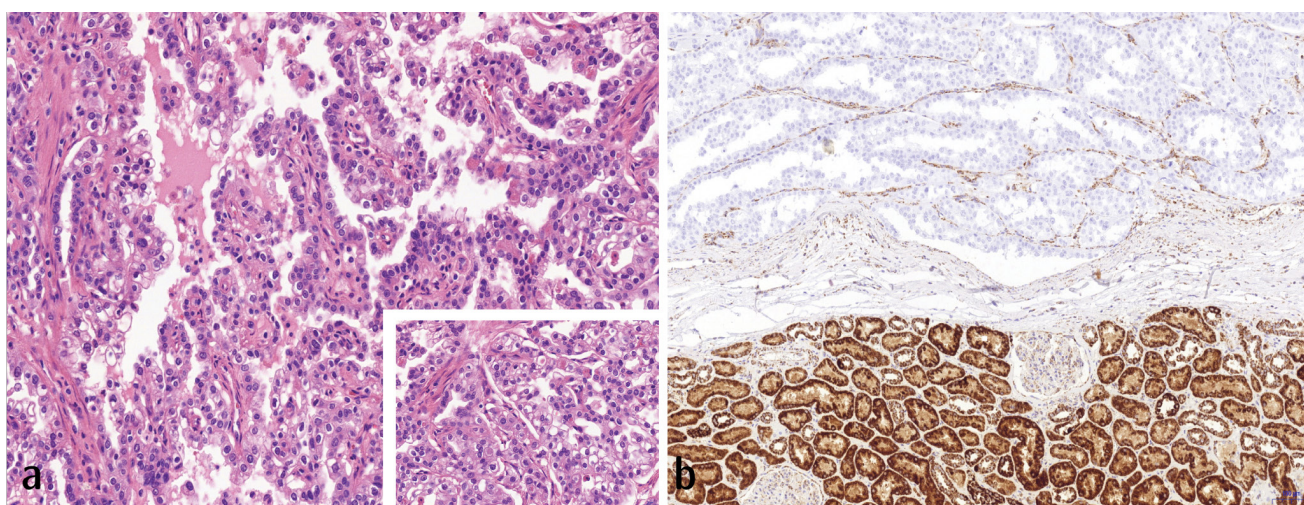




3. ábra Vesesejtes carcinoma prominens simaizomstromával. a) A tumorsejtek solid fészkeket formálnak, melyeket simaizomban gazdag stroma vesz körül (hematoxilin-eozin festés, 5×-ös nagyítás). b) A tumorsejtek világos citoplazmával rendelkeznek, a stromában vaszkos simaizomkötegek látszanak (hematoxilin-eozin festés, 10×-es nagyítás)

Szövetileg a *VCL-ALK* és *TPM3-ALK* transzlokációt hordozó esetek diffúz reticularis vagy tubularis növekedésűek, továbbá prominens érhálózattal is rendelkeznek (2a ábra). A daganatsejtek alakilag igen változatosak, citoplazmájuk pedig eosinophil, melyben gyakran látni intracitoplazmatikus lumeneket is. Ezzel szemben a non-*VCL*/non-*TPM3-ALK* transzlokált esetek morfológiailag sokkal változatosabbak, gyakran papillaris, cribriform, solid, tubularis vagy tubulocysticus növekedést mutatnak. Ezekben az esetekben a stromában gyakran észlelni mucint is [13, 14]. Immunhisztokémiailag a legfontosabb a diffúz citoplazmatikus és membranósus *ALK*-pozitivitás (2b ábra). Ugyanakkor a diagnózis csak genetikai vizsgálatok után állítható fel [7]. Ez történhet fluoreszcens *in situ* hibridizációval, illetve új generációs

szekvenálással is. Az utóbbi előnye, hogy képes a partnergént is azonosítani. Differenciáldiagnosztikailag szóba jön a gyűjtőcsatorna-carcinoma, a medullaris RCC, a *MiTF*-transzlokációhoz társult RCC, valamint a mucinosus tubularis és orsósejtes RCC [7]. Ezek közül részletesebben tárgyaljuk a medullaris és a *MiTF*-transzlokációhoz társult RCC-t. Az előbbi sarlósejtes vérszegénységhez társul, továbbá ez az egyetlen felnőttkori vesetumor, melyre az *INII*-gén-vesztés jellegzetes. Az utóbbi pedig pozitív a melanocytamarkerekkel, továbbá a transzlokáció típusát illetően vagy *TFE3*, vagy pedig *TFEB*-gén-eltérés azonosítható benne. Az esetleges *ALK*-transzlokáció felderítésének nemcsak a diagnózis felállításában van szerepe, hanem rekuráló és disszeminálódott esetekben ígéretes terápiás célpont is.



4. ábra Fumarát-hidratáz-deficiens RCC. a) Jobbára eosinophil sejtjes, papillaris morfológiájú daganat ismerhető fel, melyben solid és tubularis részek (inzert) is jelen vannak (hematoxilin-eozin festés, 20×-os és 40×-es nagyítás). b) A fumarát-hidratáz fehérje nem fejeződik ki a tumorsejtekben, míg az ép vesetubulusok erős pozitív reakciót adnak (fumarát-hidratáz-immunhisztokémia, 10×-es nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

Vesesejtes carcinoma prominens simaizomstromával (RCC with prominent smooth muscle stroma)

Az első esetet 1993-ban írták le, majd 2005-ben közöltek egy 5 tumort vizsgáló részletes tanulmányt [15, 16]. Azóta számos esetismertetés és vizsgálat látott napvilágot, de ismereteink erről a daganattípusról továbbra is limitáltak, sőt valószínűleg nem is egy konkrét entitásról, hanem hasonló morfológiát mutató daganatok összességéről van szó [7]. A daganatszövetet egy low-grade (ISUP grade 1-es vagy 2-es) világossejtes RCC-re emlékeztető epithelialis és egy prominens fibroleiomyomatosus stroma építi fel (3. ábra). Az utóbbi reaktívnak tekinthető, amit az is bizonyít, hogy polyclonalis sejtproliferációról van szó, mely valószínűleg az erek falának kötőszövetéből származik [17]. Jóllehet a pontos diagnosztikus kritériumok nem ismertek, ugyanis az eddig megjelent munkákban a morfológiai jegyek jelentős különbségeket mutattak. Az epithelialis komponens gyakran CK7-pozitív, ezért egyesek kapcsolatot feltételeztek ezen tumorfeleség és a világossejtes papillaris RCC között [7]. Fontos hangsúlyozni, hogy az előbbiben gyakran csak gócos a CK7-pozitivitás, ezzel szemben CCPRCC-ben igen erős intenzitású, diffúz CK7-festődés figyelhető meg. Habár a megjelenés világossejtes RCC-re is emlékeztet, ezekben a tumorokban nem mutatható ki a *VHL*-génhez társuló genetikai eltérés [17].

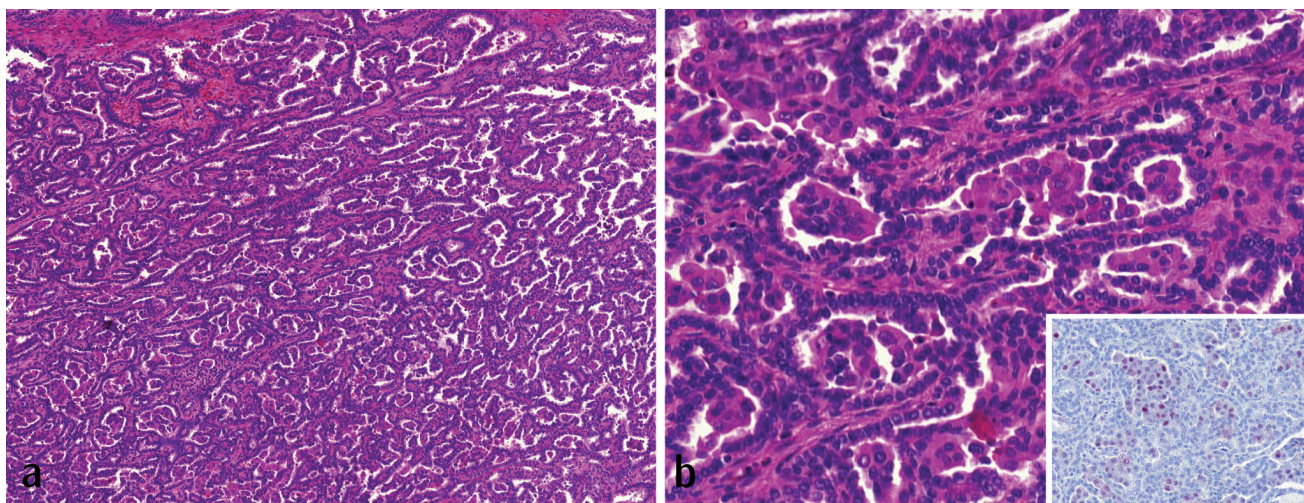
Fumarát-hidratáz-deficiens vesesejtes carcinoma (Fumarate hydratase-deficient RCC)

A fumarát-hidratáz (*FH*)-deficiens RCC azon daganatok gyűjtőneve, melyek (1) megfelelő morfológiával rendelkeznek, (2) negatív bennük az *FH*-immunfestés és/vagy pozitívak *S*-(2-szukcinil)-cisztein (2SC)-ellenes antitesttel, (3) szindrómához társulás a klinikai adatok alapján bizonytalan, valamint (4) a szövettani vizsgálat időpontjában nem állnak rendelkezésre *FH*-gén-eltéréssel kapcsolatban genetikai adatok. Az *FH*-gén veszítése jellemzően csírasejtes eredetű, de egyesek feltételezik, hogy a betegség szomatikus mutáció miatt is kialakulhat, jóllehet erre nézve meggyőző adatok még nem állnak rendelkezésre. Az *FH*-gén csírasejtes mutációja miatt hereditaer leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma (HLRCC) szindróma fejlődik ki, melyet fiatal korban kialakuló nagyszámú cutan- és uterusleiomyoma megjelenése, továbbá vesesejtes carcinoma kifejlődése jellemez [6]. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy ezek nem mindig jelennek meg együtt, és az esetek jelentős részében a vesesejtes carcinoma a HLRCC-szindróma első és egyetlen jele [18]. Az *FH*-gén által kódolt fumarát-hidratáz enzim a citromsavciklusban a fumarátot alakítja át maláttá. A fehérje hiánya esetén felszaporodik a fumarát, ami miatt a sejtek anyagcseréje az anaerob glikolízis felé tolódik el

(Warburg-effektus) ez aktiválja a hypoxia indukálta géneket, fokozza a sejtproliferációt, növeli az oxidatív stresszt, egyszóval kedvez a tumorok kialakulásának [19]. Az *FH*-deficiens RCC általában 45 év körül jelentkezik, férfiakban kétszer gyakoribb, és agresszív klinikai viselkedéssel társul [20]. A betegek több mint fele előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, továbbá kb. 20%-ban távoli áttétek is fennállnak. Morfológiailag tubularis, papillaris vagy tubulopapillaris mintázat észlelhető, a daganatsejtek citoplazmája eosinophil, a sejtmagokban pedig, legalább fokálisan, nagy, CMV-inclusióra emlékeztető sejtmagvacska vehető ki (4a ábra) [19]. Az *FH*-génben létrejövő mutáció általában a fehérje- és az enzimaktivitás teljes hiányához vezet, ezért az *FH*-deficiens tumorok negatív eredményt adnak *FH*-ellenes immunfestéssel (4b ábra). Az enzimhiány miatt a citoplazmában felszaporodó szukcinát a fehérjék kémiai szerkezetét is módosítja (2SC-csoportok megjelenése), ami 2SC-ellenes antitesttel szintén detektálható. A két marker együttes használatával a daganat nagy biztonsággal diagnosztizálható, ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a 2SC-ellenes savó kereskedelmi forgalomban nem érhető el [20]. A tumor gyanúja, illetve *FH*-negativitás esetén genetikai vizsgálat javasolt, mely a gén célzott vizsgálata mellett magában kell, hogy foglalja az ősök és a leszármazottak szűrését is [21]. Ehhez klinikai genetikus bevonása is szükséges.

Bifázisos squamoid papillaris vesesejtes carcinoma (Biphasic squamoid papillary RCC)

Ez a daganattípus az 1-es típusú papillaris RCC morfológiai spektrumán helyezkedik el [22]. Az irodalomban eddig kb. 100 esetet írtak le, melyek közül kettő beültezt vesében fejlődött ki [7]. A bifázisos squamoid papillaris RCC-re enyhe férfidominancia jellemző, életkori előfordulása tág határok között változik (39–79 év). Gyakori a többgócú és kétoldali megjelenés, továbbá gyakran társul más daganatokkal is, mint például papillaris adenoma, papillaris RCC, világossejtes RCC vagy urothelsejtes carcinoma [22]. Agresszív kórlefolyás és távoli áttétképződés az esetek 15%-ában észlelhető [22]. Mikroszkóposan a tumorszövetet nagyobb és kisebb sejtek építik fel. A nagyobb sejtek laphámsejtekre emlékeztetnek, gyakran glomeruloid vagy micronodularis képződményeket hoznak létre. A kisebb sejtek pedig az 1-es típusú papillaris RCC sejteire emlékeztetnek, ugyanis citoplazmájuk basophilen festődik, a sejtmagok pedig viszonylag kicsik (5a ábra). Emperipolesis a nagy sejtek részéről minden esetben megfigyelhető, ezt a jelenséget a bifázisos squamoid papillaris RCC egyik pathognomicus eltéréseként tartják [23]. Immunhisztokémiailag mindkét sejtpopuláció pozitív PAX8-, CK7-, AMACR-, CD10-, EMA- és vimentinellenes antitestekkel. A nagyobb sejtek csak morfológiailag emlékeztetnek a laphámsejtekre, de nem hordozzák azok immunfenotípusát (CK5/6- és



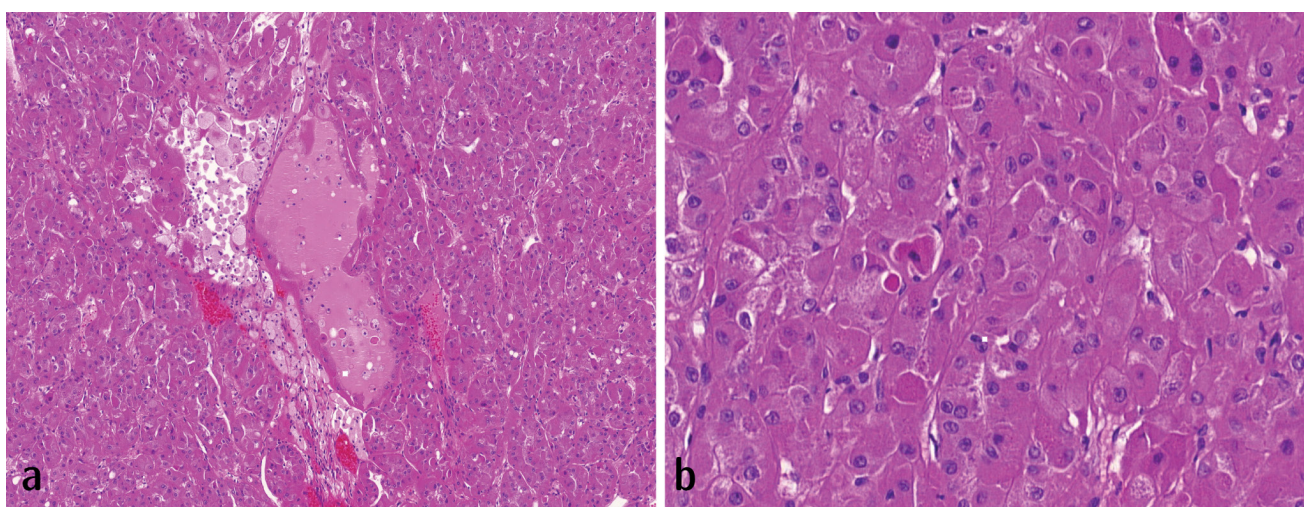
5. ábra | Bifázisos squamoid papillaris RCC. a) A növekedési mintázat papillaris, gócosan alveolusszerű képződmények is jelen vannak (hematoxilin-eozin festés, 10x-es nagyítás). b) Az utóbbiakban viszonylag nagy méretű, laphámsejtekre emlékeztető sejtek találhatóak (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás). Ezek a sejtek ciklin-D1-pozitívak (inzert, ciklin-D1-immunhisztokémia, 40x-es nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

p63-negatív), viszont általában erős ciklin-D1-pozitivitást mutatnak (5b ábra) [22, 23]. Genetikailag a vizsgált esetek a 7-es és 17-es kromoszómák trisómiáját hordozták, továbbá férfiakban az Y-kromoszóma vesztese is jelen volt. Ezek mellett további polysómiák (12-es, 16-os és 20-as kromoszóma) és deletiók (21-es kromoszóma és Xp22.33-as régió) voltak azonosíthatók [7]. Differenciáldiagnosztikailag metanephricus adenoma (MA) és MTSC RCC merülhet fel. A MA elkülönítése nem okoz gondot, ugyanis ez a daganat CK7-negatív. A MTSC RCC differenciálása problémásabb, mert a két tumor immunfenotípusa teljesen egyezik, ezért ilyen esetekben molekuláris vizsgálatra kerülhet sor. A MTSC RCC-re nem jellemző a 7-es és 17-es kromoszómák trisómiája.

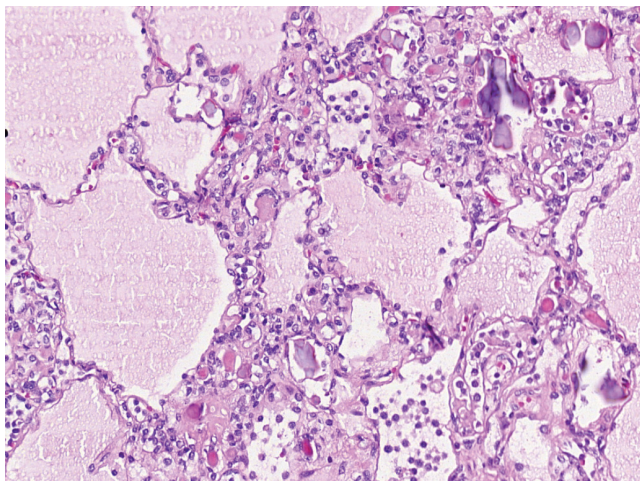
Eosinophil solid és cysticus vesesejtes carcinoma (Eosinophilic solid and cystic RCC)

Az eosinophil solid és cysticus RCC egy provizórikus RCC-altípus, melyből eddig kb. 60 esetet írtak le [7]. Az esetek 10%-a sclerosis tuberosához társul [24]. Jóllehet a daganatok nagy része indolens lefolyású, négy esetben áttétképződés fordult elő, ami szükségessé teszi a betegek onkológiai utánkövetését [25]. A daganat jellemzően nőkben fordul elő, és a betegek medián életkora 55 év [25]. Szövetileg a tumorok alacsony nagyításon oncocytomára emlékeztetnek, de tüzetesebb áttekintés után fel-



6. ábra | Eosinophil solid és cysticus RCC. a) A tumort bőséges eosinophil citoplazmájú sejtek építik fel, a növekedési mintázat solid, emellett fókálisan cysták is jelen vannak (hematoxilin-eozin festés, 10x-es nagyítás). b) A citoplazma helyenként szemcsézett, ami *Leishmania*-testekre emlékeztethet (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma



7. ábra Atrophias vesére emlékeztető RCC. A daganat szerkezete atrophias veseparenchymára emlékeztet. A növekedési mintázat tubularis, illetve microcysticus. Az utóbbiakban gyakran látni besűrűsödött szekrétrumot is. Számos göcban dystrophias elmeszesedés is jelen van. A tubulusokat és a cystákat lapos tumorsejtek bélelik (hematoxilin-eozin festés, 20x-os nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

tűnik, hogy kisebb és nagyobb cysták váltakoznak a tumoron belül, melyeket jancsiszeg (hobnail) megjelenésű, bőséges eosinophil citoplazmájú daganatsejtek bélelnek. A szolid területeken változó mértékben gyulladós sejtek is kimutathatók. A citoplazmában időnként eosinophil rögök és lila globulusok is jelen vannak, az utóbbiak a *Leishmania*-testekre emlékeztetnek (6. ábra) [26]. Az ESC RCC az egyetlen olyan veserákaltípus, amely CK20-pozitív, ezzel szemben a CK7-festés általában negatív vagy legfeljebb gócosan pozitív [25]. Ez segíti a tumor elkülönítését a chromophob RCC-től, mely CK7-tel az esetek többségében kiterjedt pozitívítást mu-

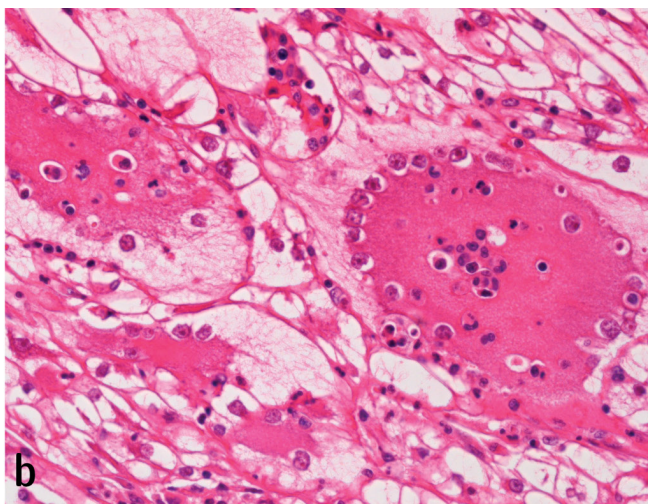
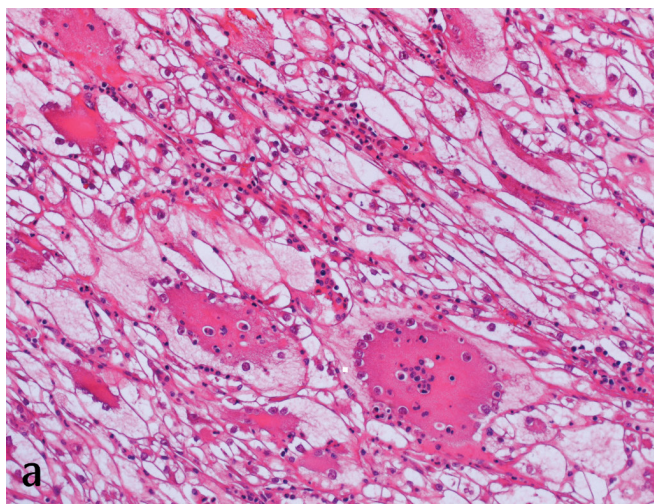
tat. Differenciáldiagnosztikailag szóba jön még az oncocytoma, de ez CD117-pozitív, míg az ESC RCC arra negatív. Genetikailag a daganatra az mTOR-ösvény géneinek eltérései jellemzők [26].

Atrophias vesére emlékeztető vesesejtes carcinoma (Atrophic kidney-like RCC)

Ebből a provizórikus tumortípusból mindössze öt esetet írtak le [27, 28]. Ezek viszonylag fiatal életkorban fordultak elő (19–35 év). Eddig agresszív klinikai lefolyás sem ismert, ugyanakkor az esetek száma alacsony, és az utánkövetési idő is rövid [26, 27]. Makroszkóposan barna, szivacszerű és jól körülírt tumorról van szó, a leírt daganatok mérete pedig 30 és 44 mm között volt [27, 28]. A daganat follicularis növekedési mintázatú; a folliculusokat lapos, sorvadt megjelenésű tumorsejtek építik fel, továbbá ezek centrumában besűrűsödött eosinophil szekrétrum látható, így az összkép a végstádiumú vesékben látott pajzsmirigyszerű átalakulásra emlékeztet [27, 28]. A daganatban gyakran látni dystrophias vagy psammomatosis meszesedést is (7. ábra). A daganatsejtek változó mértékben pozitívak PAX8-cal és CK7-tel. Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jön a pajzsmirigyszerű folliculus RCC, de elkülönítésüket a különböző morfológiai jegyek segítik [27, 28].

Világossejtes vesesejtes carcinoma óriássejtekkel és emperipolesissel (Clear cell RCC with giant cells and emperipolesis)

Az emperipolesis számos daganattípusban ismert jelenség, világossejtes veserákokban azonban ritkán fordul elő. Korábban csak egy-egy esetismertetést közöltek, de



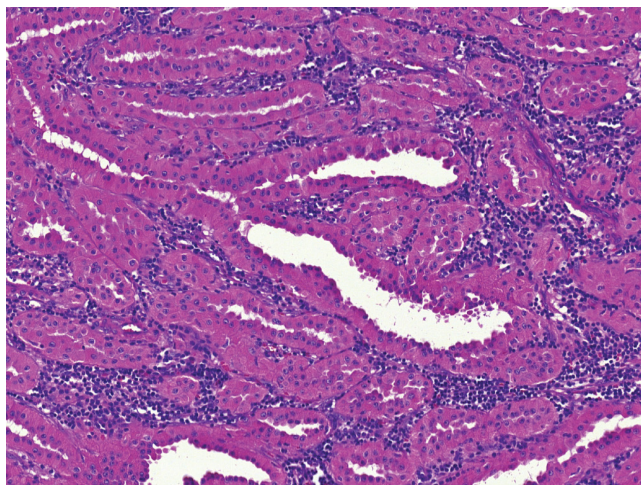
8. ábra Világossejtes RCC óriássejtekkel és emperipolesissel. a) A világos citoplazmájú tumorsejtek között nagyszámú, többmagvú óriássejt is kivehető (hematoxilin-eozin festés, 20x-os nagyítás). b) Az óriássejtek citoplazmájában bekebelezett gyulladós sejtek észlelhetők (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

nem olyan rég összesen 27 eset került részletes leírásra, ennek ellenére a dokumentált esetek száma alacsony [29–31]. Erre a veserákaltípusra az agresszív és kedvezőtlen klinikai kórlefordulás jellemző [30]. Makroszkóposan a daganat megkülönböztethetetlen a „klasszikus” világossejtes RCC-től, a metszslap kénsárga, melyen változó mértékben szürkésfehér területek is jelen vannak. Mikroszkóposan a tumorszövetet jellemzően nagy, szemcsézett citoplazmájú sejtek építik fel, melyek egy vagy több sejtmaggal bírnak [30, 31]. Gyakori a rhabdoid átalakulás, továbbá az óriássejtek syncytiotrophoblastokra is emlékeztethetnek. Az ilyen területek mellett vagy azokkal keveredve „klasszikus” világossejtes RCC is felismerhető. Emperipolesis csak az óriássejtek részéről volt megfigyelhető, a low-grade területeken ez nincs jelen (8. ábra). Az immunprofil és a genetikai eltérések összhangban állnak a világossejtes RCC-ben látottakkal, nevezetesen a tumorsejtek diffúz pozitivitást mutatnak a szénsavanhidráz-9-ellenes savóval, továbbá *VHL*-gén-eltérések (deletio, mutáció vagy promoterrégió-hipermetiláció) észlelhetők [30, 31]. Meg kell jegyezni azonban, hogy egyesek szerint az emperipolesis önmagában nem befolyásolja a prognózist, és azt csupán morfológiai eltérésként tartják számon [7, 22, 23].

Warthin-szerű papillaris carcinoma (Warthin-like papillary RCC)

A daganat kétszer gyakoribb férfiakban, mint nőkben, továbbá életkori előfordulása is széles (14–76 év) [32]. Áttétes betegség az esetek nagyjából egyharmadában alakul ki [7]. A növekedési mintázat papillaris, a papillák felszínén oncocyttás karakterű sejtek láthatók, melyek jel-



9. ábra

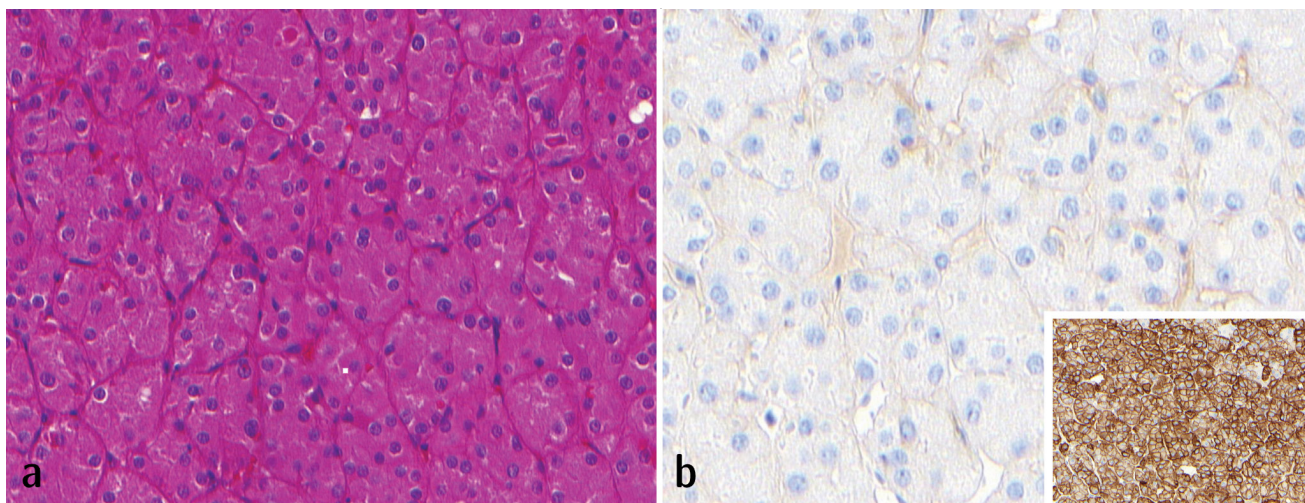
Warthin-szerű papillaris RCC. A daganatot oncocyttás karakterű sejtek építik fel. A növekedési mintázat papillaris. A papillák tengelyében, valamint a stromában lymphoplasmocytás infiltrátum található (hematoxilin-eozin festés, 20×-os nagyítás)

RCC = vesesejtes carcinoma

lemzően ISUP grade 3-as differenciáltságúak. A papillák tengelyében és a stromában – a nyálmirigyekben észlelhető Warthin-tumorhoz hasonlóan – lymphocytákban gazdag infiltrátum található (9. ábra). A daganatban pozitív a PAX8, az AMACR, a vimentin, a CK7 és az anti-mitokondriális immunfestés, továbbá negatív a CA9, a CD117, a CK20 és a TTF1 [32]. Genetikailag, a vizsgált esetekben eusomia volt kimutatható, kivéve egy esetet, amelyben a 7-es és a 17-es kromoszóma trisomiája látódott [32, 33]. Mivel a Warthin-szerű papillaris carcinoma csak provizórikus entitás, az ilyen daganatokat egyelőre 2-es típusú papillaris RCC-nek javasolt tekinteni [7].

Low-grade oncocyttás vesetumor (CD117-negatív, CK7-pozitív) (Low-grade oncocytic renal tumor [CD117-negative, CK7-positive])

Az oncocyttoma és a chromophob RCC differenciálása időnként komoly nehézségekbe ütközik, viszont a két tumortípus elkülönítése elengedhetetlen, hiszen az előbbi jóindulatú, az utóbbi viszont rosszindulatú, ami a beteg onkológiai utánpótlását indokolja [6]. Mindkét tumortípus CD117-pozitív, viszont CK7-expressziójuk eltér. A chromophob RCC kiterjedt (gyakran diffúz) CK7-pozitivitást mutat, ezzel szemben oncocyttomában a CK7 gócosan, jellemzően egy-egy sejtből pozitív csupán [6]. Az utóbbi időben 29 olyan daganat került leírásra, melyek fénymikroszkóposan mind az oncocyttoma, mind a chromophob RCC jellemzőit hordozták, és érdekes módon ezek CK7-pozitívnak, de CD117-negatívnak bizonyultak [34–36]. A betegek típusosan 60 év feletti nők (a medián életkor 67 év) [36]. Makroszkóposan a daganat mahagónibarna, továbbá átlagosan 30 mm legnagyobb átmérőjű. Szövetileg a tumorsejtek oncocyttás vagy eosinophil citoplazmával rendelkeznek, a sejtmagok kicsik (ISUP grade 2-es), melyek körül gócosan „halo” képződése is kimutatható (10a ábra). A növekedési mintázat változatos, lehet solid, tubularis vagy trabecularis [36]. Ahogy a tumortípus neve is jelzi, a daganat CD117-negatív és CK7-pozitív, (10b ábra) további pozitív markerek még a PAX8, E-kadherin és BerEP4, valamint negatív a CA9-, CK20-, CK5/6-, p63-, CD15-, HMB45-, MelanA- és vimentinfestés. A CD10-, illetve AMACR-reakciók lehetnek gócosan pozitívak vagy negatívak [36]. A tumorra a 19p33.3-as és 1p36.33-as kromoszómaregiók deletiója jellemző. Túlélési adat csupán 16 beteg kapcsán állt rendelkezésre, viszont ezekben a betegekben sem lokális recidíva, sem pedig távoli áttét nem alakult ki (a medián utánpótlási idő 23,5 hónap volt) [36]. A jelenleg érvényes WHO-beosztás szerint ez a tumor a hibrid oncocyttás/chromophob tumor kategóriába sorolandó, mely a chromophob RCC altípusának felel meg [6].



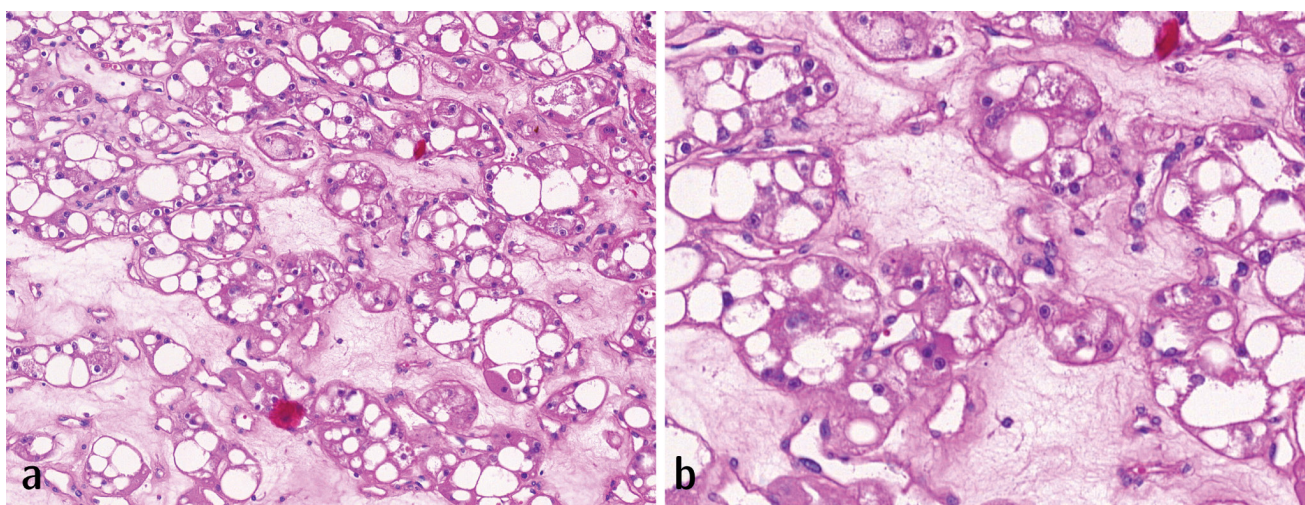
10. ábra | Low-grade oncocytás vesetumor (CD117-negatív, CK7-pozitív). a) A daganatot eosinophilan szemcsézett citoplazmájú tumorsejtek építik fel. A növekedési mintázat solid, a fészkek között fibrovascularis septumok vehetők ki (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás). b) Immunhisztokémiailag a daganatsejtek CD117-negatívak, de a CK7-festés (inzert) diffúzan pozitív (CD117- és CK7-immunhisztokémia, 40x-es nagyítás)

CD117 = differenciációs klaszter-117; CK7 = citokeratin-7

High-grade oncocytás vesetumor (High-grade oncocytic renal tumor)

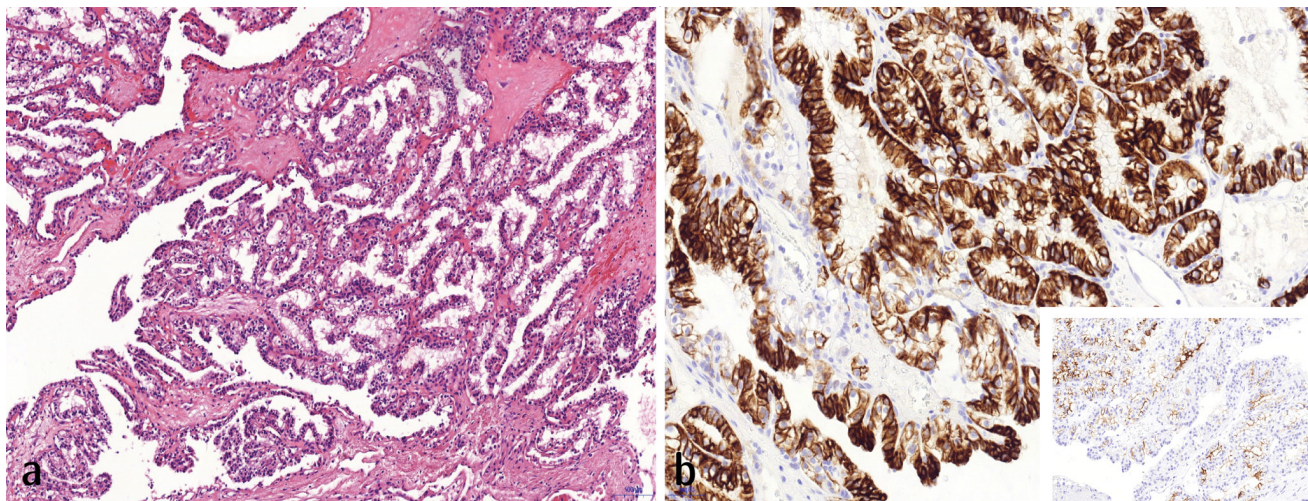
Ezt a tumortípust 2018-ban írták le először. *He és mtsai* 14 olyan daganatot azonosítottak, melyek azon túl, hogy hordozták az oncocytoma, illetve a chromophob carcinoma jellemvonásait, további sajátos morfológiai jegyekkel is rendelkeztek [37]. A daganattípus nőkben háromszor olyan gyakori, mint férfiakban, és a betegek az átlag veserákos populációhoz képest némileg fiatalabbak (a medián életkor 50 év). Makroszkóposan a tumor sokkal nem rendelkezik, és homogén barna színű. A vizsgált daganatok mindegyike pT1-es stádiumú volt [37]. A növekedési mintázat solid, esetleg tubulocysticus, a tumor-

sejtek pedig oncocytás karakterűek, de perinuclearis „halo” képződése nincs bennük. A magatípiá kifejezett (ISUP grade 3-as), továbbá gyakran észlelni intracitoplazmatikus vakuólumokat is (11. ábra). A daganatsejtek között időnként csapdába esett nephronszegelemek, illetve vastos falú érátmetzetek is jelen vannak. A neoplastikus sejtek jellemzően pozitívak CK7, CD117, MIA, PAX8, SDHB, CD10 és katepszin K immunmarkerekkel, ugyanakkor negatív a MelanA- és a HMB45-festés. Genetikailag *TFE3*- vagy *TFEB*-transzlokáció nem észlelhető, továbbá egész kromoszómákat érintő deletiók sincsenek jelen, de számos különböző és nem konzisztens kromoszómaszegmenst érintő veszteségekről és duplikációkról számoltak be [37]. A legújabb eredmények



11. ábra | High-grade oncocytás vesetumor. a) A tumorsejtek oncocytás megjelenésűek, gyakran látni intracitoplazmatikus vakuólumokat (hematoxilin-eozin festés, 20x-es nagyítás). b) A magatípiá kifejezett, általában ISUP grade 3-as (hematoxilin-eozin festés, 40x-es nagyítás)

ISUP = Nemzetközi Uropatológiai Társaság



12. ábra

TCEB1-mutáns RCC. A) A daganatot világos citoplazmájú tumorsejtek építik fel, a magatípija alacsony (ISUP grade 1–2-es). A növekedési mintázat tubulopapillaris, a stroma pedig simaizomban gazdag (hematoxilin-cozín festés, 40x-es nagyítás). B) Differenciáldiagnosztikailag világossejtes papillaris RCC jön szóba. A CK7-immunfestés intenzitása és kiterjedése alacsonyabb, mint világossejtes papillaris RCC-ben (CK7-immunhisztokémia, 20x-os nagyítás). A CD10-festés gyakran diffúz pozitív reakciót ad, ami a világossejtes papillaris RCC ellen szól (inzert, CD10-immunhisztokémia, 10x-es nagyítás)

CD10 = differenciációs klaszter-10; CK7 = citokeratin-7; ISUP = Nemzetközi Uropatológiai Társaság; RCC = vesesejtes carcinoma; TCEB1 = clonációs megnyúlási faktor B1

szerint a tumorsejtekben az mTOR-ösvényhez kapcsolható gének eltérései mutathatók ki, sőt egy esetismertetés szerint a tumor sclerosis tuberosához is társulhat [7, 38]. A betegség a kevés elérhető utánkövetési adat alapján indolens lefolyású [37].

***TCEB1*-mutáns carcinoma (*TCEB1*-mutated RCC)**

A világossejtes RCC-re a *VHL*-gén inaktivációja, illetve a 3-as kromoszóma rövid karjához kapcsolható genomi eltérések jellemzők [6]. Nagy átérésztőképességű genetikai vizsgálatok azonban kimutatták, hogy az esetek durván 10%-ában a fentebb részletezett eltérések nincsenek jelen [39]. Ezt a csoportot tovább vizsgálva észlelték, hogy egyes daganatokban a *TCEB1*-gén mutációi és/vagy a teljes 8-as kromoszóma vagy pedig a 8-as kromoszóma hosszú karjának (8q) vesztese áll fenn [40]. A *TCEB1* az elongin C-fehérjét kódolja, mely a VHL-fehérjét kapcsolja össze az E3-ubikvitinázal, ezáltal részt vesz a HIF1 α inaktiválásában [6]. A leírt mutációk kizárólag a fehérje HIF-kötő helyét érintették [40]. Mikroszkóposan a daganat világos citoplazmájú sejtekből épül fel, a növekedési mintázat pedig tubularis, papillaris, solid, illetve ezek keveredéséből tevődik össze (*12a ábra*). A stroma és a daganat áltokja simaizomban gazdag, ezért differenciáldiagnosztikailag világossejtes papillaris RCC merül fel [40]. Elkülönítésüket segíti a CA9-et, CD10-et és CK7-et tartalmazó immunhisztokémiai panel. A világossejtes papillaris RCC CA9-et és CK7-et koexpresszál; az előbbi gyakran csak basolateralis (ún. „cup-shaped”) pozitivitást mutat, a CD10-festés pedig negatív vagy igen fokálisan pozitív (*12b ábra*). Ezekkel szemben

a *TCEB1*-mutáns RCC diffúzan pozitív CD10-zel és CA9-cel; az utóbbi esetén a sejtek valamennyi felszíne festődik, a CK7-reakció pedig fokális, ún. foltos pozitivitást jelez [6, 40]. Az ilyen típusú daganatok jellemzően jól differenciáltak és szövetre lokalizáltak. Az eddig közölt esetekben a betegség indolens lefolyású volt, és daganat miatti halálozás nem fordult elő [40].

Chromophob carcinoma neuroendokrin vonásokkal (Chromophobe RCC with neuroendocrine features)

Ritkán chromophob RCC-ben neuroendokrin jellemzők ismerhetők fel [41], melyek a következők: kicsi, só-bors kromatinállománnyal rendelkező sejtmagok jelenléte, jellegzetes szigetszerű vagy cribriform (pseudorosettoid) növekedési mintázat, neuroendokrin markerek (kromogranin A, szinaptofizin, CD56 stb.) kifejeződése, valamint neuroszekréciós granulomok megléte [42]. A két komponens nem válik el élesen egymástól, hanem a „klasszikus” ChRCC keveredik a neuroendokrin karakterű sejtekkel [42]. Ezekre a daganatokra jellemző az 1-es, 2-es, 6-os, 10-es és 17-es kromoszómák elvesztése is [42]. A klinikai viselkedés a „klasszikus” ChRCC-vel szemben agresszív, és a betegség gyakran halálos kimenetelű [42].

Megbeszélés

A szokatlan morfológiával bíró daganatok részletes, tudományos feldolgozása kétféle eredménnyel zárulhat. Egyrészt lehetséges, hogy a látott atípusos megjelenés

csupán egy, már ismert szövettani altípus szokatlan morfológiai variánsa. Ilyen lehet az itt tárgyaltak közül a Warthin-szerű papillaris carcinoma vagy a bifázisos squamoid papillaris carcinoma, melyek összességében a „klaszikus” papillaris RCC-re jellemző genetikai eltéréseket hordozzák, és kórlefordulásuk sem különbözik jelentősen. Másrészt az ilyen típusú vizsgálatok elvezethetnek új altípusok leírásához is. A fentebb leírt daganatok közül igen nagy valószínűséggel ilyen a *TCEBI*-mutáns RCC, valamint az ESC RCC és a high-grade oncocytás vesetumor, melyeknek sajátos immunfenotípusuk és genetikai hátterük van. Új entitás, illetve morfológiai variáns elkülönítése csak nagyszámú eset konzekvens vizsgálata és konszenzuskonferencián történő megbeszélés után lehetséges. A hazai tapasztalat az itt részletezett RCC altípusokkal/morfológiai variánsokkal kapcsolatban limitált. A szerzők diagnosztikus munkájuk során három alkalommal találtak *FH*-deficiens RCC-vel, egyszer pedig *TCEBI*-mutáns RCC-vel. Saját gyakorlatukban az emperipolesist is tartalmazó világossejtes RCC-t nem különböztetik el a „konvencionális” világossejtes veseráktól, a jelenséget csupán egy ritka morfológiai eltérésként tartják számon. A hagyományos RCC-altípusok elkülönítése nem igényel speciális uropatológiai jártasságot, de atípusos morfológia vagy szokatlan kórlefordulás kapcsán szükséges, hogy az esetet vesetumorokban jártas patológus is áttekintse: ez fokozhatná a diagnosztikus pontosságot és a tapasztalatok megosztását, illetve lehetővé tenné a betegek uroonkológiai centrumokba történő irányítását, valamint a ritka esetek szervezett gyűjtését és utánkövetését is. Hangsúlyozni kell, hogy *FH*-deficiens RCC-re emlékeztető morfológia esetén nemcsak patológiai, hanem klinikai genetikai konzílium is szükséges, az esetek ugyanis döntően HLRCC-szindrómához társulnak, habár feltételezik, hogy szomatikus genetikai/epigenetikai eltérés révén is kialakulhatnak [43].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. A.: Az irodalmi adatok áttekintése, rendszerezése, a szöveg szerkesztése. K. L.: Az irodalmi adatok áttekintése, rendszerezése, a szöveg és az ábrák szerkesztése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Kovacs G, Akhtar M, Beckwith JB, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997; 183: 131–133.
- [2] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. (eds.) Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2004.
- [3] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1469–1489.
- [4] Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1490–1504.
- [5] Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1505–1517.
- [6] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. (eds.) WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2016.
- [7] Trpkov K, Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post – WHO 2016 classification. *Histopathology* 2019; 74: 31–59.
- [8] Amin MB, Radhakrishnan A, Hes O, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a histologically distinctive primary renal epithelial tumor. *Mod Pathol.* 2004; 17(Suppl 1): 136A.
- [9] Amin MB, Gupta R, Hes O, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 393–400.
- [10] Dhillon J, Tannir NM, Matin SF, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with metastases to the lungs and retroperitoneal lymph nodes. *Hum Pathol.* 2011; 42: 146–150.
- [11] Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov.* 2012; 2: 495–502.
- [12] Cajiaba MM, Dyer LM, Geller JI, et al. The classification of pediatric and young adult renal cell carcinomas registered on the Children’s Oncology Group (COG) protocol AREN03B2 after focused genetic testing. *Cancer* 2018; 124: 3381–3389.
- [13] Cajiaba MM, Jennings LJ, Rohan SM, et al. *ALK*-rearranged renal cell carcinomas in children. *Genes Chromosomes Cancer* 2016; 55: 442–451.
- [14] Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer* 2012; 118: 4427–4436.
- [15] Canzonieri V, Volpe R, Gloghini A, et al. Mixed renal tumor with carcinomatous and fibroleiomyomatous components, associated with angiomyolipoma in the same kidney. *Pathol Res Pract.* 1993; 189: 951–956.
- [16] Kuhn E, De Anda J, Manoni S, et al. Renal cell carcinoma associated with prominent angioliomyoma-like proliferation: report of 5 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1372–1381.
- [17] Shannon BA, Cohen RJ, Segal A, et al. Clear cell renal cell carcinoma with smooth muscle stroma. *Hum Pathol.* 2009; 40: 425–429.
- [18] Smith SC, Trpkov K, Chen YB, 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.* 2016; 40: 1457–1472.
- [19] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–314.
- [20] Trpkov K, Hes O, Agaimy A, 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.* 2016; 40: 865–875.
- [21] Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014; 13: 637–644.
- [22] Hes O, Condom Mundo E, Peckova K, et al. Biphasic squamoid alveolar renal cell carcinoma: a distinctive subtype of papillary renal cell carcinoma? *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 664–675.
- [23] Trpkov K, Athanazio D, Magi-Galluzzi C, et al. Biphasic papillary renal cell carcinoma is a rare morphological variant with fre-

- quent multifocality: a study of 28 cases. *Histopathology* 2018; 72: 777–785.
- [24] Trpkov K, Hes O, Bonert M, et al. Eosinophilic, solid, and cystic renal cell carcinoma: clinicopathologic study of 16 unique, sporadic neoplasms occurring in women. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 60–71.
- [25] Tretiakova MS. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma mimicking epithelioid angiomylipoma: series of 4 primary tumors and 2 metastases. *Hum Pathol.* 2018; 80: 65–75.
- [26] Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, et al. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC): further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41: 1299–1308.
- [27] Hes O, de Souza TG, Pivovarcikova K, et al. Distinctive renal cell tumor simulating atrophic kidney with 2 types of microcalcifications. Report of 3 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2014; 18: 82–88.
- [28] Oshiro Y, Hida AI, Tamiya S, et al. Bilateral atrophic kidney-like tumors. *Pathol Int.* 2014; 64: 478–480.
- [29] Shen R, Wen P. Clear cell renal cell carcinoma with syncytial giant cells: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 1435–1438.
- [30] Williamson SR, Kum JB, Goheen MP, et al. Clear cell renal cell carcinoma with a syncytial-type multinucleated giant tumor cell component: implications for differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2014; 45: 735–744.
- [31] Rotterova P, Martinek P, Alaghebandan R, et al. High-grade renal cell carcinoma with emperipolesis: clinicopathological, immunohistochemical and molecular-genetic analysis of 14 cases. *Histol Histopathol.* 2018; 33: 277–287.
- [32] Skenderi F, Ulamec M, Vanecek T, et al. Warthin-like papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2017; 27: 48–56.
- [33] Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghebandan R, et al. Chromosomal numerical aberration pattern in papillary renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 40: 189–199.
- [34] Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 26: 319–330.
- [35] Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, et al. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol.* 2013; 46: 49–55.
- [36] Trpkov K, Williamson SR, Martinek P, et al. Oncocytic renal tumors with CD117 negative, cytokeratin 7 positive immunoprofile are different from eosinophilic chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *Mod Pathol.* 2018; 31(Suppl S2): 393A.
- [37] He H, Trpkov K, Martinek P, et al. “High-grade oncocytic renal tumor”: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases. *Virchows Arch.* 2018; 473: 725–738.
- [38] Trpkov K, Bonert M, Gao Y, et al. High-grade oncocytic tumour (HOT) of kidney in a patient with tuberous sclerosis complex. *Histopathology* 2019; 75: 440–442.
- [39] Turajlic S, Xu H, Litchfield K, et al. Deterministic evolutionary trajectories influence primary tumor growth: TRACERx Renal. *Cell* 2018; 173: 595–610.e11.
- [40] Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, et al. *TCEB1*-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol.* 2015; 28: 845–853.
- [41] Ohe C, Kuroda N, Matsuura K, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation/morphology: a clinicopathological and genetic study of three cases. *Hum Pathol Case Rep.* 2014; 1: 31–39.
- [42] Peckova K, Martinek P, Ohe C, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic hybridization analysis of 18 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2015; 19: 261–268.
- [43] Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, et al. Fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas occur in both the syndromic and sporadic settings. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 599–607.

(Kuthi Levente dr.,
Szeged, Állomás u 1., 6725
e-mail: kuthi.levente@med.u-szeged.hu)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)