

Az invazív urothelsejtes carcinoma morfológiai variánsai

Patológiai összefoglalás

Pósfai Boglárka dr.¹ ■ Sánta Fanni¹ ■ Schubert Anna¹ ■ Semjén Dávid dr.²
Jenei Alex dr.³ ■ Varga Linda dr.⁴ ■ Kuthi Levente dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar és Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Az urothelsejtes carcinoma a húgyutak leggyakoribb rosszindulatú daganata, amely a vesemedencében, a húgyvezetékben, a húgyhólyagban és ritkán a húgycsőben alakul ki. Szövetileg az urothelsejtes carcinomát nem invazív, illetve invazív kategóriába soroljuk. Az előbbi papillaris növekedésű, általában jól differenciált és kedvező kimenetelű, míg az utóbbi infiltratíván szűri be a kiindulási szerveket, jellemzően rosszul differenciált, és gyakran rossz prognózissal társul. Invazív urothelsejtes carcinoma esetén a kórlefolyást elsődlegesen az invázió mélysége határozza meg, az újabb adatok szerint viszont az urothelsejtes carcinoma morfológiai variánsai eltérően reagálnak az onkológiai kezelésekre, továbbá ezek biológiai viselkedése is különböző. Ezek az altípusok és variánsok hazánkban, illetve nemzetközileg is jelentősen aluldiagnosztizáltak, ugyanis a szövettani kórisme kritériumai sok esetben nem egyértelműek. A húgyúti daganatok legfrissebb, 2022. évi WHO-klasszifikációja jelentősen pontosította az egyes altípusok és variánsok definícióit. Ebben a dolgozatban az aktuális klasszifikációból kiindulva áttekintjük ezen altípusok, illetve variánsok morfológiai, immunhisztokémiai, differenciáldiagnosztikai, prognosztikai és prediktív jellemzőit azzal a céllal, hogy ezek minél inkább megjelenjenek a mindennapi diagnosztikában. A munka célja továbbá az urothelsejtes carcinoma egyes altípusainak és variánsainak bemutatása a hazai patológus-, onkológus- és urológusközösségnek azért, hogy az eddigi magas szintű uroonkológiai ellátás még inkább személyre szabottá válhasson. *Orv Hetil.* 2023; 164(40): 1567–1582.

Kulcsszavak: urothelsejtes carcinoma, variáns, altípus

Morphological variants of the invasive urothelial cell carcinoma

A pathological summary

Urothelial cell carcinoma is the most common malignant tumor of the urinary tract, which develops in the renal pelvis, ureter, and bladder, and rarely it develops in the ureter. Histologically, urothelial cell carcinoma is categorized into non-invasive and invasive forms. Non-invasive urothelial cell carcinoma has papillary growth, it is usually well differentiated, and has a favorable outcome, while invasive urothelial cell carcinoma infiltratively spreads the organs of origin, it is typically poorly differentiated, and often associated with a poor prognosis. In the case of invasive urothelial cell carcinoma, the clinical course is primarily determined by the depth of invasion, but according to recent data, morphological variants of urothelial cell carcinoma respond differently to oncological treatments, and their biological behavior is also distinct. These subtypes and variants are significantly underdiagnosed in Hungary and internationally because the criteria for histological diagnosis are not clear for many subsets. The latest 2022 WHO classification of urinary tract tumors significantly clarified the definitions of various subtypes and variants. In this paper, utilizing the current classification, we review and explain these subtypes' morphological, immunohistochemical, differential diagnostic, prognostic, and predictive characteristics intending to make them appear as much as possible in everyday diagnostic practice. Also, the work aims to present the individual urothelial cell carcinoma subtypes and variants to the Hungarian community of pathologists, oncologists, and urologists, so that the previously high level of urological oncology care can become even more personalized.

Keywords: urothelial cell carcinoma, variant, subtype

Pósfai B, Sánta F, Schubert A, Semjén D, Jenei A, Varga L, Kuthi L. [Morphological variants of the invasive urothelial cell carcinoma. A pathological summary]. *Orv Hetil.* 2023; 164(40): 1567–1582.

(Beérkezett 2023. július 3.; elfogadva: 2023. július 27.)

Rövidítések

BCG = Bacillus Calmette–Guérin; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CDH1 = cadherin-1; CDX2 = caudalis típusú homeobox transzkripció faktor-2; CK = citokeratin; EBV = Epstein–Barr-vírus; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3; hCG = (human chorionic gonadotropin) humán koriongonadotropin; HER2 = humán epidermalis növekedési faktor receptor-2; HPV = humán papillomavírus; MUC5AC = mucin-5AC; p63 = protein-63; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott halál ligand-1; SALL4 = (Sal-like protein 4) Sal-szerű fehérje-4; TERT = telomeráz reverztranszkriptáz; TUR = transurethralis reszekció; TRPS1 = a trichorhinophalangealis szindróma 1-es típusa; WT1 = Wilms-tumor-1

A vizeletelvezető rendszer leggyakoribb rosszindulatú daganatai a húgyutakat borító hámból, az urotheliumból kiinduló urothelsejtes carcinomák, amelyek noninvazív és invazív csoportra bonthatók [1]. Az invazív urothelsejtes carcinoma esetén a mélységi invázió a legfontosabb prognosztikai tényező, ez alapján nem izominvazív és izominvazív daganatokat különítünk el, ami meghatározza a további terápiát. Az urothelsejtes carcinomának rendkívül változatos szövettani megjelenése lehet, emiatt több esetben nem tisztán a „konvencionális” formát, hanem annak szövettani altípusaival vagy különböző differenciációival keveredő változatait látjuk. A variánsok és a tumoron belül létrejött, különböző irányú differenciálódások a nem izominvazív esetekben is előfordulhatnak: ezek jelenléte negatív prognosztikai és prediktív értéket jelenthet, emiatt radikálisabb beavatkozásra lehet szükség. Az első tudományos értékű klinikopatológiai összefoglalások a húgyhólyag eredetű urothelsejtes carcinomáról az 1950-es évektől állnak rendelkezésre [2]. A következő nagy lépés 1973-ban az Egészségügyi Világszervezet (WHO) tumorklasszifikációjának első megjelenése volt, amelyben a húgyhólyag átmeneti (transzitionális) sejtes (ez a terminológia ma már nem használatos) daganatának három variánsát különböztették meg attól függően, hogy laphám- vagy mirigyhám-metaplasziát, illetve a kettő kombinációját észlelték [3]. Az ezt követő kiadásokban az urothelsejtes carcinoma egyre több altípusát írták le, így a jelenleg is használatos WHO-beosztás, amelynek ötödik kiadása 2022-ben jelent meg, három szöveti differenciációt és 11 különböző variáns részletez [1. táblázat] [4]. Az altípus vagy variáns megnevezés olyan szövettani jellegzetességre utal, amelynél az urothelsejtes carcinoma konvencionális morfológiájától eltérő és azzal gyakran keveredő új szerkezeti vonások jelennek meg. Ezek az entitások immunhisztokémiailag továbbra is urothelialis markereket expresszálnak

(például GATA3, p63, CK7, CK20), hiszen csak fénymikroszkópos megjelenésükben különböznek a konvencionális urothelsejtes carcinomától. Ezzel ellentétben az eltérő differenciációval rendelkező esetekben a tumor többé már nemcsak urothelsejtes, hanem például laphám, mirigyhám vagy akár trophoblast irányú differenciációt is mutat, így ezeknél az urothelialis markerek mellett az új differenciációra jellemző markerek megjelenésére is számíthatunk (például béta-hCG) [5]. A húgyhólyagban előfordulhat kissejtes neuroendocrin carcinoma is, és ez gyakran keveredik urothelsejtes carcinomával. A neuroendocrin carcinoma eredete nem tisztázott, és jelenleg az irodalom három lehetséges hipotézist említ. Az első szerint a neuroendocrin carcinoma az urotheliumban elszórtan lévő Kulchitsky-féle sejtekből ered [6]. Egy másik elmélet alapján a neuroendocrin carcinoma az urothelsejtes carcinoma transzdifferenciációja révén jön létre, míg az utolsó teória összejtteredetet feltételez [7, 8]. A fennálló bizonytalanságok miatt további kutatások szükségesek a neuroendocrin carcinomák patogenezisének tisztázására. Az aktuális WHO-osztályozás a neuroendocrin neoplasiákat nem a szerveknél tárgyalja, hanem külön fejezetben foglalkozik velük. Ennek az az oka, hogy ezek a daganatok morfológiailag, immunhisztokémiailag, valamint biológiai viselkedésük szempontjából identikusak a különböző anatómiai lokalizációkban, ezért értelmetlen lenne minden szervnél külön kitérni rájuk. Továbbá a WHO a neuroendocrin neoplasiák nomenklatúráját, illetve diagnosztikus kritériumait is egységesítette [4, 9]. Ami az urothelsejtes carcinoma altípusait illeti, az előző, 2016-ban megjelent negyedik kiadáshoz képest a 2022. évi friss WHO-beosztásban számos újdonságot találunk [10]. Külön altípusként kerül leírásra a nagy fészkes urothelsejtes carcinoma, illetve a korábbi microcysticus variánshoz a tubularis is csatlakozott, valamint a korábban létező altípusok terminológiai változása is feltűnik, amelyeket később részletezünk. A WHO kiemeli, hogy az urothelsejtes carcinoma néhány altípusa kifejezetten szelíd vagy benignus morfológiát mutathat, de nagy rizikójú daganatnak minősülnek (például fészkes vagy microcysticus). Az új kiadás azt is hangsúlyozza, hogy összességében minden variáns vagy eltérő differenciáció százalékos reprezentáltságát fontos megadni, ami a jelenlegi klinikai gyakorlatban sajnos nem nagy relevanciát hordoz, de a jövőben hangsúlyosabb szerephez juthat az eltérő prognosztikai és prediktív faktorok miatt [11]. A jelen munka áttekinti az urothelsejtes carcinoma legújabb WHO-beosztás szerinti altípusainak egyes morfológiai jellegzetességeit, azok kórjóslatát és terápiás lehetőségeit.

1. táblázat | Az invazív urothelsejtes carcinoma morfológiai variánsai és azok jellemzői

UCC-differenciációk	Fénymikroszkópia	Immunfenotípus	Egyéb
<i>Laphám-differenciáció</i>	Epitheloid sejtek, keratinisatio, intercelluláris hidak	CK7+, p63+, CK5/6+, GATA3+/-, uroplakin-III-, C20-	A leggyakoribb, magasabb tumorstádium, UCC-vel egyező prognózis
<i>Mirigyhám-differenciáció</i>	Intestinalis típusú mirigyképződés	CK7+, p63+, CK20+, GATA3+/-, CDX2+	Magasabb tumorstádium, UCC-vel egyező prognózis
<i>Trophoblast-differenciáció</i>	Syncytiotrophoblastok, choriocarcinomához hasonló területek	CK7+, p63+, béta-hCG+, SALL4+	Az esetek harmadában béta-hCG-termelés
UCC-variánsok			
<i>Micropapillaris</i>	Sejtfészkek, fibrovascularis tengely nélküli micropapillák, a sejtekben gyűrű- vagy rozettaképződés	CK7+, p63+, CK20+, GATA3+, uroplakin-III+	Agresszív altípus, gyakori HER2-amplifikáció
<i>Lymphoepithelioma-szerű</i>	Syncytialis növekedés, sűrű lymphocytás és plazmasejtes beszűrődés	CK7+, p63+, GATA3+, CK20-	Kedvező prognózis, magas PDL1-expresszió
<i>Fészkés</i>	Tumorfészkek a lamina propriaiban és az izomrétegben, enyhe citológiai atípi	CK7+, p63+, GATA3+, CK20+	Benignus laesiókat utánozhat, kedvezőtlen prognózis
<i>Nagy fészkés</i>	Nagy infiltratív fészkek, stromalis reakció, enyhe citológiai atípi	CK7+, p63+, GATA3+, CK20+	Kedvezőtlen prognózis
<i>Tubularis és microcysticus</i>	Tubulusképzés, cysták, enyhe citológiai atípi	MUC5AC+, CK7+, p63+, GATA3+, CK20+	Benignus laesiókat utánozhat
<i>Plasmocytoid</i>	Kerek és ovális sejtek, vakuolizált eosinophil vagy világos citoplazma, excentrikus hyperchrom sejt-mag, plazmasejtes vagy pecsétgyűrűsejthez hasonló megjelenés	CD138+, CK7+, p63+, GATA3+, CK20+, e-cadherin-	Kedvezőtlen prognózis, a platinaalapú kemoterápiára jól reagál
<i>Sarcomatoid</i>	Pleiomorph orsósejtek, mesenchymalis szövetek jelenléte	CK7+, p63+, GATA3+	Kedvezőtlen prognózis
<i>Lipidgazdag</i>	Excentrikus sejt-mag, vakuolizált citoplazma, lipoblasthoz hasonló megjelenés	CK7+, p63+, GATA3+, CK20+	Kedvezőtlen prognózis
<i>Világos sejt (glikogéngazdag)</i>	Intracelluláris glikogén, a leggyakrabban tubulocysticus vagy papillaris növekedés	CK7+, p63+, GATA3+, CK20+	Magasabb tumorstádium
<i>Óriássejtes</i>	Nagy mononukleáris sejtek, gyér citoplazma, bizarr, hyperchrom és pleiomorph sejt-mag	CK7+, CK20+, uroplakin-III+, p63+/-	Magasabb tumorstádium, kedvezőtlen prognózis
<i>Roszul differenciált</i>	Anaplasias, differenciálatlan tumorsejtek	CK7+, p63+, GATA3+: UCC; CD68+, CD163+: reaktív osteoclastszerű sejtek	Legismertebb altípusa az osteoclastgazdag differenciálatlan carcinoma, agresszív viselkedés, kedvezőtlen prognózis

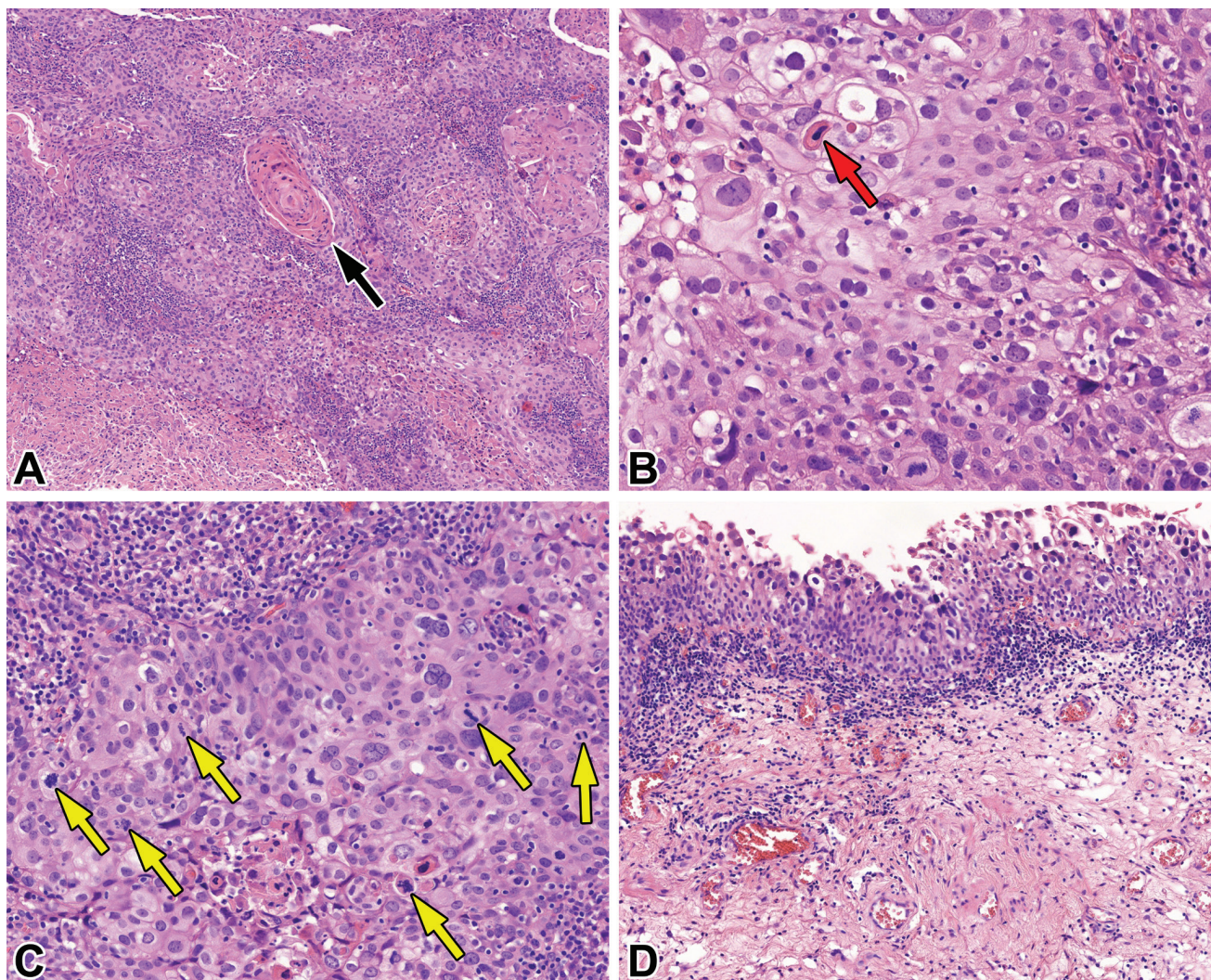
CD = differenciációs klaszter; CDX2 = caudalis típusú homeobox transzkripció faktor-2; CK = citokeratin; GATA3 = GATA-kötő fehérje 3; hCG = humán koriongonadotropin; HER2 = humán epidermalis növekedési faktor receptor-2; MUC5AC = mucin-5AC; p63 = protein-63; PDL1 = programozott halál ligand-1; UCC = urothelsejtes carcinoma

Urothelsejtes carcinoma különböző szöveti differenciációkkal

Urothelsejtes carcinoma laphám irányú differenciációval

A leggyakrabban laphám irányú differenciáció figyelhető meg urothelsejtes carcinomában, és ez a 'high-grade' esetek 30–40%-át is érintheti [12]. Szövettanilag az epitheloid karakterű sejtek mellett a laphámra jellegzetes intercelluláris hidak és elszarusodás is megfigyelhető (1. ábra). Érdemes az urothelsejtes carcinoma területeken belül a laphám irányú differenciáció százalékos arányát meghatározni, ha ugyanis nem látunk urothelsejtes komponenst, akkor a helyes diagnózis a primer laphám-

carcinoma. Etiológiájukat tekintve a laphám-differenciációt mutató urothelsejtes carcinomáknak nincs kapcsolatuk a HPV-fertőzéssel, illetve a primer laphámcarcinoma egyik ismert rizikófaktora a húgyhólyag schistosomiasis [13]. Immunhisztokémiailag a daganat urothelialis és laphámmarkereket egyaránt kifejezhet: az esetek többsége diffúzan pozitív p63-, CK5/6-, CK7-festéssel, a GATA3 változó mértékben pozitív, míg az uroplakin-III és a CK20 jellemzően negatív [14]. Dyskeratoticus sejtek látszódnak a vizeletcitológiában, továbbá a tumorsejtek között szembetűnők lehetnek a kapcsoló struktúrák is. Ezek mellett a háttérben szarugyöngyök, hyperkeratosis vagy parakeratosis is megfigyelhető [15]. Az ilyen daganatok tipikusan magasabb tumorstádiumban kerülnek felismerésre, ami transurethralis reszekció



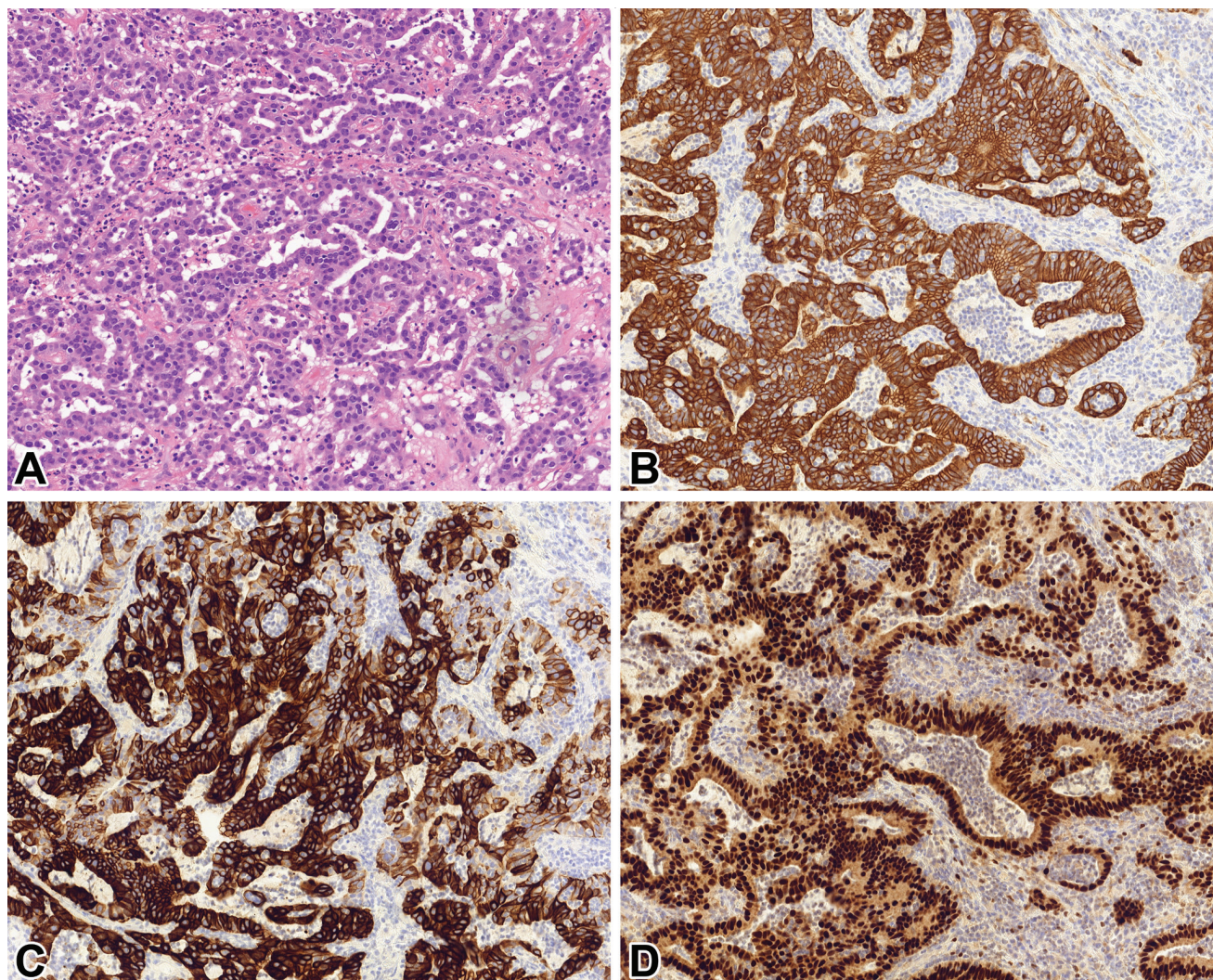
1. ábra Urothelsejtes carcinoma laphám irányú differenciációval. A) A húgyhólyag falát konvencionális urothelsejtes carcinoma mellett laphámcarcinoma szűri be. Az utóbbi jelenlétét a szarugyöngyök (fekete nyíl) jelenléte erősíti meg (hematoxilin-eozin festés, 100x-os nagyítás). B) A laphámcarcinomás területen a tumorsejtek szorosan illeszkednek egymáshoz, és a sejthatárok élesek. Elszórtan dyskeratoticus sejtek is kivehetők (piros nyíl) (hematoxilin-eozin festés, 400x-os nagyítás). C) A citológiai atípiá kifejezett, továbbá a magoszlások is nagy számban vannak jelen (hematoxilin-eozin festés, 300x-os nagyítás). D) A felszínen *in situ* urothelsejtes carcinoma van jelen (hematoxilin-eozin festés, 200x-os nagyítás)

(TUR) esetén izominvazív betegséget, cystectomya kapcsán pedig minimum pT3-stádiumú betegséget jelent, ezek ellenére nem rosszabb e variáns betegségspecifikus túlélése, mint a konvencionális urothelsejtes carcinomáé [12, 16].

Urothelsejtes carcinoma mirigyhám irányú differenciációval

Az urothelsejtes carcinoma esetek 18%-át az adenocarcinomához hasonló, intestinalis típusú mirigyképződés jellemzi, így ez a második leggyakoribb differenciációtípus [16]. Fontos kiemelni, hogy ezekben az esetekben a mirigyek és a konvencionális urothelsejtes komponensek egymással keveredve fordulnak elő, ha ugyanis a teljes szöveti képet a mirigyképződés uralja, akkor az a húgyhólyag primer adenocarcinómájára módosítja a diagnózist [5]. A primer adenocarcinomák nagyon ritkák ebben

a lokalizációban, a leginkább schistosomiasis, krónikus irritáció vagy fejlődési rendelleneségek kapcsán alakulnak ki [13]. A glandularis differenciáció gyakran mucinosus típusú carcinomát is létrehozhat, amelyben az extracelluláris mucint pecsétgyűrű alakú sejtek veszik körbe. Ehhez az entitáshoz nagyon hasonló az urothelsejtes carcinoma egy másik altípusa, a plazmasejtes variáns, annál azonban az intracellulárisan elhelyezkedő mucin hozzá létre a pecsétgyűrűsejtes megjelenést [5]. A tumorsejtek CK20-, CK7-, p63-koexpressziót mutatnak, az urothelialis markerek közül a GATA3 változó pozitivitással társul, ezenkívül az intestinalis típusú mirigyek CDX2-t is expresszálhatnak (2. ábra) [14]. A vizeletcitológiában kohezív, columnaris sejtek látszanak, amelyek citoplazmájában nyák detektálható [17]. A primer húgyhólyag eredetű adenocarcinomák elkülönítésében a *TERT*-gén promóter mutációjának kimutatása is segíthet, ez ugyanis az invazív urothelsejtes carcinomák 70%-ában jelen



2. ábra Urothelsejtes carcinoma mirígyhám irányú differenciációval. A) A daganatsejtek szabálytalan, helyenként cribriformis mirígyeket alakítanak ki (hematoxilín-eozin festés, 200×-os nagyítás). B), C), D) Immunhisztokémiailag erre a variánsra a diffúz citokeratin-7-, citokeratin-20- és GATA3-pozitivitás jellemző (CK7-, CK20- és GATA3-immunfestés, 200×-os nagyítás)

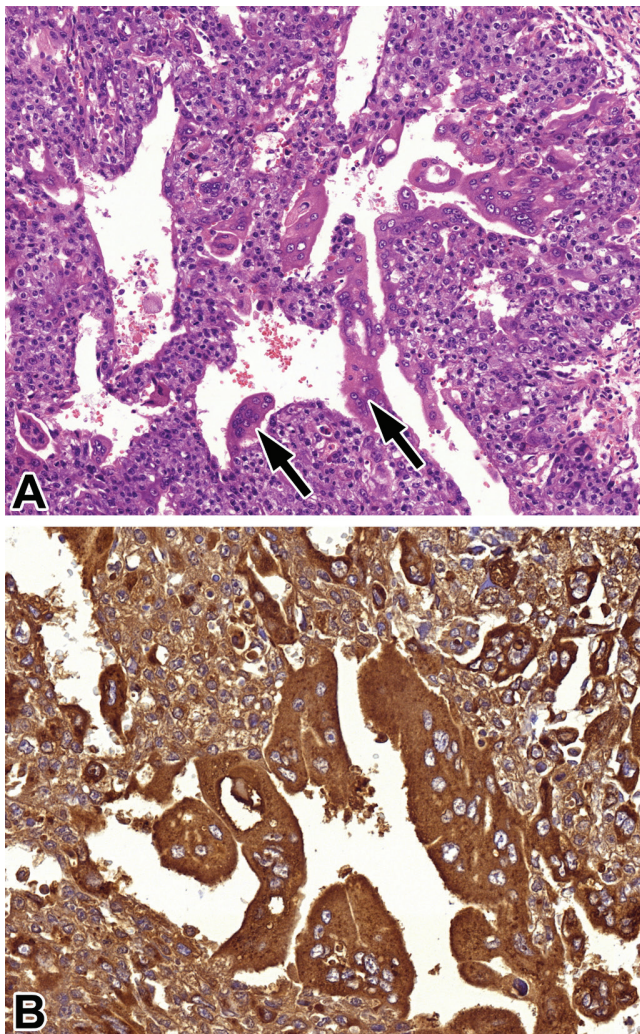
CK = citokeratin; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3

van, míg az előbbieknél extrém ritka [5]. Prognózisa egyezik a laphám-differenciációt mutató urothelsejtes carcinoma esetekkel [12, 16].

Urothelsejtes carcinoma trophoblast irányú differenciációval

Trophoblastos differenciáció a húgyhólyagban kialakuló urothelsejtes carcinomák 5,5%-ában, míg a vizeletelvezető rendszer felső szakaszán ennél kétszer gyakrabban, 10,2%-ban fordulhat elő [18]. A trophoblast jellegű differenciáció széles morfológiai spektrumot ölthet. Előfordul, hogy csupán elszórtan látszanak syncytiotrophoblastok a konvencionális urothelsejtes carcinomában, viszont előfordulhat choriocarcinomához hasonló megjelenés (3. ábra) [18]. A béta-HCG-termelés az ilyen esetek akár harmadában előfordulhat: ez negatív prognosztikai faktorként a kemoterápia hatásosságának csökkenésével függ

össze, továbbá férfiakban gynaecomastiát is okozhat [19]. A diagnózis megerősítéséhez érdemes kihasználni a béta-hCG immunhisztokémiai pozitívását [5], továbbá más csírasejtes markerek, például a SALL4 pozitívását is leírták már [18]. A vizeletcitológiában a 'high-grade' urothelsejtes carcinoma jellemzői mellett megfigyelhetők kifejezetten nagy tumorsejtek extrém nagy sejtmaggal, továbbá többmagvú óriássejtek is kivehetők. Az előbbieket a cytrophoblastoknak, míg az utóbbiakat a syncytiotrophoblastoknak felelnek meg [20]. Genetikailag a daganatot kiterjedt kromoszómavesztések és polysomiák jellemzik, továbbá a 12q14–q21 lókuszt amplifikációja is karakterisztikus genom eltérés [21]. A legfontosabb differenciáldiagnosztikai entitás a primer vagy áttéti choriocarcinoma. A laphám és a mirígyhám irányú differenciációhoz hasonlóan nagyobb tumorstádiummal állhat összefüggésben, de a túlélés meghatározása a közölt esetszámok miatt egyelőre bizonytalan [13, 22].



3. ábra

Urothelsejtes carcinoma trophoblast irányú differenciációval. A) A daganatot dominálón középnagy, atípusos sejtek építik fel, amelyek szorosan illeszkednek egymáshoz. Ezek között elszórtan bizarr, többmagvú óriássejtek vannak jelen, amelyek bőséges eosinophil citoplazmával rendelkeznek (hematoxilín-eozin festés, 200 \times -os nagyítás). B) A syncytiotrophoblastok erős, citoplazmatikus béta-HCG-expresszióval jellemezhetők (béta-hCG-immunfestés, 400 \times -os nagyítás)

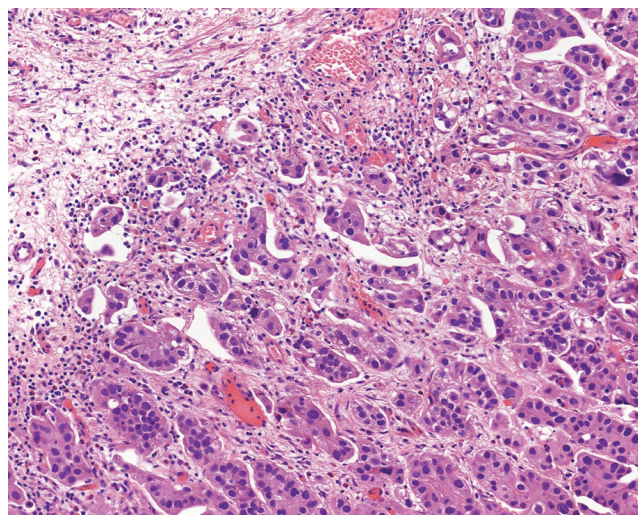
hCG = humán koriogonadotropin

Hisztológiai variánsok

Micropapillaris urothelsejtes carcinoma

Az egyik legrosszabb túléléssel társuló variáns, amelynek előfordulása a szakirodalomban változatos. Az összes urothelsejtes carcinoma 0,6–2,2%-át, mások szerint 6%-át teszi ki [23, 24]. Az incidenciában észlelt különbség oka az lehet, hogy nincs meghatározva a minimális micropapillaris komponens aránya a diagnózis felállításához, így a szerzők változó összetételi arányokat (10%, 20% vagy 50% felett) alkalmaztak [25, 26]. Emiatt a hazai és a nemzetközi gyakorlatban bármennyi micropapillaris részlet jelenléte elegendő az altípus megállapításához [27]. Szövettanilag a leggyakrabban a magas nukleáris gradusú, atípusos sejtek szorosan egymás mellett álló fészkeket és

fibrovascularis tengely nélküli micropapillákat formálnak. Jellegzetességük a kis fészkek körül kialakuló retrakciós műtermékek, más néven lacunák, melyek lymphovascularis inváziót utánoznak (4. ábra) [27]. A citoplazmában lévő vakuólumok a sejtmagot a sejt szélére tolhatják, így úgynevezett gyűrű- vagy rozettaképződés jöhet létre [24]. Ritkábban, a nem invazív esetek kapcsán filiformis növekedési mintázattal találkozhatunk, amelyben elvéve fibrovascularis sövények tűnhetnek szembe [27]. Az esetek több mint felében jelen van *in situ* carcinoma, továbbá ez gyakran keveredik más altípusokkal is [27]. A vizelet citológiai elemzésekor nagy, atípusos hámsejtek észlelhetők, és időnként micropapillaris architektúra is kivehető [28]. Immunhisztokémiai profilja egyezik a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval, tehát CK7-, CK20-, GATA3-, uroplakin-III-, illetve p63-pozitivitás észlelhető [5]. A konvencionális formához képest jóval gyakoribb a *HER2*-amplifikáció, amely a *HER2*-fehérje fokozott kifejezésével jár. Ez a genetikai eltérés rontja a radikális cystectomiát követő daganatspecifikus túlélést [29]. Éppen emiatt a jövőben talán hasznos prediktív marker és terápiás célpont lehetne a micropapillaris urothelsejtes carcinoma *HER2*-statusának megállapítása. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos az egyéb szervek (emlő, tüdő, petefészek, gyomor-bél rendszer stb.) micropapillaris daganatai húgyutakba adott áttéteinek elkülönítése, amiben a kiindulási szervre specifikus immunhisztokémiai vizsgálatok segítenek [27]. Az egyik legagresszívabb biológiai viselkedésű altípus, amely magasabb tumorstádiummal társul, sőt nagyon gyakran a radikális cystectomiás minta patológiai vizsgálatakor derül fény egy előrehaladottabb betegségre [30]. Prognóza kifejezetten rossz, ezért még a nem izominvazív esetekben is BCG-instillatio vagy korai radikális cystectomia javasolt [31].



4. ábra

Micropapillaris urothelsejtes carcinoma. A citológiai atípiá viszonylag enyhe fokú, a daganatsejtek citoplazmájában helyenként vakuólumok látszanak. A tumorsejtek fészkeket formálnak, amelyek körül lacunák vannak jelen. A sejt-fészkek centrális részén nincs fibrovascularis tengely (hematoxilín-eozin festés, 200 \times -os nagyítás)

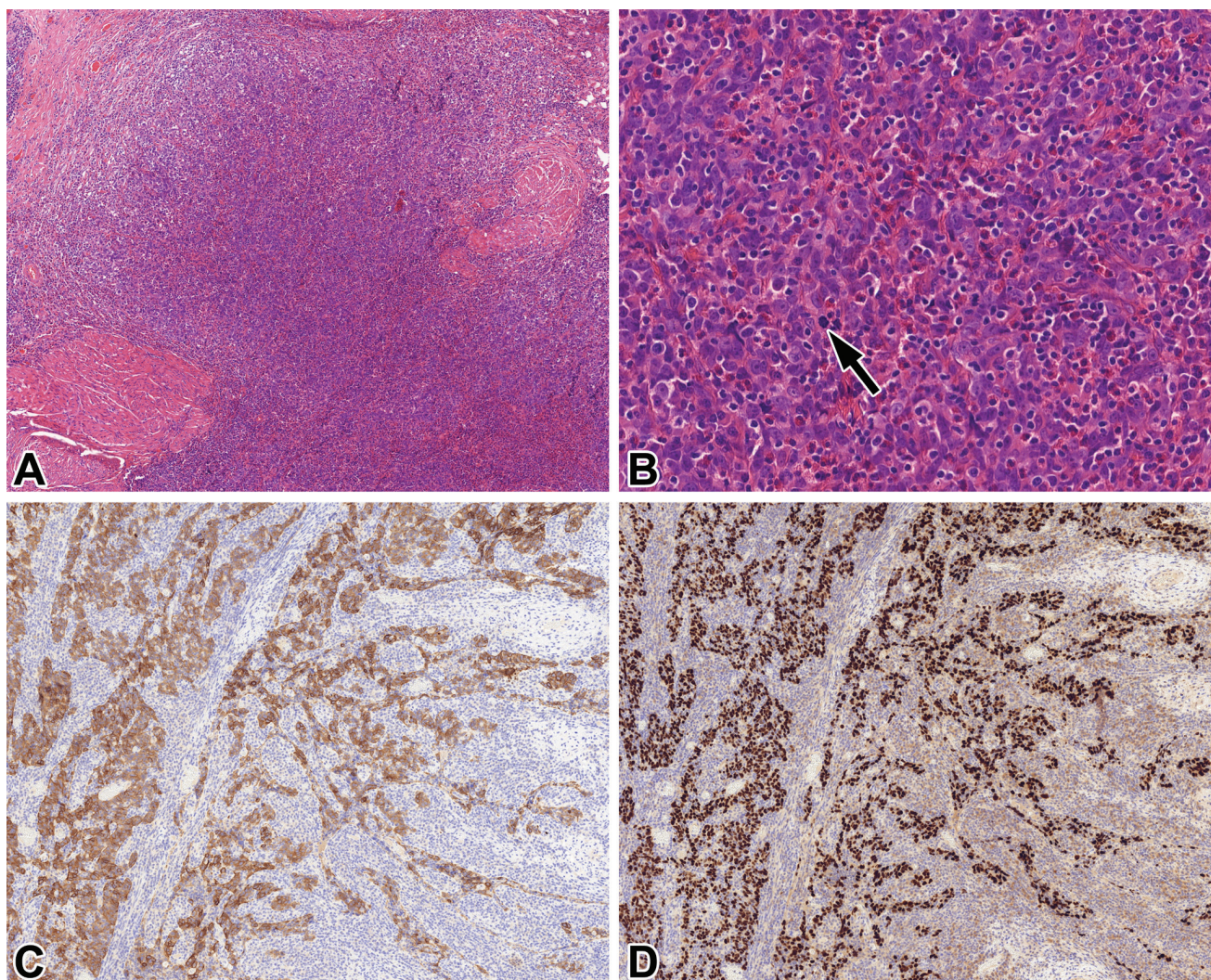
Lymphoepithelioma-szerű urothelsejtes carcinoma

Ritka altípus, amely a nevét a nasopharyngealis lymphoepitheliomával való hasonlósága miatt kapta, de névrokonával ellentétben EBV-fertőzéssel nincs összefüggésben [32]. Hisztológiailag a pleiomorph tumorsejtek kisebb fészkekbe vagy kötegekbe rendeződve jellegzetes syncytialis növekedést mutatnak, és szinte elfedi őket a sűrű lymphocytás és plazmasejtes infiltráció (5. ábra) [33]. Éppen ezért a lymphomáktól és a gyulladásozó kórképektől való elkülönítés időnként kihívást jelenthet. Az urothelsejtes markerek közül a CK7, GATA3 és a p63 pozitív, míg a CK20 általában negatív. A vizeletcitológiában elszórtan vagy kötegekbe rendeződő daganatsejtek figyelhetők meg, amelyek prominens sejtmagvacskával rendelkeznek. A daganatsejtek körül nagyszámú lym-

phocytá, plazmasejt és granulocytá is észlelhető [34]. A túlélést alapvetően a lymphoepithelioma-szerű részletek aránya határozza meg, ugyanis a lymphoepithelioma-szerű urothelsejtes carcinomák kedvezőbb prognózissal társulnak [33]. Az intenzív lymphocytás beszűrődés vette fel a PDL1-expresszió vizsgálatát, amelyben azt találták, hogy a lymphoepithelioma-szerű urothelsejtes carcinomák több mint 90%-a nagy PDL1-expressziót mutat, így ez az ellenőrzőpont-gátló immunterápiák sikerességét is előre jelezheti [35].

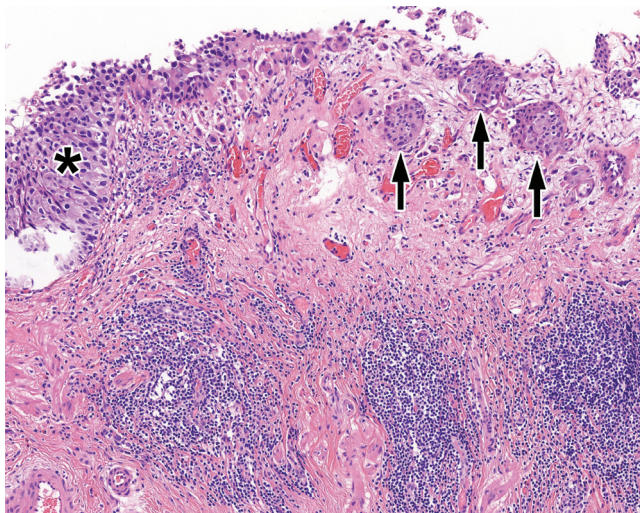
Fészkes (nested) urothelsejtes carcinoma

A fészkes urothelsejtes carcinoma megtevesztő daganat, mert szöveteileg enyhe citológiai atípiá jellemzi, klinikailag viszont agresszív variánsról van szó, amelynek két megjelenési formáját a friss WHO-kiadás már külön



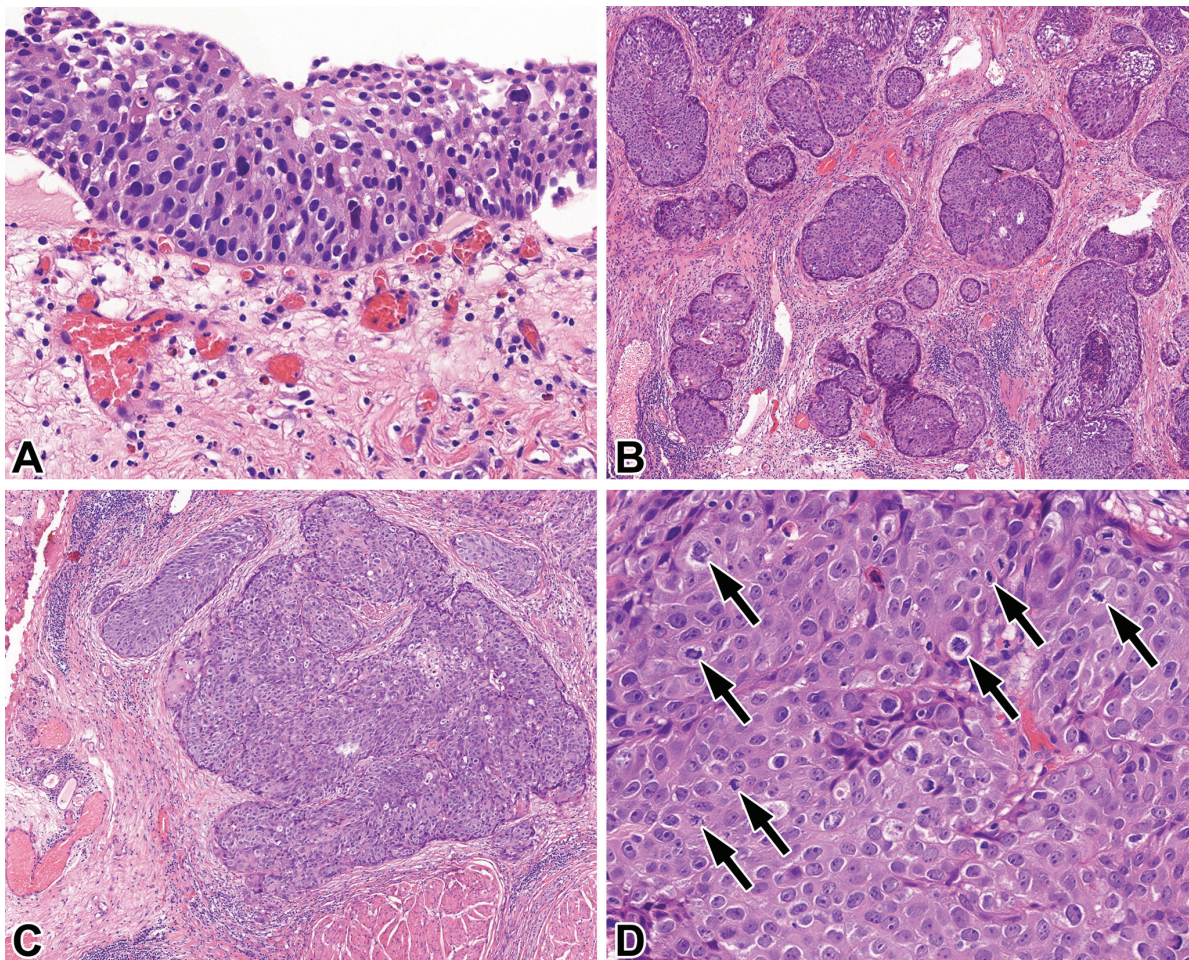
5. ábra | Lymphoepithelioma-szerű urothelsejtes carcinoma. A) A hólyag falában intenzív gyulladásozó sejt beszűrődés vehető ki, amely a simaizoméretbe is beterjed (hematoxilin-eozin festés, 50×-es nagyítás). B) Nagyobb nagyításon észlelhető, hogy a lobsejtek között atípusos tumorsejtek vannak jelen, ezekben mitózis is megfigyelhető (fekete nyíl). A daganatsejtek szabálytalan kötegekbe rendeződnek (hematoxilin-eozin festés, 400×-os nagyítás). C), D) A tumorsejtekben széles spektrumú citokeratin- és GATA3-expresszió detektálható (AE1/AE3 és GATA3-immunfestés, 100×-os nagyítás)

AE1/AE3 = anticitokeratin monoklonális antitestek két különböző klónjának keveréke; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3



6. ábra | Fészkés urothelsejtes carcinoma. A felszíni urotheliumban *in situ* carcinoma észlelhető (csillag), és ezzel összefüggésben a lamina propriában kicsi fészkek formájában invazív urothelsejtes carcinoma jelenik meg. A citológiai atípiá viszonylag enyhe fokú, és a tumor Von Brunn-fészkekre emlékeztet (hematoxilín-cozín festés, 150x-es nagyítás)

entitásként kezeli. Az urothelialis sejtek irreguláris, néhol tubulusokra emlékeztető, máshol egymással összefüggő fészkeket alkotnak a lamina propriában és a muscularis propriában (6. ábra). A fészkek általában nem érintkeznek a felszíni hámmal [36]. A citológiai atípiá nem kifejezett, atípusos mitózisok a leginkább a tumor mélyebb részein figyelhetők meg. Emiatt a felszínes resekciók nem mindig reprezentálják kellőképpen a daganatot. A fészkes megjelenés a leginkább a Von Brunn-fészkekre hasonlít, illetve a laesio egésze glandularis cystitisre vagy cystitis cysticára emlékeztethet. Emiatt a benignus laesióktól való elkülönítés időnként kihívást jelenthet, de ezekben az esetekben az egybefüggő fészkek infiltratív jellegét kell keresnünk. A citológiai eltéréseket tekintve ezekre a daganatokra a basophil, kissé szemcsézett citoplazma, szabálytalan kontúrú sejtmag és promi-nens sejtmagvacska jellemző [37]. Továbbá a *TERT*-gén promóter mutációja segíthet a jóindulatú laesióktól való megkülönböztetésben, de nem specifikus genetikai eltérése a fészkés urothelsejtes carcinomának [38]. Gyakran más altípusokkal is keveredik. Immunhisztokémiai pro-



7. ábra | Nagy fészkés urothelsejtes carcinoma. A) A húgyhólyag belső felületén az urotheliumban *in situ* carcinoma észlelhető (hematoxilín-cozín festés, 400x-os nagyítás). B) A lamina propriában szabálytalan alakú, nagy fészkek ismerhetők fel, amelyek infiltratív módon terjednek a mélyebb szöveti rétegek felé (hematoxilín-cozín festés, 70x-es nagyítás). C) Néhány fészkes már a simaizomrétegben is megjelent, így a daganat pT2-stádiumú (hematoxilín-cozín festés, 90x-es nagyítás). D) A citológiai atípiá kifejezett, továbbá a daganatban igen kifejezett proliferációs aktivitás detektálható (a fekete nyilak a magoszlásokra mutatnak) (hematoxilín-cozín festés, 400x-os nagyítás)

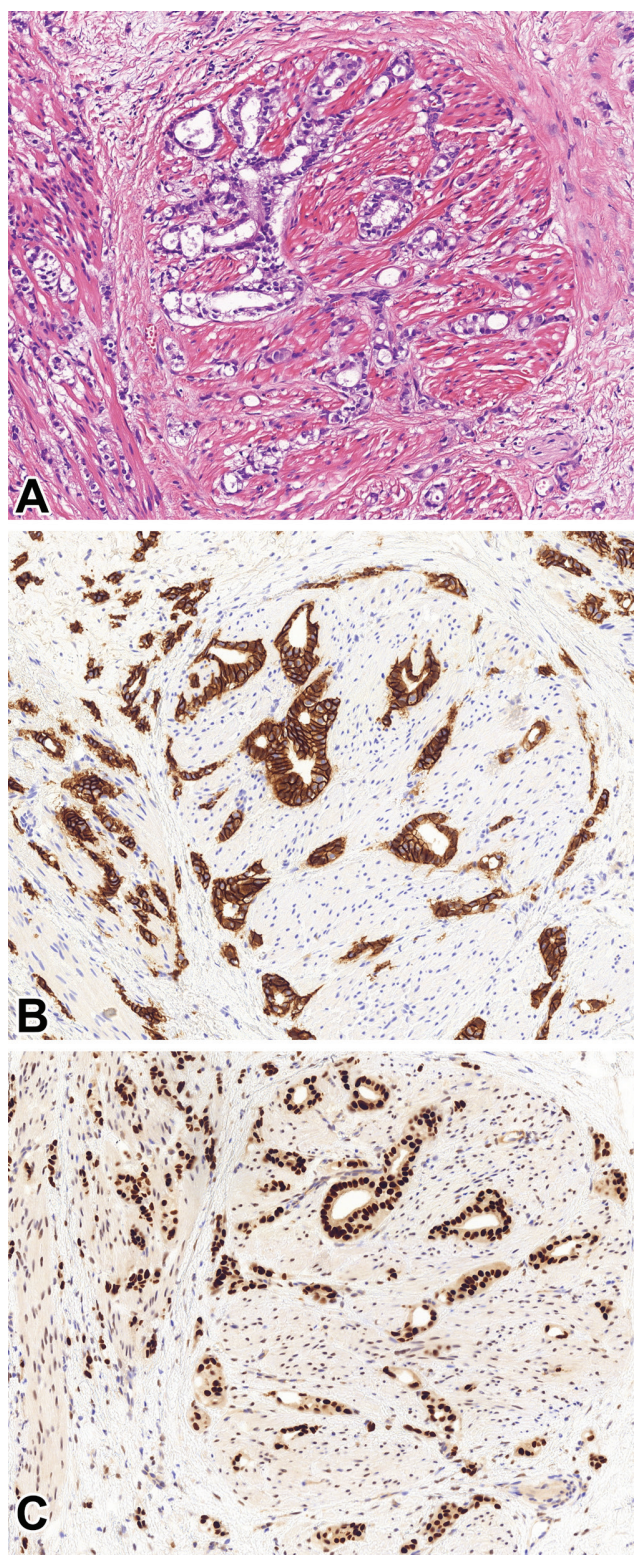
filja a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval egyező. Sokszor későn ismerik fel, indolens laesio benyomását keltve késlekedhet a radikális ellátás, emiatt a fészkes urothelsejtes carcinoma prognózisa rossz, a legtöbbször lokálisan előrehaladott vagy áttétes betegséggel állunk szemben [5, 38].

Nagy fészkes (large nested) urothelsejtes carcinoma

A legújabb WHO-kiadásban már önálló entitásként szerepel. Nevét a helyenként jól körülírt, máshol irreguláris, de általában infiltratív jellegű nagy fészkekről kapta. Kifejezett stromalis reakció, és megtévesztően enyhe citológiai atípia jellemzi (7. ábra) [18]. A daganat immunmorfológiája a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval egyező. A nagy fészkes altípus felett sok esetben invertált papillaris carcinoma figyelhető meg. Nagyon fontos elkülöníteni a benignus és a nem izominvazív daganatoktól, és ebben a muscularis propria inváziója, az irreguláris infiltratív mintázat és a stromalis reakció felismerése segít. Az esetek több mint felében pT2 feletti a stádium a diagnózis időpontjában, és nem ritka az extrasvesicalis terjedés sem. Prognózisa a fészkes variánshoz hasonlóan kedvezőtlen [5].

Tubularis és microcysticus urothelsejtes carcinoma

Az új osztályozásban a microcysticus altípus a tubularis jelzővel egészült ki. Az entitás pontosítására azért is volt szükség, mert megjelenése a fészkes altípuséhoz olyannyira hasonló, hogy elkülönítésük sokszor kifejezetten nehéz, ugyanakkor egymással keveredhetnek is. Az egyértelmű atípiát nem mutató sejtek kis méretű tubulosokat és cystákat formálnak, ezeket a jóindulatú laesióktól a muscularis propria mély irreguláris inváziója különböztetheti meg. A tubulusok, illetve cysták lumenében gyakran kalcifikáció vagy szekrérum látható (8. ábra) [18]. A differenciáldiagnosztikában szintén felmerülhet a cystitis cystica/glandularis, a húgyhólyag primer adenocarcinomája, illetve áttét (például emlőrák) is. Immunfenotípusát az urothelialis markerek mellett a MUC5AC pozitivitása is jellemzi: ez utóbbi számos benignus laesióban is expresszálódik, ezért sokszor nehezíti az azoktól való elkülönítést. Az áttéti daganatoktól való elkülönítést a klinikum mellett további immunfestések (például TRPS1, mammoglobin stb.) segíthetik. Nemcsak morfológiai, hanem genetikai jellemzőit tekintve is hasonló a fészkes variánshoz, így a *TERT*-gén promóter mutációja itt is segítségünkre lehet a malignus és a benignus entitás differenciálásában [5]. Ritkasága miatt kevés adatot találni a túlélésről, egyesek agresszív biológiai viselkedést társítanak az altípushoz [39], mások a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval egyező túlélésről számolnak be [40].



8. ábra

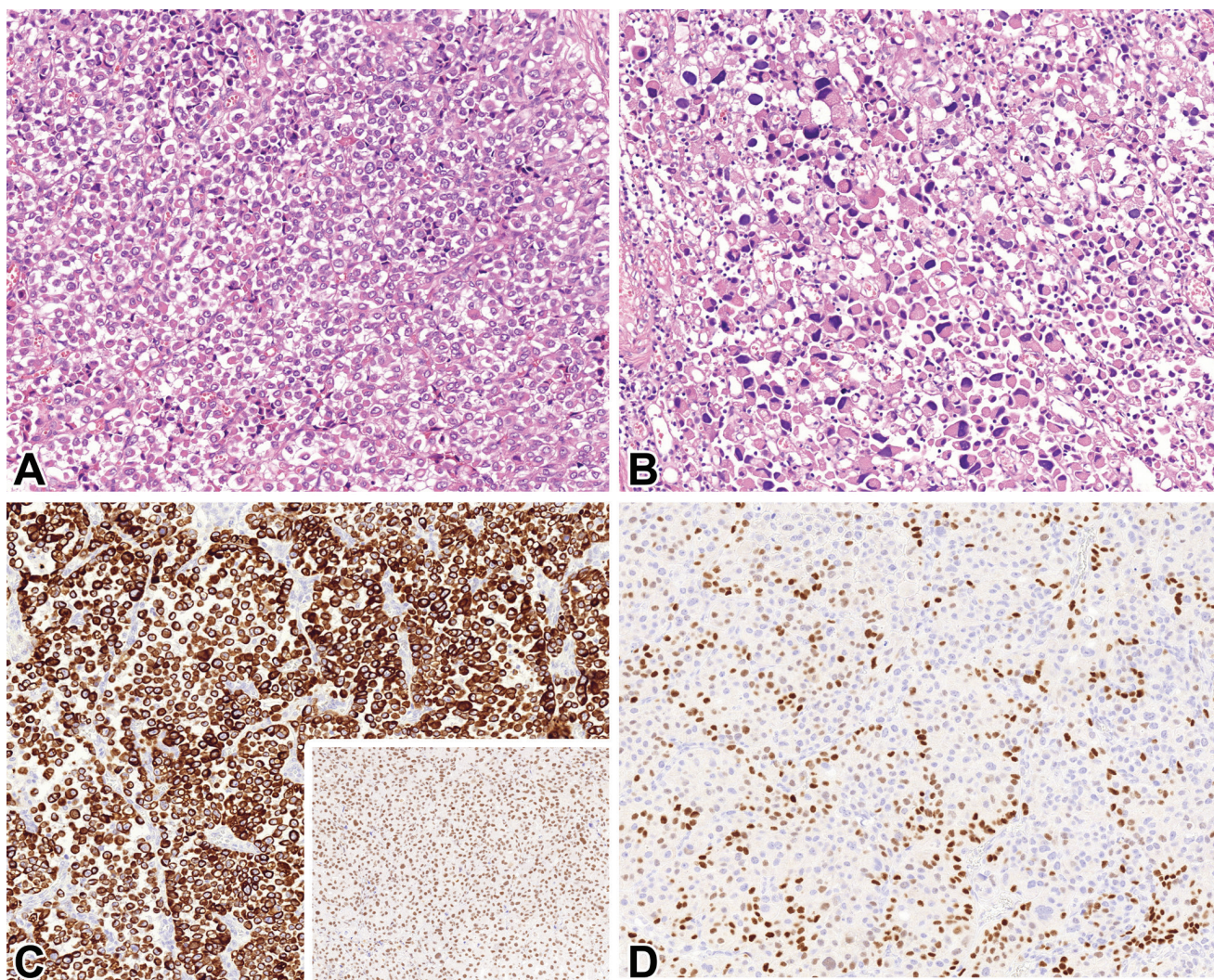
Tubularis és microcysticus urothelsejtes carcinoma. A) A húgyhólyag simaizoméregét apró tubulosokat formáló carcinoma szűri be (hematoxilin-cozin festés, 200x-os nagyítás). B), C) A daganatsejtek citokeratin-7- és GATA3-koexpressziója támogatja a tumor urothelsejtes eredetét, a klinikum függvényében viszont az áttét kizárása szükséges lehet (CK7- és GATA3-immunfestés, 200x-os nagyítás)

CK = citokeratin; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3

Plasmocytoid urothelsejtes carcinoma

Az urothelsejtes carcinoma e ritka és agresszív altípusa a konvencionális esetek kevesebb mint 1%-ában fordul elő, és a leginkább azokkal keveredve ismerhető fel [5, 18]. A kifejezetten infiltratív, kerek vagy ovális sejtek eosinophil vagy világos citoplazmával rendelkeznek, amelyben gyakran vakuólumok jönnek létre. A nagy, hyperchrom sejtmag excentrikus, emiatt a tumorsejtek emlékeztetnek a plazmasejtekre (9. ábra). Az intracellulárisan jelen lévő mucin miatt időnként pecsétgyűrűhöz hasonló megjelenés is dominálhat, ezért korábban az altípus nevében is szerepelt a pecsétgyűrűsejtes jelző, amely a legújabb kiadásban már hiányzik [41]. A citológiai atípiá általában enyhe fokú, de ritkán kifejezetté is válhat. A növekedési mintázat szintén változatos, lehet szolid, láncszerű, vagy előfordulhatnak különálló sejtcso-

portok mélyen az izomrétegben [41]. A desmoplasticus stroma jelenléte kifejezetten rossz prognózisra utal [5]. Az urothelialis markerek expressziója mellett a CD138 mint plazmasejtes marker is pozitív lehet. A *CDH1*-génnek az e-cadherin vesztésével járó szomatikus mutációja jóval gyakoribb ebben az esetben a konvencionális urothelsejtes carcinomához képest, emiatt az e-cadherin immunhisztokémiai reakciója negatív. Megjelenése plazmasejtes daganatra, lymphomára, pecsétgyűrűsejtes gyomorrákra, az emlő lobularis carcinomájára, neuroendocrin daganatra vagy akár rhabdomyosarcomára is hasonlíthat [41, 42]. A vizeletcitológiában plazmasejtekre emlékeztető nagy tumorsejtek azonosíthatók, amelyek bőséges eosinophil citoplazmával és oldalra nyomott sejttaggal rendelkeznek [43]. Lokoregionális agresszivitása mellett előszeretettel terjed a hashártyai felszíneken, illetve nagyon gyakran a neoadjuváns kezelés elle-



9. ábra

Plasmocytoid urothelsejtes carcinoma. A) A daganatsejtek oldalra nyomott, viszonylag nagy sejttaggal rendelkeznek, amelyben prominens sejttagvacskát lehet látni. A szöveti kép plasmocytomára emlékeztet (hematoxilin-eozin festés, 200x-os nagyítás). B) Egyes területeken a sejttag hyperchrom, és a citoplazma optikailag üres. Ez a megjelenés hasonlít a gyomor pecsétgyűrűsejtes carcinomájára (hematoxilin-eozin festés, 200x-os nagyítás). C) A daganatsejtekben diffúz citokeratin-7-pozitivitás mellett GATA3-expresszió (inzert) volt megfigyelhető (CK7- és GATA3-immunfestés, 200x-os nagyítás). D) A p63-fehérje változó intenzitással és fókálisan fejeződik ki a tumorsejtekben (p63-immunfestés, 200x-os nagyítás)

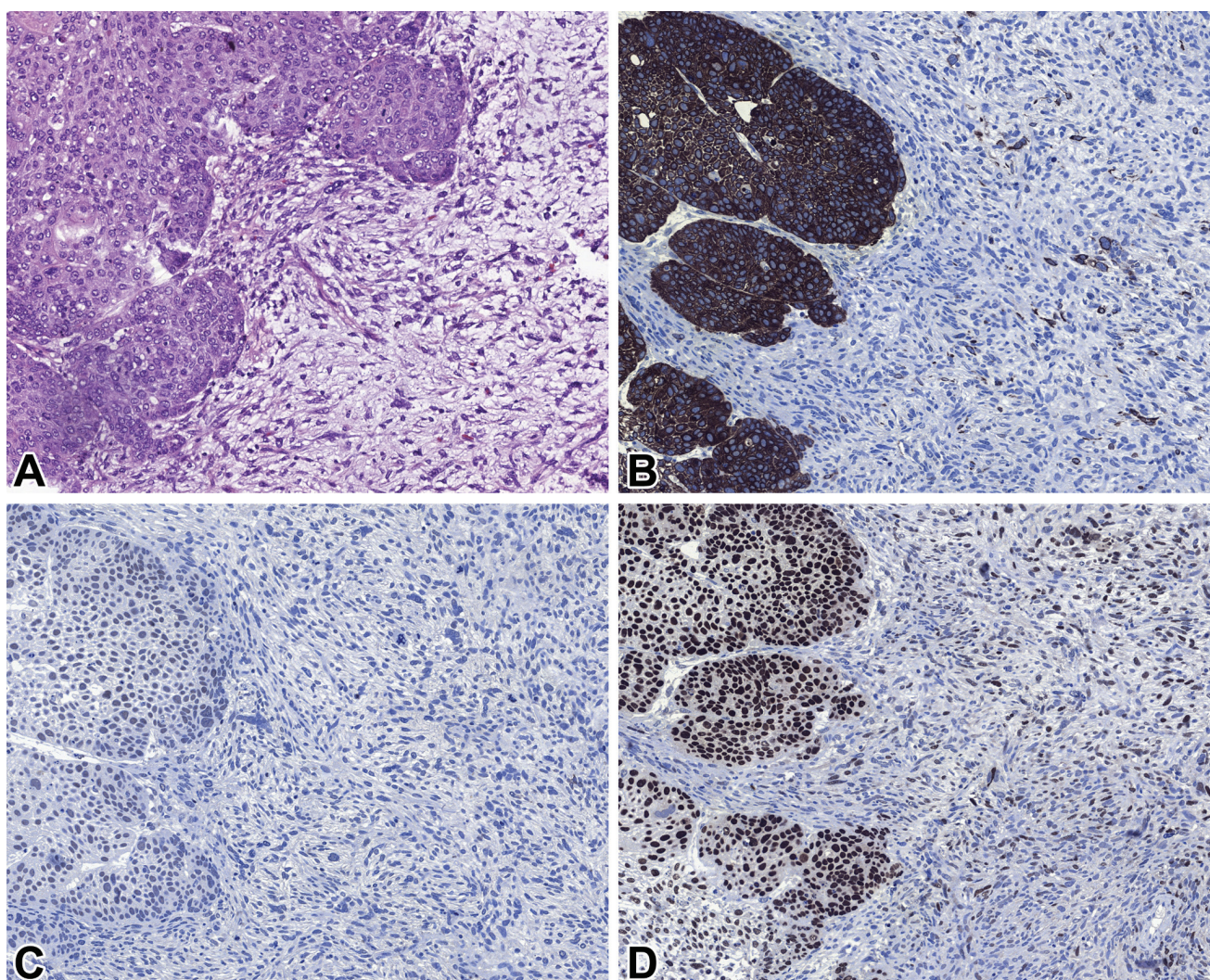
CK = citokeratin; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3; p63 = protein-63

nére a patológiai feldolgozás során a sebési szélék pozitívitasát látjuk. Fontos kiemelni, hogy a betegség kimenetele rosszabb, mint a konvencionális urothelsejtes carcinomáé, a szakirodalmi adatok alapján azonban jól reagál kemoterápiára [44].

Sarcomatoid urothelsejtes carcinoma

Epithelialis és mesenchymalis differenciációt egyaránt mutató ritka urothelsejtes carcinoma variáns. Gyakran konvencionális urothelsejtes carcinomával vagy akár más altípusokkal keveredve fordul elő [13]. Kialakulásának rizikótényezője lehet az előzetes irradiáció vagy ciklofoszfamid-kezelés [13]. Morfológiai szempontból igen változatos, a halrajszerűen elrendeződő pleiomorph, orsósejtes megjelenés mellett osteosarcomára, chondrosar-

comára vagy rhabdomyosarcomára emlékeztető területek is előfordulhatnak (10. ábra), és ezek jelenléte kedvezőtlen kórlefolást jósol [45]. Az esetek harmadában *in situ* carcinoma van jelen, és nemritkán ez az egyetlen epithelialis eredetre utaló szöveti jel, amelyet a pozitív citokeratin-immunhisztokémia is megerősít [45]. A vizeletcitológiában az atípusos hámsejtek mellett orsó alakú tumorsejtek is megfigyelhetők [46]. Előrehaladottabb stádiummal, gyakoribb regionális és távoli áttétképzési hajlammal áll összefüggésben, és az 5 éves túlélés 37% [47]. Differenciáldiagnosztikai szempontból a rendkívül heterogén megjelenés miatt az osteosarcoma, chondrosarcoma és rhabdomyosarcoma mellett a gyulladós myofibroblastos tumor is szóba jöhet, de ezeket a p63- és GATA3-expresszió együttes hiánya kizárja a lelemezés során [5].



10. ábra

Sarcomatoid urothelsejtes carcinoma. A) A daganatot szövileg hám-, illetve mesenchymalis komponens építi fel. Az előbbi konvencionális urothelsejtes carcinomának felel meg, az utóbbi pedig orsó alakú sejtekből épül fel, amelyek myxoid alapállományban helyezkednek el (hematoxilin-cozinn festés, 400x-os nagyítás). B) A hámkomponensben diffúz és erőteljes citokeratin-kifejeződés azonosítható. Néhány citokeratin-pozitív sejt a mesenchymalis komponensben is megfigyelhető (AE1/AE3 immunfestés, 400x-os nagyítás). C) A hámkomponensben gyenge p63-expresszió detektálható, és ez a reakció az orsó alakú sejtekben teljesen negatív (p63-immunfestés, 400x-os nagyítás). D) A GATA3-fehérje mindkét komponensben diffúzan fejeződik ki (GATA3-immunfestés, 400x-os nagyítás)

AE1/AE3 = anticitokeratin monoklonális antitestek két különböző klónjának keveréke; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3; p63 = protein-63

Lipidgazdag urothelsejtes carcinoma

Nagyjából félszáz publikált esetből ismerjük ennek a ritka altípusnak a klinikopatológiai jellemzőit [48]. Nevét a lipoblastokat utánzó, nagy méretű sejtekről kapta, amelyek sejtmagja excentrikus, citoplazmájuk vakuolizált (11. ábra). Általában konvencionális vagy más variánsokkal keveredik, és a lipidgazdag komponens a legtöbb ilyen esetben a daganat 10–50%-ában lehet jelen [5, 48]. Immunfenotípusát az urothelialis markerek pozitívítása jellemzi. Differenciáldiagnosztikailag a liposarcomától, a sarcomatoid carcinomától és a pecsétgyűrűsejtes carcinomától kell elkülöníteni [48]. A túlélés az irodalmi adatok alapján kifejezetten rossz, a gyors progresszió és a lokális terápiaerezisztencia miatt pT1-stádium esetén is a leginkább a korai cystectomiából profitálhatnak a betegek [49].

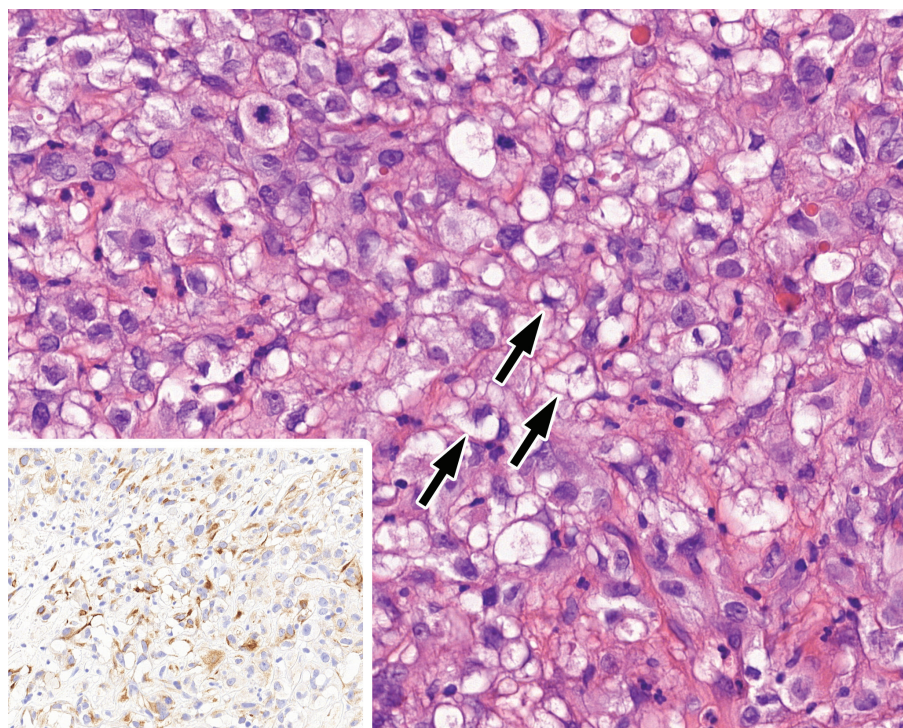
Világos sejtes (glikogéngazdag) urothelsejtes carcinoma

A többi altípussal ellentétben a publikált eseteket női predominancia jellemzi [50]. A jellegzetes világos sejtes megjelenést az intracelluláris glikogénakkumuláció hozza létre. A leggyakrabban tubulocysticus vagy papillaris növekedést látunk, de nem ritka a szolid és a fészkes megjelenés sem (12. ábra). Immunfenotípusa egyezik a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval, éppen ez se-

gít a differenciáldiagnosztikában leggyakrabban felmerülő entitásoknak: a vese világos sejtes carcinomájának és a húgyhólyag világos sejtes adenocarcinomájának az elkülönítésében [51]. Raritása miatt a prognózist nehéz meghatározni, de a közölt esetek többségében izominvazív betegséggel áll összefüggésben [5, 50].

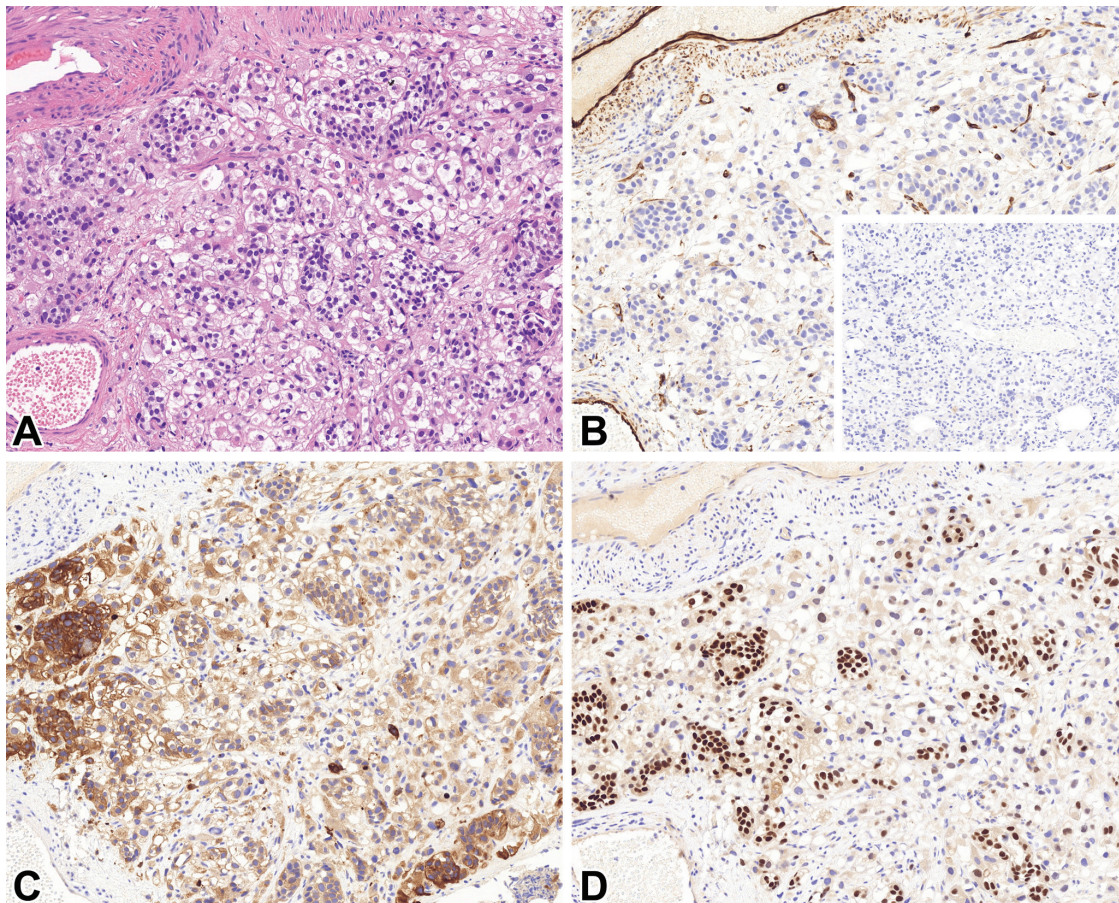
Óriássejtes urothelsejtes carcinoma

Nagyon ritka altípus, amely az esetek több mint 90%-ában konvencionális urothelsejtes carcinomával vagy *in situ* carcinomával keveredve fordul elő [52]. A tumort nagy mononukleáris, epitheloid jellegű sejtek alkotják, amelyek citoplazmája gyér, sejtmagjuk bizarr, hyperchrom és pleiomorph (13. ábra). Ezek mellett előfordulhatnak többmagvú óriássejtek, necrosis, típusos és atípusos mitózisok is. A növekedési mintázat lehet szolid vagy fészkes jellegű, illetve olykor magányos, invazív sejtek vagy kisebb sejtszövetek is feltűnnek. Immunfenotípusa a konvencionális urothelsejtes carcinomáéval mutat átfedést, az esetek nagy részében a CK7-, CK20- és uroplakin-III-koexpresszió kimutatható, míg a p63 az esetek harmadában pozitív. Fontos az elkülönítés az osteoclast típusú óriássejtekben gazdag, rosszul differenciált carcinomáktól, illetve a húgyhólyagba áttétet adó pleiomorph carcinomáktól. Az altípus megjelenése az előrehaladott stádiummal mutat összefüggést, és a prognózisa rossz [5, 52].



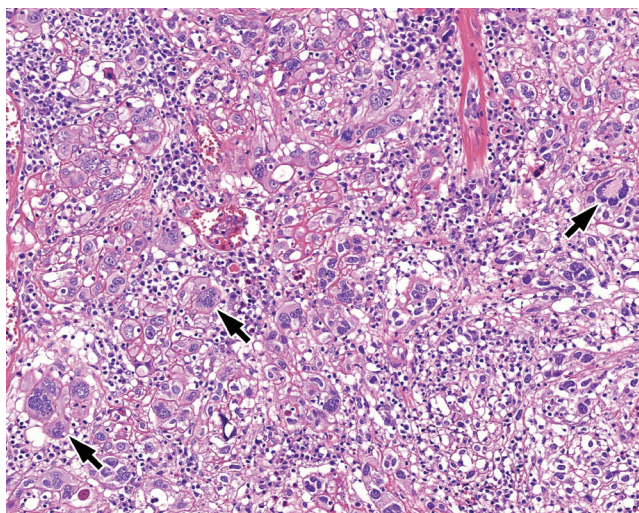
11. ábra Lipidgazdag urothelsejtes carcinoma. A tumort közepesen nagy daganatsejtek építik fel, amelyekben a citológiai atípiát kifejezett, továbbá a proliferációs aktivitás is szembetűnő. Helyenként a daganatsejtek citoplazmája vakuolizált (fekete nyilak), és ezek a tumorsejtek lipoblastokra emlékeztetnek (hematoxilín-eozin festés, 200×-os nagyítás). Differenciáldiagnosztikailag liposarcoma jön szóba, ám a daganatsejtek citokeratin-7-expressziója (inzert) kizárja ezt (CK7-immunfestés, 200×-os nagyítás)

CK = citokeratin



12. ábra Világos sejt urothelsejtes carcinoma. A) A hólyag falában optikailag üres, világos citoplazmájú tumorsejtekből álló carcinoma infiltrál (hematoxilin-eozin festés, 200×-os nagyítás). B) Differenciáldiagnosztikailag metanephricus adenoma, illetve világos sejt veserák áttete jön szóba. Az előbbit a WT1-negativitás (az endothelsejtek citoplazmatikus pozitivitása a reakció belső kontrollja), az utóbbit pedig a PAX8-expresszió (inzert) hiánya veti el (WT1- és PAX8-immunfestés, 200×-os nagyítás). C), D) A tumorban diffúz citokeratin-7- és fokális GATA3-expresszió detektálható (CK7- és GATA3-immunfestés, 200×-os nagyítás)

CK = citokeratin; GATA3 = GATA-kötő fehérje-3; PAX8 = 'paired box' protein-8; WT1 = Wilms-tumor-1



13. ábra Óriássejt urothelsejtes carcinoma. A rosszul differenciált tumort eosinophil citoplazmájú daganatsejtek építik fel, amelyek vastkos sejtmembránnal is rendelkeznek. Emellett gócosan többmagvú, tumoros óriássejtek vehetők ki (fekete nyilak), amelyek közül némelyik Langhans-típusú óriássejtre emlékeztet. A daganatsejtek között kifejezett fokú lobsejtes beszűrődés is megfigyelhető (hematoxilin-eozin festés, 200×-os nagyítás)

Rosszul differenciált urothelsejtes carcinoma

Nagyon ritka altípus, amelynél a klasszikus urothelsejtes carcinoma morfológiai jellemzői hiányoznak, ezért ebben az esetben az urothelsejtes immunhisztokémiai markerek, illetve az *in situ* carcinoma jelenléte és esetleg a konvencionális urothelsejtes carcinoma egy-egy részlete segíthet a diagnózis felállításában. A daganat kissejtes carcinoma, orsósejtves vagy differenciálatlan carcinoma megjelenésű lehet. Ehhez az altípushoz sorolható a csont óriássejtves tumorához hasonló osteoclastgazdag differenciálatlan carcinoma is, amely extrém ritásnak számít a húgyutakban [53]. Az utóbbi esetben a daganatban a reaktív, osteoclast jellegű óriássejtek és a malignus, mononukleáris sejtek jellegzetes bifázisos keveredése ismerhető fel. A mononukleáris sejtek CK-, GATA3- és p63-pozitívak. Ezzel szemben az óriássejtekben a makrofágejtvonalra jellemző fehérjék (például CD68, CD163 stb.) expressziója jellemző [39]. A csontban előforduló óriássejtves tumorral ellentétben az urogenitalis lokalizációjú osteoclastgazdag differenciálatlan carcinoma biológiai viselkedése igen agresszív; a publikált esetek előreha-

ladott stádiummal, korai vascularis terjedéssel, kiterjedt tumornekrózissal, valamint távoli áttétképzési hajlammal állnak összefüggésben [53].

Megbeszélés

Az urothelsejtes carcinoma variánsai jelentősen aluldiagnosztizált tumortípusok. A mindennapi diagnosztika során kisszámú patológiai leletben találkozunk velük, ami nemcsak ritkaságuknak köszönhető, hanem annak is, hogy sokáig nem volt tisztázott, milyen formában és mikor kell őket feltüntetni. Számos WHO-kiadás után tudjuk, hogy az altípusokat a legtöbb esetben a konvencionális urothelsejtes carcinoma egy-egy fókuszpontjában találjuk, ezért százalékos arányuk feltüntetése kiemelten fontos, ugyanis nagyon ritkák a domináló vagy a tiszta formában előforduló variánsok. A hatékonyabb felismerésnek köszönhetően a jövőben várhatóan emelkedni fog az incidenciájuk. Jelentőségüket az eltérő prognosztikai és prediktív jellemzők adják, amelyek az egységesnek gondolt urothelsejtes carcinoma alapvető terápiás modalitásait választhatják szét. A nem izominvazív hólyagdaganat kezelésében a TUR az arany standard terápiás ellátás, amelyet szükség esetén instillációs kezeléssel lehet kiegészíteni. BCG-rezisztencia vagy izominvazív daganat esetén sebészileg radikális cystectomya jöhet szóba (neoadjuváns kemoterápiát vagy immunterápiát követően), vagy szervmegtartó kezelésként kemoradioterápia [54]. Adjuváns kemoterápia a neoadjuváns kezelés elmaradása, illetve nagy kiújulási rizikót jelentő faktorok esetén alkalmazandó [55]. A lokálisan előrehaladott vagy áttétes urothelialis daganatok standard első vonalas kezelése a platinabázisú kemoterápia (ciszpaltin vagy ciszpaltinra alkalmatlan esetekben karboplatin), a hisztológiai variánstól függetlenül. A kemoterápia 4–6 ciklusa után stabil betegség vagy regresszió esetén a fenntartó immunterápia (avelumab) jelentősen javítja a betegek túlélését [56, 57]. A másodvonalban alkalmazott kemoterápia szerény klinikai haszonnal jár, az áttörést az ellenőrzőpont-gátló immunterápiák bevezetése hozta meg [58]. A jelenlegi terápiás döntést a hisztológiai variánsok tehát kevésbé befolyásolják. A kevert hisztológiával rendelkezőket általánosságban a konvencionális urothelsejtes carcinoma protokolljai szerint kezelik, míg a tiszta variánsmorfológiák nagyon ritkák, terápiás konszenzus ezekre nem létezik. Egyelőre még kevés, a variánsokat célzó prospektív vizsgálatot ismerünk, de az eddigi adatok alapján a laphám- és mirigyhám-differenciációt tartalmazó altípusok a neoadjuváns kemoterápiára, míg a lymphoepithelioma-szerű altípusok a neoadjuváns immunterápiára reagáltak jobban [59, 60]. Fontos továbbá felismerni, hogy habár a túlélésben nem mutatkozik meg, a variánsok előfordulása szinte minden esetben előrehaladottabb tumorstádiummal hozható összefüggésbe. Ezenkívül a békés sejtmorfológia megtévesztő lehet a fészkes, nagy fészkes, valamint a tubularis és microcysticus entitások esetén, ezért ezek felismerése és a korai

radikális terápiák mérlegelése a beteg számára túlélési előnnyel járhat. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a jövőben a húgyhólyag urothelsejtes carcinoma esetén a radikális cystectomiát a tumorstádium mellett a hisztológiai variáns is befolyásolhatja [61]. Végezetül érintőlegesen megemlítenénk az urothelsejtes carcinomák konszenzus alapján létrehozott molekuláris alcsoporti besorolását [62]. Ez az osztályozás a szövettani altípust nem veszi figyelembe, és a daganatokat azok genetikai eltérései alapján hat csoportba (luminalis papillaris, nem specifikus luminalis, instabil luminalis, stromagazdag, basalis/squamosus sejt carcinoma és neuroendocrin) sorolja [63]. Az eltérő kategóriákhoz más-más terápiás modalitások rendelhetők (például a nem specifikus luminalis daganatok az ellenőrzőpont-gátló immunterápiára kedvezően reagálnak). A konszenzus molekuláris alcsoportok megállapítás egyelőre csak összetett molekuláris módszerekkel lehetséges, amelyek költségigénye nem teszi lehetővé rutinszerű alkalmazásukat [63].

Anyagi támogatás: A munka elkészültét a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karának Hetényi Géza Kari Kutatási Alapja (5S 340 A202), illetve az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-2022-4-SZTE-305) tette lehetővé.

Szerzői munkamegosztás: P. B.: Az irodalmi adatok áttekintése, rendszerezése, a szöveg szerkesztése. S. F.: Az ábrák szerkesztése. S. A.: A szövettani fényképek elkészítése. S. D., J. A.: Patológiai vonatkozású irodalomkutatás. V. L.: Terápiás vonatkozású irodalomkutatás. K. L.: A dolgozat koncepciójának felépítése és a szöveg végső áttekintése. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Dezso Mihálynak* az ábrák formázásáért, valamint *dr. Vasas Bélának* és *dr. Krenács Lászlónak* a sarcomatoid urothelsejtes carcinoma mikroszkópos képeiért.

Irodalom

- [1] Kovács PT, Juhász D, Módos O, et al. Characteristics of bladder recurrence after radical nephroureterectomy in upper urinary tract cancer. [A húgyhólyag-recidíva jellemzői felső üregrendszeri daganatos betegekben radikális ureteronephrectomia után.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 881–888. [Hungarian]
- [2] Melicow MM. Tumors of the urinary bladder: a clinico-pathological analysis of over 2500 specimens and biopsies. *J Urol.* 1955; 74: 498–521.
- [3] Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors: international histological classification of tumors. World Health Organization, Geneva, 1973.
- [4] Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. (eds.) The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs – Part B: Prostate and urinary tract

- tumors. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2022.
- [5] Downes MR. Invasive urothelial carcinoma. Subtypes and divergent differentiation. In: Barber N, Ali A. (eds.) Urologic cancers. Chapter 1. [Internet]. Exon Publications, Brisbane, 2022.
- [6] Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; 47: 724–730.
- [7] Davis BH, Ludwig ME, Cole SR, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: report of three cases with ultrastructural analysis. *Ultrastruct Pathol.* 1983; 4: 197–204.
- [8] Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, et al. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 2005; 166: 1533–1539.
- [9] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018; 31: 1770–1786.
- [10] 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.
- [11] Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica* 2022; 115: 32–40.
- [12] Kim SP, Frank I, Cheville JC, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012; 188: 405–409.
- [13] Takahara T, Murase Y, Tsuzuki T. Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *Pathology* 2021; 53: 56–66.
- [14] Akgul M, MacLennan GT, Cheng L. The applicability and utility of immunohistochemical biomarkers in bladder pathology. *Hum Pathol.* 2020; 98: 32–55.
- [15] Hattori M, Nishimura Y, Toyonaga M, et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40: 798–803.
- [16] Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007; 70: 69–74.
- [17] Chen F, Lin X. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: an updated review. *J Clin Transl Pathol.* 2023; 3: 59–74.
- [18] Gandhi J, Chen JF, Al-Ahmadie H. Urothelial carcinoma: divergent differentiation and morphologic subtypes. *Surg Pathol Clin.* 2022; 15: 641–659.
- [19] Douglas J, Sharp A, Chau C, et al. Serum total hCG β level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Br J Cancer* 2014; 110: 1759–1766.
- [20] Kinoshita Y, Takasu K, Yuri T, et al. Cytological findings in urothelial carcinoma of the bladder with trophoblastic differentiation. *Cytopathology* 2013; 24: 405–408.
- [21] Zettl A, Konrad MA, Polzin S, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous features: genetic evidence of clonal evolution. *Hum Pathol.* 2002; 33: 1234–1237.
- [22] Przybycin CG, McKenney JK, Nguyen JK, et al. Urothelial carcinomas with trophoblastic differentiation, including choriocarcinoma: clinicopathologic series of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44: 1322–1330.
- [23] Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol.* 2006; 175: 881–885. Erratum: *J Urol.* 2006; 175: 1967.
- [24] Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santesteban FI, Mantilla-Morales A, et al. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract A clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2005; 9: 1–5.
- [25] Amin MB, Ro JY, El-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 1224–1232.
- [26] Johansson SL, Borghede G, Holmäng S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol.* 1999; 161: 1798–1802.
- [27] Kumar D, Adeniran AJ. Clinicopathological review of micropapillary urothelial carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2022; 24: 603–610.
- [28] Straccia P, Martini M, Sacco E, et al. Cytological features of micropapillary and plasmacytoid variants of urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48: 111–117.
- [29] Schneider SA, Sukov WR, Frank I, et al. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: *ERBB2 (HER2)* amplification identifies patients with poor outcome. *Mod Pathol.* 2014; 27: 758–764.
- [30] Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int.* 2012; 110: 804–811.
- [31] Burger M, Kamat AM, McConkey D. Does variant histology change management of non-muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol Oncol.* 2021; 4: 510–514.
- [32] Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, et al. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 1995; 26: 1207–1214.
- [33] Yang AW, Pooli A, Lele SM, et al. Lymphoepithelioma-like, a variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and systematic review for optimal treatment modality for disease-free survival. *BMC Urol.* 2017; 17: 34.
- [34] Guresci S, Simsek G, Kara C, et al. Cytology of lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Cytopathology* 2009; 20: 268–269.
- [35] Manocha U, Kardos J, Selitsky S, et al. RNA expression profiling of lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder reveals a basal-like molecular subtype. *Am J Pathol.* 2020; 190: 134–144.
- [36] Dhall D, Al-Ahmadie H, Olgac S. Nested variant of urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1725–1727.
- [37] Cardillo M, Reuter VE, Lin O. Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma: a study of seven cases. *Cancer* 2003; 99: 23–27.
- [38] Alderson M, Grivas P, Milowsky MI, et al. Histologic variants of urothelial carcinoma: morphology, molecular features and clinical implications. *Bladder Cancer* 2020; 6: 107–122.
- [39] Venyo AK. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2013; 2013: 654751.
- [40] Lopez Beltran A, Montironi R, Cheng L. Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. *Histopathology* 2014; 64: 872–879.
- [41] Raspollini MR, Sardi I, Giunti L, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of a case series. *Hum Pathol.* 2011; 42: 1149–1158.
- [42] Székely E, Sükösd F. Pathology of tumors of the urinary bladder, aspects and expectations of the histological report (TUR, cystectomy). [Húgyhólyagtumorok patológiája, szövettani diagnózisának szempontjai, lehetőségei és elvárásai (TUR, cisztectómia).] *Magy Onkol.* 2021; 65: 291–300. [Hungarian]
- [43] Straccia P, Martini M, Sacco E, et al. Cytological features of micropapillary and plasmacytoid variants of urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48: 111–117.
- [44] Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol.* 2008; 180: 1923–1927.
- [45] Venyo AK, Titi S. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma (carcinosarcoma, spindle cell carcinoma): a review of the literature. *ISRN Urol.* 2014; 2014: 794563.

- [46] Arita N, Ishida M, Yoshida K, et al. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma: cytological analysis of three cases. *Oncol Lett.* 2013; 5: 49–52.
- [47] Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007; 178: 2302–2306; discussion 2307.
- [48] Chaudhary K, Pareek T, Sharma A, et al. Lipid-rich variant of urothelial carcinoma: a lethal enigma. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: e240593.
- [49] Harshman LC, Preston MA, Bellmunt J, et al. Diagnosis of bladder carcinoma: a clinician's perspective. *Surg Pathol Clin.* 2015; 8: 677–685.
- [50] Chan EO, Chan VW, Poon JY, et al. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53: 815–824.
- [51] Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: a study involving 928 patients. *Pathol Oncol Res.* 2017; 23: 689–698.
- [52] Samaratunga H, Delahunt B, Egevad L, et al. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder: an extreme form of tumour de-differentiation. *Histopathology* 2016; 68: 533–540.
- [53] Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol.* 2006; 19: 161–171.
- [54] Fazekas F, Bíró K, Ágoston P, et al. The first experience in Hungary with split-course multimodal treatment in high risk bladder cancer. [Az osztott dóziszú trimodális kezelés első hazai alkalmazása nagy kockázatú húgyhólyagdaganat esetében.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 2017–2022. [Hungarian]
- [55] Gontero P, Compérat E, Dominguez Escrig JL, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). EAU guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. European Association of Urology, 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
- [56] Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. European Association of Urology, 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
- [57] Gécz L, Dienes T, Küronya Z, et al. Immunotherapy in advanced urothelial cancer. [Az immunterápia helye az előrehaladott uroteliális daganatok első-, másod és többedvonalbeli kezelésében. *Magy Onkol.* 2021; 65: 339–346. [Hungarian]
- [58] Révész J, Posfai B, Pajor L, et al. Correlation between fibroblast growth factor receptor mutation, programmed death ligand-1 expression and survival in urinary bladder cancer based on real-world data. *Pathol Oncol Res.* 2023; 29: 1611077.
- [59] Warrick JI. Clinical significance of histologic variants of bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15: 1268–1274.
- [60] Moschini M, Shariat SF, Lucianò R, et al. Pure but not mixed histologic variants are associated with poor survival at radical cystectomy in bladder cancer patients. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: e603–e607.
- [61] Oláh C, Reis H, Hoffmann MJ, et al. Predictive value of molecular subtypes and *APOBEC3G* for adjuvant chemotherapy in urothelial bladder cancer. *Cancer Med.* 2023; 12: 5222–5232.
- [62] Oláh C, Szarvas T. A panel-based method for the reproduction of distinct molecular subtype classifications of muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Methods Mol Biol.* 2023; 2684: 27–43.
- [63] Szarvas T, Oláh Cs, Riesz P, et al. Molecular subtype classification of urothelial bladder cancer and its clinical relevance. [A húgyhólyag uroteliális daganatainak molekuláris alcsoport-beosztása és annak klinikai vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1647–1654. [Hungarian]

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

„*lucundum nihil est nisi quod reficit varietas.*”
(Semmi sem esik jól, amit nem üdít fel a változatosság.)