

A vesesejtes karcinómák patológiai jellemzői és genetikai háttere

SÁNTA FANNI, PÓSFAI BOGLÁRKA, SEJBEN ANITA, KUTHI LEVENTE

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

A dolgozat elkészültéhez a következő pályázati források járultak hozzá:

SZTE SZÁOK Hetényi Géza Kari Kutatási Alap (5S 340 A202) és Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-22-4-SZTE-305)

Levelezési cím:

Dr. Kuthi Levente, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, 6725 Szeged, Állomás u. 2., e-mail: kuthi.levente@med.u-szeged.hu, tel.: +36-70-379-4456

Közlésre érkezett:

2023. március 17.

Elfogadva:

2023. március 20.

A vesesejtes karcinóma (RCC) a leggyakoribb rosszindulatú vesetumor, viszont ez nem önálló betegség, hanem több különböző daganattípus gyűjtőneve. A leggyakoribb és klinikailag a legfontosabb RCC-altípus a világossejtes karcinóma, amelyet optikailag üres citoplazmájú sejtek építenek fel, és a daganatra a VHL gén biallelikus vesztese jellemző, ami a pszeudohipoxiás állapothoz vezet, ezért fokozódik az angiogenezis és a sejtek proliferációja. Gyakori altípusok még a papilláris karcinóma és kromofób karcinóma. Előbbire a papilláris megjelenés és a *cMET* érintettsége, utóbbira az eozinofil tumorsejtek és számos kromoszóma elvesztése jellemző. A három altípus együtt a veserákok 90-95%-áért felelős. A fennmaradó esetekben ritka daganattípusok azonosíthatók, amelyek gyakran karakterisztikus immunhisztokémiai és genetikai eltérésekkel vagy sajátos klinikai megjelenéssel jellemezhetők. Az RCC altípusának pontos meghatározása egyelőre csak prognosztikai jelentőségű, és az egyes altípusokhoz speciális terápia még nem kapcsolódik. Viszont a jövőben megjelenhetnek szövettani típushoz társítható kezelések, ezért a napi leletezésnek az aktuális ajánlások szerint kell történnie. *Magy Onkol* 67:7-17, 2023

Kulcsszavak: veserák, RCC, vesesejtes karcinóma

*Renal cell carcinoma (RCC) is the most common malignant kidney tumor. It is not a single entity but an umbrella term for several distinct tumor types. The most prevalent and clinically significant subtype of RCC is clear cell carcinoma, which consists of cells with empty cytoplasm. These tumor cells harbor biallelic loss of the VHL gene, resulting in a pseudohypoxic state that promotes angiogenesis and cellular proliferation. Papillary RCC and chromophobe carcinoma are also common subtypes, with the former displaying a papillary appearance and *cMET* mutation. The latter is characterized by eosinophilic tumor cells and multiple chromosomal losses. These subtypes are responsible for 90-95% of all kidney cancers in adults. Additionally, rare tumor subtypes with unique immunohistochemical features, genetic abnormalities, or a specific clinical course may be identified. Currently, the RCC subtype only holds prognostic significance, and no treatment is associated with any subtype. However, therapies associated with histological subtypes may emerge in the future, and thus, the diagnosis of RCCs should be made following current recommendations.*

Sánta F, Pósfai B, Sejben A, Kuthi L. Pathological characteristics and genetic background of renal cell carcinoma. *Magy Onkol* 67:7-17, 2023

Keywords: kidney cancer, RCC, renal cell carcinoma

BEVEZETÉS

A vesesejtes karcinóma (renal cell carcinoma, RCC) a vese leggyakoribb rosszindulatú daganata (1). A betegség a férfiakat legalább kétszer jobban sújtja, mint a nőket, és a daganat általában 60 év körül alakul ki (2). Ennél fiatalabb korban történő megjelenése esetén gondolni kell szindrómához való társulás lehetőségére (3). Az RCC incidenciája világszerte emelkedik. A Cseh Köztársaság, a balti államok és Magyarország is a magas prevalenciájú országok közé tartozik (1). Az, hogy miért nő az RCC gyakorisága, pontosan még nem tisztázott. Egyesek kiemelik a dohányzás, az elhízás és a mozgásszegény életmód szerepét (4). Az idült vesekárosodás és a végtáriumú vesebetegség a veserákok jól ismert rizikótényezői, és az ilyen betegekben az RCC előfordulása 3–7%, ezzel szemben a normális vesefunkcióval rendelkező egyéneknél az RCC kialakulási esélye 1% alatt van (5). Az RCC a vesecsatornák hámszejteiből indul ki (1). A daganat szövettani osztályozása egyre pontosabbá vált az eltelt 25 évben. A Kovács Gyula és munkatársai által megalkotott Heidelberg-klasszifikáció tekinthető a veserákok első, modern genetikai alapokon nyugvó besorolásának (6). E rendszer alapján alkotta meg az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a 2004-es klasszifikációt, amely már tíz entitást állapított meg (7). A következő lépésre közel tíz évet kellett várni. Ez idő alatt a szerzők több lehetséges tumortípust figyeltek meg és publikáltak. Ugyanakkor ezek között voltak egymással átfedő entitások, ill. olyanok, amelyek egy adott daganattípus morfológiai spektrumán helyezkednek el. Az új ismeretek rendszerzése végett 2013-ban Vancouverben került sor az International Society of Urological Pathology (ISUP) által szervezett konszenzuskonferenciára, és az itt elfogadottak alapján készült a 2016-os WHO-klasszifikáció, amely már 14 RCC-altípust különített el (8, 9). Nagy előrelépés volt egy új grádusrendszer kialakítása is, amely felváltotta a korábban sokat kritizált Fuhrman-féle szisztémát (10, 11). Ekkoriban a molekuláris patológiai módszerek robbanásszerűen fejlődni kezdtek és egyre szélesebb körben váltak elérhetővé. A veserákok szisztematikus, molekuláris genetikai vizsgálatai pedig további új altípusokat eredményeztek, így a WHO 2022-ben új klasszifikációt publikált (1. táblázat) (12). Ebben az összefoglalóban áttekintjük az RCC altípusait, bemutatjuk ezek makroszkópos és mikroszkópos jellemzőit, továbbá ismertetjük az egyes tumorok genetikai hátterét is. Terjedelmi okok miatt a gyakoribb és az általunk fontosnak tartott tumorokat emeljük ki. A dolgozat végén érintjük a Wilms-tumort is, amely gyermekkorban a leggyakoribb, de megjelenhet felnőttkorban is.

GYAKORI VESERÁKALTÍPUSOK**Világossejtes karcinóma**

A világossejtes veserák (ccRCC) a leggyakoribb RCC-altípus (1). Előfordulási gyakorisága az irodalmi adatok szerint 60–70%, viszont a hazai adatok ennél magasabb incidenciát mutatnak (70–80%) (13). A sporadikus esetek 50–60 év között

alakulnak ki, a fiatalkori ccRCC-k pedig társulhatnak von Hippel–Lindau-szindrómához (3, 12). A ccRCC a proximális vesetubulusokból indul ki. Genetikailag ezeknek a tumoroknak a von Hippel–Lindau-gén (*VHL*) biállélikus inaktivációja a jellemzője. Ez a folyamat általában pontmutáció és promóterrégiót érintő hipermetiláció vagy deléciónak eredménye (14). A *VHL* fehérje funkcióvesztése miatt a hipoxiaindukált faktor alfa (HIF-alfa) a sejtmagba helyeződik, ahol a HIF-bétához kapcsolódik. Az így létrejött heterodimer fehérje transzkripciósfaktorként hatva aktiválja a hipoxiához kapcsolt géneket (pl. *VEGF*, *PDGF*, *CA9*, *GLUT1* stb.), amelyek hatására a sejtek proliferálni kezdenek, angiogenezist indítanak el, elkerülik az apoptózist és inaktiválják az ide érkező citotoxikus T-sejteket is (15). Makroszkóposan a ccRCC kénsárga, 50–60 mm-es tumorként jelenik meg a vese állományában. Szövetileg a daganatot optikailag üres, növényi sejtekre emlékeztető sejtek építik fel (12). A sejtmagok mérete változó, és a sejtmagvacska nagysága határozza meg a daganat grádusát (2. táblázat) (10). A ccRCC gyér strómával rendelkezik, és ebben gazdag kapillárisálózat fedezhető fel, ami a fokozott angiogenezis következménye (15). Immunhisztokémiaiilag a daganatra a szénsav-anhidráz-9 (CA9), vimentin, CD10 és

1. TÁBLÁZAT. A vesedaganatok aktuális (2022-es) WHO-beosztása**Világossejtes tumorok**

Világossejtes karcinóma
Multilokuláris cisztikus veseneoplázia alacsony malignitáspotenciállal

Papilláris tumorok

Papilláris adenóma
Papilláris karcinóma

Onkocitás és kromofób tumorok

Onkocitóma
Kromofób karcinóma
Egyéb onkocitás tumorok

Gyűjtőcsatorna-eredetű tumorok

Gyűjtőcsatorna-karcinóma

Egyéb tumorok

Világossejtes papilláris tumor
Mucinózus, tubuláris és orsósejtes karcinóma
Tubulocisztikus karcinóma
Szerzett cisztás betegséghez társult karcinóma
Eozinofil, szolid és cisztikus karcinóma
Nem osztályozható vesesejtes karcinóma

Molekulárisan definiált tumorok

TFE3-transzlokált karcinóma
TFEB-érintett karcinóma
Fumarát-hidratáz-deficiens karcinóma
Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens karcinóma
ELOC-mutált karcinóma
ALK-transzlokált karcinóma
SMARCB1 (*INI1*) deficiens medulláris karcinóma

TFE3: transzkripciósfaktor *E3*, *TFEB*: transzkripciósfaktor *EB*, *ELOC*: *elongin C*, *ALK*: *anaplasztikus limfóma kináz*, *SMARCB1*: *SWI/SNF-társult, mátrixasszociált, aktinfüggő kromatinszabályozó B1*, *INI1*: *integráz interaktor 1*

2. TÁBLÁZAT. A WHO/ISUP grádusrendszer

Összevont grade	WHO/ISUP grade	Morfológiai jellemző
Low-grade	I.	A sejtmagvacska 40x-es nagyításon sem látszik
	II.	A sejtmagvacska 40x-es nagyításon kivehető
High-grade	III.	A sejtmagvacska 10x-es nagyításon kivehető
	IV.	Rabdooid átalakulás, szarkomatoid transzformáció, kifejezett pleomorfizmus, tumoros óriássejtek

a széles spektrumú citokeratin (CK) pozitivitása jellemző (13). A betegek túlélését a stádium és a WHO/ISUP grádus határozza meg. Negatív prognosztikai tényező a nekrozis, rabdooid átalakulás vagy a szarkomatoid transzformáció jelenléte (16). Az esetek durván harmada áttétes stádiumban kerül felfedezésre, ill. áttétek az utánkövetés során 30%-ban jelennek meg (13). Szisztémás kezelésre sporadikus esetekben áttétes stádiumban kerül sor, amely állhat tirozinkináz-inhibitor (TKI) kezelésből, immunterápiából, ill. ezek kombinációjából (17). Öröklött világossejtes veserák esetén adjuváns kezelésként 2021 augusztusa óta elérhető a belzutifán, amely egy HIF2-inhibitor (18). A ccRCC-k egy részében *cMET*-amplifikáció van jelen, ami fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) vagy újgenerációs szekvenálással meghatározható (19). A tumor morfológiai jellemzőit az 1. kiegészítő ábra szemlélteti.

Papilláris RCC

A papilláris veserák (pRCC) a második leggyakoribb RCC-szubtípus (12). Előfordulása a nemzetközi adatok szerint 10–15%, viszont hazánkban ennél alacsonyabb incidenciát figyelhető meg (5–10%) (13). Ennek valószínűleg populációgenetikai okai vannak. Ismert, hogy a pRCC gyakoribb az afrikaiakban, ill. azok leszármazottaiban, viszont ritkább a kaukázusi rasszban (20). A daganat szintén az 5. vagy 6. évtizedben fejlődik ki, és gyakoribb a férfiaknál. Makroszkóposan jól körülírt, tömlőszerű daganat formájában jelenik meg, amely időnként a 100 mm nagyságot is meghaladhatja. A pRCC szintén a proximális csatornákból ered, és mikroszkóposan papilláris növekedés azonosítható, viszont időnként előfordul szolid növekedés is (21). A papillák felszínén bazofil vagy eozinofil citoplazmájú tumorsejtek észlelhetők, míg a papillák tengelyében habos plazmájú makrofágok vannak jelen. A daganatot vaszkos átlak határolja, és a daganatsejtek között kioldódott koleszterinkristályok, hemosziderin pigment, valamint pszammómatestek is látszanak (22). A korábbi klasszifikációk a citológiai megjelenés szerint 1-es, ill. 2-es típust állapítottak meg, viszont ezt a megkülönböztetést az aktuális WHO-beosztás megszüntette (11, 12). Immunmorfológiailag a daganatsejtek CK7-, alfa-metacil-koenzimA-racemáz- (AMACR)

és CD10-pozitívak (7, 12). Genetikailag a pRCC-re a 7-es és a 17-es kromoszómák triszómiája és az Y kromoszóma vesztése mellett a *cMET* protoonkogén aktiváló mutációja jellemző (22). Utóbbi elvi lehetőségként terápiás célpontként is szolgálhat. Alapvetően kedvező kórjóslatú tumorról van szó, és a pRCC jobb prognózisú, mint a hasonló grádusú és stádiumú világossejtes veserák (13). A daganat morfológiai jellegzetességeit a 2. kiegészítő ábra mutatja be.

Kromofób karcinóma

5–7% előfordulási arányával a kromofób karcinóma (chRCC) a harmadik leggyakoribb veserákaltípus (1). Ez a daganat a vese disztális csatornáiból származik. A chRCC férfiakban és nőkben közel hasonló arányban fordul elő (12). Az esetek döntően sporadikusan alakulnak ki, viszont multiplex chRCC-k esetén Birt–Hogg–Dubé-betegség jöhet szóba, amit a follikulin gén csírarsejtes mutációja idéz elő (3). A chRCC maghagóni- vagy világosbarna, jól körülírt tumorként észlelhető a vesében, és a daganatokat átlagosan 80 mm átmérővel diagnosztizálják (23). Szövetileg kétféle sejtpopuláció ismerhető fel. Klasszikus esetben a tumorban dominálnak a viszonylag nagy méretű, optikailag üres citoplazmával és prominens sejtmembránnal rendelkező sejtek, és alacsonyabb számban eozinofil citoplazmájú, kisebb sejtek is megfigyelhetők. A sejtmagok kicsik és hiperkrómak, továbbá a sejtmagvacska nem feltűnő (12, 13, 23). Az eozinofil citoplazmájú sejtekben a sejtmagok körül a citoplazma feltisztul, amit „halo”-képződésnek hívunk. A daganatsejtek között viszonylag vaszkos falú érátmetzetek azonosíthatók, és a növekedési mintázat szolid, időként pedig mikrocisztikus. Az eozinofilsejtes vesetumorkokban a CK7 és a CD117 alap immunfestések, amiket még tipikus megjelenés esetén is célszerű elvégezni. Az említett reakciók a chRCC-ben diffúzan pozitívak (23, 24). A tumorsejtekben általában negatív a CD10, a vimentin és a CK20. Genetikailag ezekre a tumorokra az egész kromoszómákat érintő deléciók a jellemzők (-1, -2, -6, -10, -13, -17, -21 és -Y kromoszómák) (23). Egyéb konzisztens genetikai eltérés a sporadikus chRCC-kben nem ismert. Időnként a daganatban az eozinofil citoplazmájú sejtek dominálnak, és ezt nevezzük a chRCC eozinofilsejtes variánsának (24). Ezekre a daganatokra a fentebb említett immunmorfológiai és genetikai eltérések hasonlóképpen jellemzők (23, 24). Viszont ezt az altípust időnként nehézkes elkülöníteni az onkocitómától (RO). A differenciálás elengedhetetlen, hiszen az RO jóindulatú daganat és onkológiai teendőket nem igényel. A leletezés során a fénymikroszkópos jegyeken kívül támaszkodhatunk még a két entitás eltérő immunfenotípusára is, ugyanis RO esetén a CK7-festés csupán fokálisan (egy-egy sejtben) pozitív (12, 13). Ultrastrukturálisan a chRCC-ben nagyszámú, vastartalmú mikrovezikulum azonosítható a citoplazmában (25, 26). Manapság elektronmikroszkópos vizsgálatra tumordiagnosztikában extrém ritkán kerül sor, viszont ezek a vezikulumok Hale-féle festéssel azonosíthatók, és a tumorsejtekben kék szemcsézettéssé észlelhető. A Hale-festés RO-ban negatív, így

ez az észlelet a differenciáldiagnosztikában felhasználható. A chRCC indolens lefolyású tumor, a 10 éves várható túlélés 90% fölött van. Ebben a tumortípusban a WHO/ISUP grádus a kórlefolysást nem jelzi előre [13]. Rossz prognosztikai tényezők a szarkomatoid átalakulás, a kiterjedt tumorsejtnekrózis és a vaszkuláris terjedés [12]. A daganat makroszkópos és mikroszkópos megjelenését a 3. kiegészítő ábra tartalmazza.

RITKA VESERÁKALTÍPUSOK

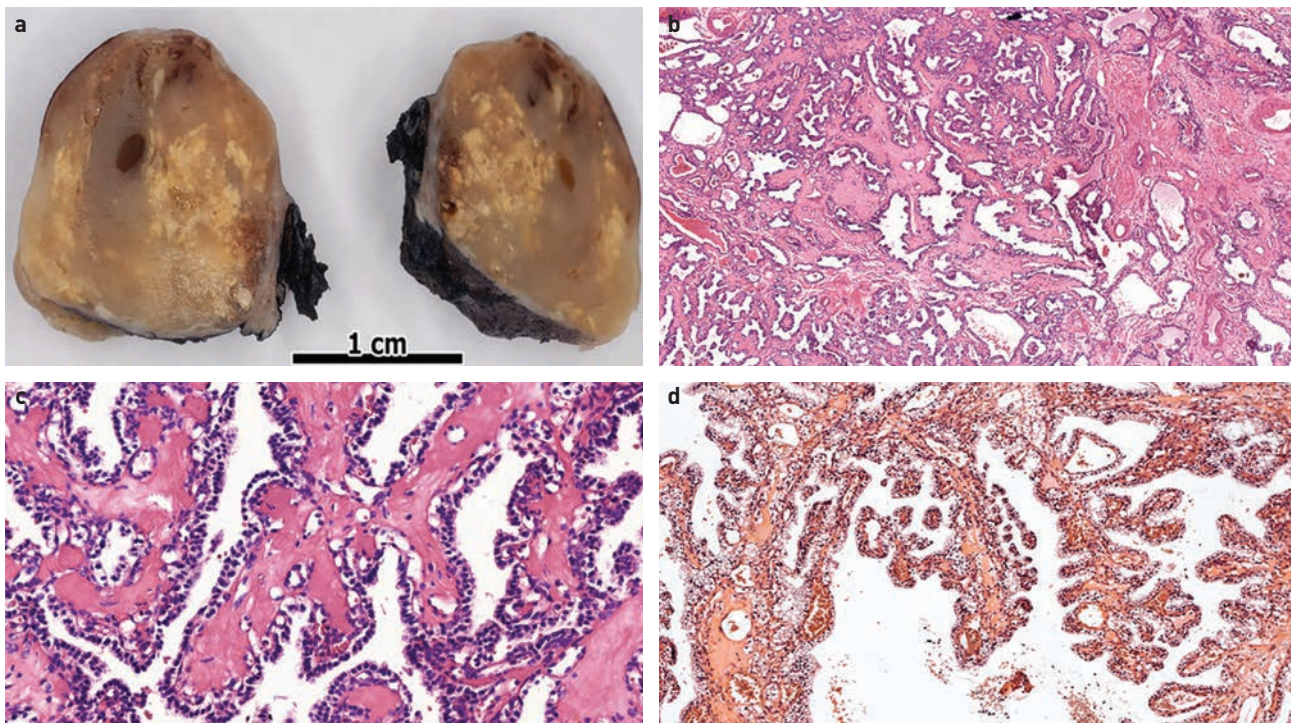
Világossejtes papilláris tumor

A világossejtes papilláris tumor (CCPT) ritka, kitűnő kórjóslatú vesetumor-féleség. Korábban a betegséget karcinómának titulálták, viszont az indolens klinikai viselkedés miatt ezt elhagyták [27]. A CCPT a vesetumorkok kb. 3%-áért felelős, és lényegében bármilyen életkorban előfordulhat (8–88 év). A CCPT gyakran alakul ki végstádiumú vesebetegségben [5]. Makroszkóposan cisztikus, sárgás idegenszövet formájában jelenik meg. Mikroszkóposan világos citoplazmájú tumorsejtek látszanak, a sejtmagok kicsik és a sejtmagvacska még 40×-es nagyításon sem ismerhető fel [28]. A növekedési mintázat változatos. Nevével ellentétben nem a papilláris morfológia a domináns, hanem általában változó tágasságú, szabálytalan alakú („cáposolyra” emlékeztető) tubulusok ismerhetők fel. Előfordulhatnak szolid területek, ill. ciszták is. További szembeutó, de nem specifikus eltérés még a sejt-

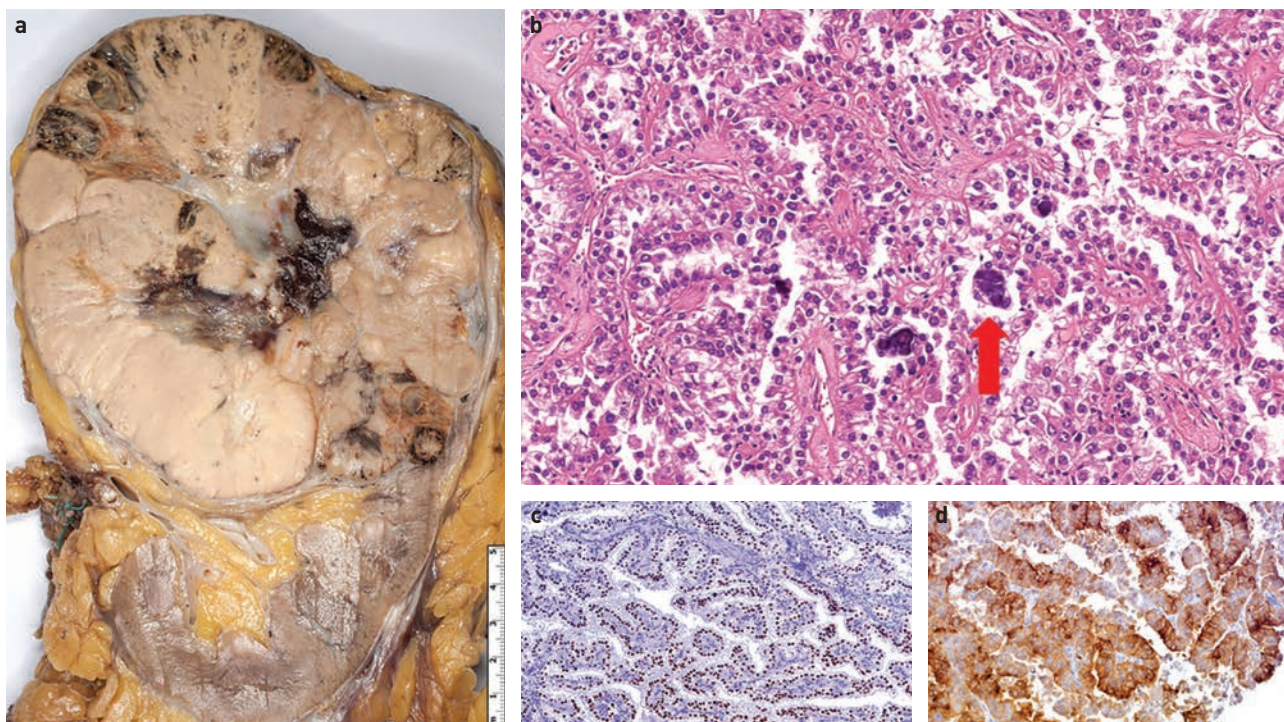
magok apikális irányú elmozdulása (zongorabillentyű-szerű vagy szekréción endometriumra emlékeztető megjelenés) is. A daganat vaszkos, simaizomgazdag tokkal és strómával rendelkezik. Immunhisztokémiailag a legfontosabb észlelet a diffúz és erőteljes CK7-expresszió, amihez CA9-pozitivitás is társul [29]. Főképp a papilláris területeken utóbbi a tumorsejtek apikális felszínén nem jelenik meg („cup-shaped” pozitivitás). A CD10-festés a CCPT-ben negatív, vagy legfeljebb igen fokálisan lehet csak pozitív. A CCPT nem rendelkezik specifikus genetikai alterációval, viszont nem azonosítható *VHL*-eltérés, továbbá a papilláris karcinómára jellegzetes kromoszomális elváltozások sem mutathatók ki [12, 29]. Kedvező kimenetelű tumorról van szó, a várható túlélés lényegében 100%-os. Az irodalomban eddig két esetben vetették fel daganat okozta halálozás lehetőségét CCPT-ben [12]. A daganat makroszkópos, ill. mikroszkópos jellemzőit az 1. ábra szemlélteti.

Mucinózus, tubuláris és orsósejtes karcinóma

A mucinózus, tubuláris és orsósejtes karcinóma (MTSCC) egy low-grade RCC-altípus, amit változó átmérőjű tubulusok, orsó alakú sejtek és mixoid stróma építenek fel [30]. A daganat négyezer gyakoribb nőkben, és a veserákok kevesebb mint 1%-áért felelős. Alapvetően egy indolens lefolyású tumorféleségről van szó, amely fénymikroszkóposan és immunmor-



1. ÁBRA. Világossejtes papilláris tumor morfológiai jellemzői. a) Makroszkóposan a daganat heterogén megjelenésű. b) Átnézeti képen a tubuláris növekedési mintázat dominál. A tubulusok között simaizomban gazdag stróma van jelen. Hematoxilin-eozin festés, 5× nagyítás. c) A daganatsejtek világos citoplazmával rendelkeznek és a magok a sejtek apikális felszínéhez közel helyezkednek el. Hematoxilin-eozin festés, 20× nagyítás. d) Helyenként papilláris növekedés is megfigyelhető. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás



2. ÁBRA. *TFE3*-transzlokált karcinóma morfológiai jellemzői. a) A vese metszlapján nagy méretű, tarka tumor figyelhető meg. b) A daganatban papilláris architektúra van jelen, ill. a papillák között pszammómatestek látszanak (piros nyíl). Hematoxilin-eozin festés, 20× nagyítás. c), d) A daganatsejtekben *TFE3*- és katepszin K-pozitivitás figyelhető meg. *TFE3*- és katepszin K-immunfestés, 20× nagyítás

fológiailag részben átfed a papilláris karcinómával, viszont az MTSCC-ben nincsen jelen 7-es és 17-es triszómia, ill. Y-kromoszóma-vesztés [12]. A tumor morfológiai jellemzőit a 4. kiegészítő ábrán foglaltuk össze.

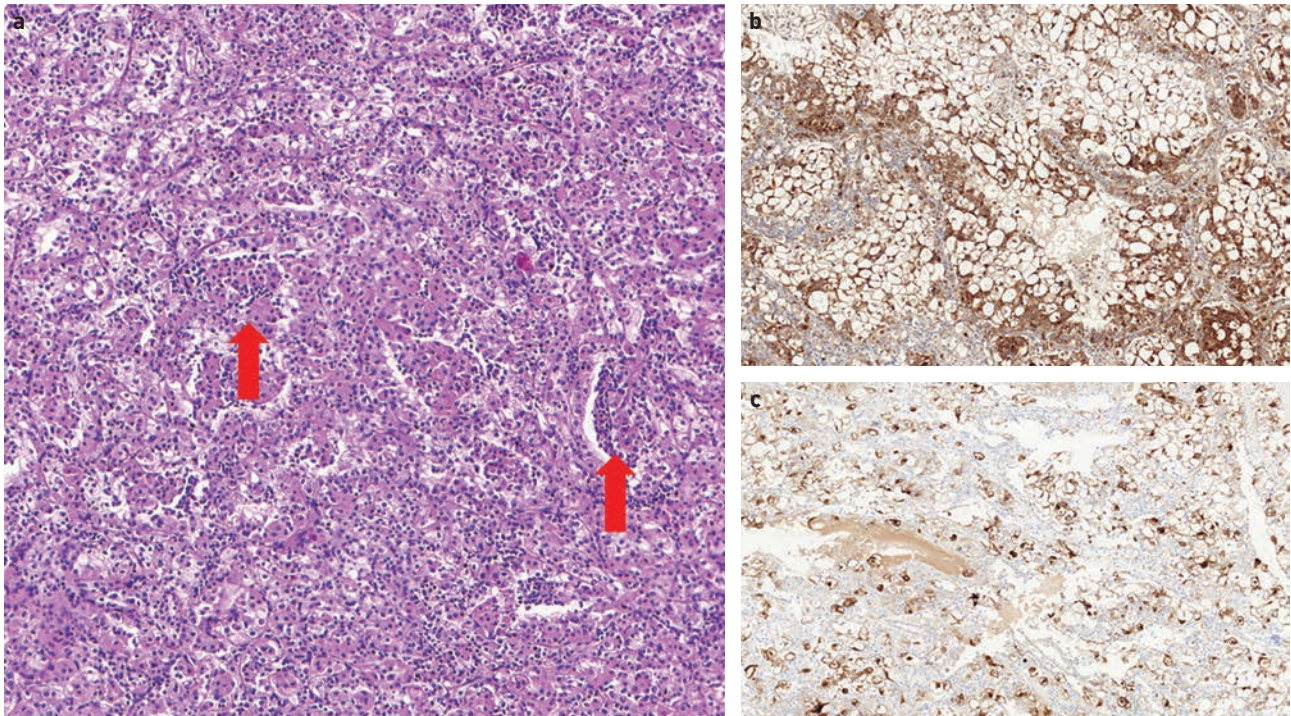
***TFE3*-transzlokált karcinóma**

Ebben az RCC-altípusban a *TFE3* gén transzlokációja azonosítható [12]. A tumor kialakulásában több partnert azonosítottak (*ASPL*, *PRCC*, *NONO* stb.), és ezek befolyásolják a daganatok morfológiáját is [31]. A gyermekkori RCC-k 40%-át hozza létre *TFE3* RCC, viszont felnőttkorban ez az arány csak 1,6–4% [12]. A megelőző kemoterápia emeli a *TFE3* RCC kockázatát. A *TFE3* fehérje túlzott kifejeződése miatt ezekben a daganatokban MelanA-, HMB45- és katepszin K-expresszió detektálható [32]. Előbbiek más RCC-altípusra nem jellemzők, utóbbi pedig néhány ritka, eozinofilsejtes vesetumorban fordulhat még elő. A növekedési mintázat döntően papilláris, és a tumorokat világos vagy eozinofil citoplazmájú sejtek alkotják. Gyakorik a pszammómatestek, és a WHO/ISUP grádus általában alacsony [33]. Differenciáldiagnosztikailag elsősorban más papilláris növekedésű RCC-k jönnek szóba, úgymint pRCC vagy világossejtes papilláris tumor. Időnként teljesen szolid megjelenés alakul ki, ekkor a daganatot ccRCC-től, onkocitómától vagy epitelioid angiomiolipómától kell differenciálni. Utóbbi különösen nehéz lehet, mert a *TFE3* RCC-k alig expresszálnak epiteliális markereket. A diagnózis a *TFE3*

gén transzlokációjának kimutatásán nyugszik. Ez történhet FISH, real-time PCR (RT-PCR) vagy újgenerációs szekvenálás használatával [34]. A FISH előnye a viszonylagos egyszerűség és gyorsaság, azonban a kromoszomális inverziók nehezen mutathatók ki vele. Az RT-PCR szintén viszonylag egyszerűen és gyorsan kivitelezhető eljárás, viszont itt a fúzió csak a partnert azonosításában állapítható meg. Az újgenerációs szekvenálás nagy érzékenységű technikai, ami új fúziós partnereket is képes meghatározni, hátránya a speciális jártasság szükségessége és a vizsgálat magas költsége. A szerzők tapasztalata szerint a jól megválasztott immunhisztokémiai panellel és a *TFE3*-FISH-vizsgálattal az esetek többsége kórismézhető. Bizonytalan esetekben újgenerációs szekvenálás szükséges nagyszámú gént tartalmazó panelek használatával (pl. TSO 500). A *TFE3* RCC-eket jellemzően lokálisan előrehaladott stádiumban fedezik fel, és gyakoriak a regionális nyirokcsomóáttétek is. A gyermekkori tumorok kedvező, ezzel szemben a felnőttkori esetek rossz prognózissal társulnak [13, 32]. A daganat jellemzőit a 2. ábra szemlélteti.

***TFEB*-érintett karcinóma**

A *TFEB*-érintett karcinóma két mechanizmussal alakul ki [12]. A daganat lehet kromoszomális transzlokáció következménye, és ekkor a *MALAT* a partnert [33]. Ritkábban a 6p21 lókuszt amplifikációja eredményezi a tumor kialakulását. Nagyon ritka daganatról van szó. A *TFEB*-transzlokált RCC gyer-



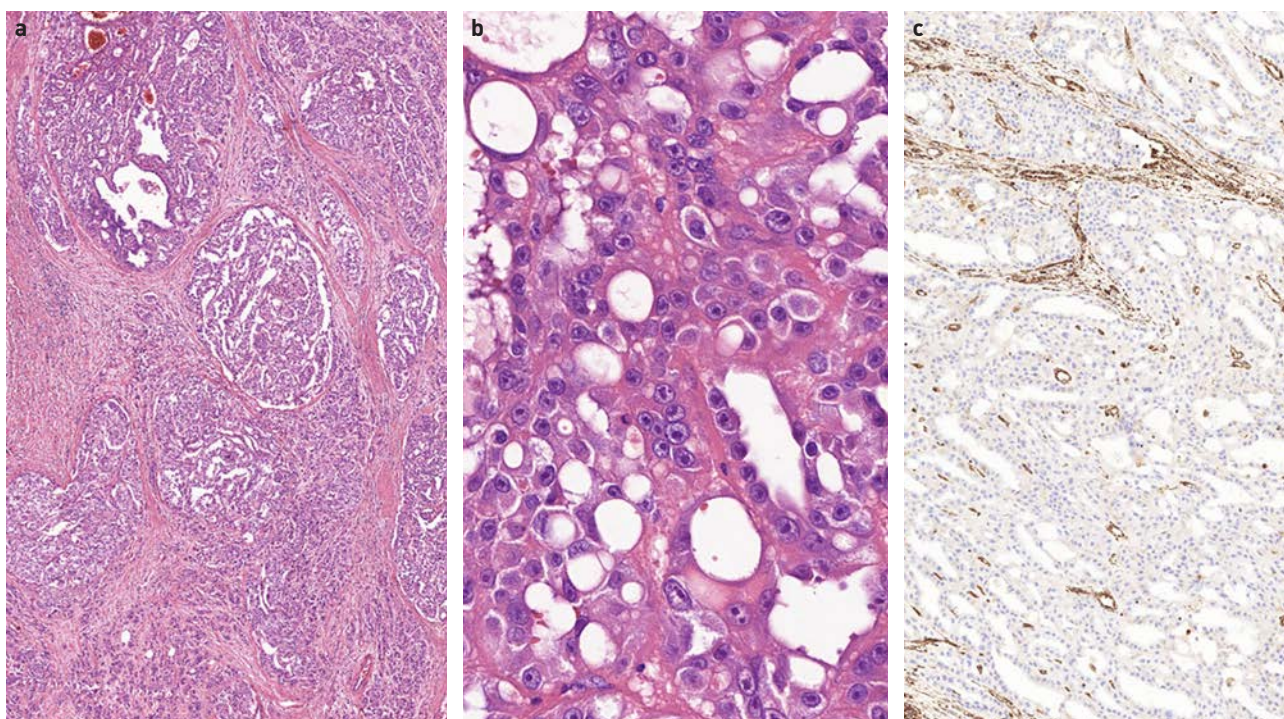
3. ÁBRA. *TFEB*-transzlokált karcinóma morfológiai jellemzői. a) A tumort dominálónan eozinofil citoplazmájú sejtek alkotják, de ezek mellett kisebb sejtek is jelen vannak. Utóbbiak szolid klaszterekbe rendeződnek (piros nyilak). Hematoxin-eozin festés, 10x nagyítás. b), c) A daganatban katepszin K- és HMB45-expresszió detektálható. Katepszin K- és HMB45-immunfestés, 10x nagyítás

mek- vagy fiatal felnőttkorban (átlagéletkor 31 év) jön létre. A daganatot nagy, epitelioid karakterű sejtek alkotják, és ezek mellett kisebb sejtek is megfigyelhetők, amelyek klaszterekbe rendeződnek, melyek körül bazálismembrán-szerű anyag mutatható ki. Időnként a morfológia átfed a TFE3 RCC-ével [35]. A *TFEB*-amplifikált RCC ezzel szemben idős korban (átlagéletkor 65 év) fejlődik ki, és nincs jellegzetes fénymikroszkópos megjelenése. A daganatot eozinofil citoplazmájú, high-grade sejtek építik fel, és a növekedési mintázat gyakran szolid vagy papilláris [36]. A *TFEB* fehérje expressziója miatt erre a tumorra is a MelanA, HMB45 és katepszin K kifejeződése jellemző. A *TFEB* fehérje immunhisztokémiailag kimutatható, viszont a reakció rögzítésérzékeny [37]. A *TFEB* gén érintettsége FISH reakcióval jól vizsgálható, mert a partnergén másik kromoszómán helyezkedik el. Amennyiben elérhető újgenerációs szekvenálás, ebben az esetben is használható a diagnózishoz [35]. A *TFEB*-transzlokált RCC-k indolens daganatok, és prognózisuk kedvezőbb, mint a hasonló stádiumban levő TFE3 RCC-k körlefolysa. A *TFEB*-amplifikált RCC agresszív tumor és a kimenetel kedvezőtlen [35]. A tumor morfológiai sajátosságait a 3. ábra mutatja be.

Fumarát-hidratáz-deficiens karcinóma

A fumarát-hidratáz-deficiens karcinómát (FH RCC) az *FH* gén biállélikus inaktivációja okozza [12]. A fumarát-hidratáz (fumaráz) enzim hiánya miatt a sejtek anyagcsereje anaerob

irányba tolódik el és aktiválódnak a hipoxiához kapcsolt gének is [38]. Az esetek jelentős részében a mutáció már a csírasejtekben jelen van és ez az örökletes leiomiomatózis és vesesejtes karcinóma szindróma kialakulásához vezet [3]. A betegek átlagéletkora 44 év. Makroszkóposan nagy, szürkés-fehér, infiltratív daganat látható a vesében. Szövetileg gyakori a papilláris megjelenés, de sokkal jellemzőbb az ún. komplex növekedési mintázat (papilláris, szolid, tubuláris és kribriiform növekedés egyidejű jelenléte) [38]. A tumorsejtek citoplazmája általában eozinofil, de világos sejtek is jelen lehetnek. További karakterisztikus eltérés a nagy, vezikulált sejtmagok jelenléte, amelyekben prominens, „CMV-inklúzióra” emlékeztető sejtmagvacska van jelen [39]. Immunhisztokémiailag a fumarát-hidratáz fehérje hiánya karakterisztikus, viszont ez nem teljesen szenzitív, mert missense mutációk esetén a fehérje ugyan funkcióképtelen, de immunfestéssel kimutatható. Megbízhatóbb marker a 2SC-festés, ami a fehérjéken megjelenő, kóros szukcino-cisztein csoportokat detektálja [40]. Ezek mellett a CK7-festés általában negatív, az AMACR- és CA9-reakciók pedig változatos megjelenésűek. FH RCC gyanújakor a molekuláris vizsgálat megkerülhetetlen. Mivel „hot-spot” mutációk nem ismertek, újgenerációs szekvenálásra van szükség. Ha patogén mutáció igazolódik, akkor a beteget klinikai genetikushoz kell irányítani és a szindróma lehetőségét ki kell zárni [3]. Az FH RCC agresszív daganat. A tumor jellemzőit a 4. ábrán tüntettük fel.



4. ÁBRA. Fumarát-hidratáz-deficiens karcinóma morfológiai jellemzői. a) A tumorban eozinofil citoplazmájú sejtek figyelhetők meg, amelyek komplex növekedési mintázatot alakítanak ki. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. b) A tumorsejtekben igen prominens sejtmagvacska észlelhető. Hematoxilin-eozin festés, 40× nagyítás. c) A fumarát-hidratáz-reakció negatív, amelyet az FH gén inaktivációja eredményezett. A környező erek és kötőszövet szolgálnak pozitív belső kontrollként. Fumarát-hidratáz-immunfestés, 20× nagyítás

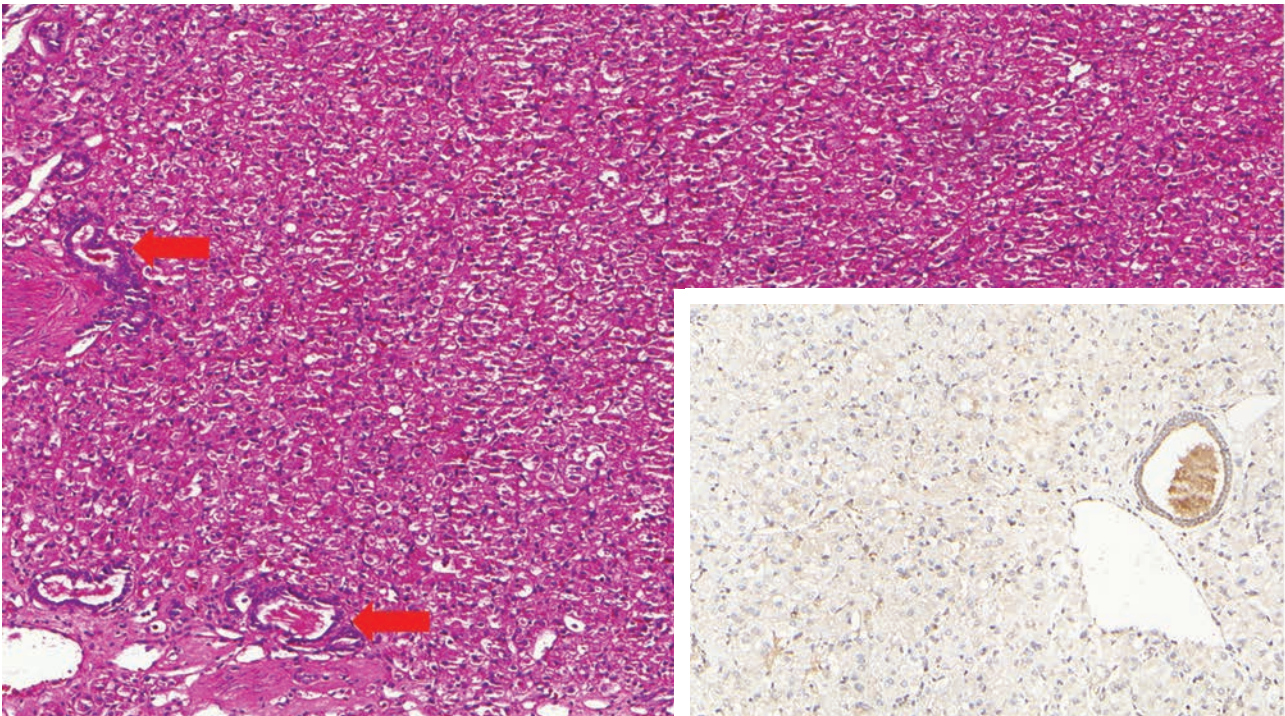
Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens karcinóma

A szukcinát-dehidrogenáz-deficiens karcinóma (SDH RCC) egy ritka daganat, amelyet valamelyik *SDH* gén csírasedes mutációja idéz elő [12]. Leggyakrabban az *SDHB* gén érintett, és ezt gyakoriságban az *SDHA* és *SDHC* gén követi [12]. Az SDH RCC előfordulása <1%, és a betegek átlagéletkora 35 év [41]. A szukcinát-dehidrogenáz fehérje hiánya miatt a sejtekben az anaerob anyagcsere kerül előtérbe, valamint pszeudohipoxiás állapot alakul ki [42]. Az SDH RCC jól körülírt, barna színű tumor, amiben cisztikus területek is megfigyelhetők. Szövetileg eozinofil tumorsejtek látszanak, amelyek citoplazmája durván szemcsézett [41]. A citológiai atípia enyhe fokú. A daganat strómája gyér, továbbá a tumorsejtek között csapdába esett tubulusok vehetők ki [43]. A szerzők ezt egy fontos diagnosztikus jelnek tekintik. Korábban utaltunk rá, hogy eozinofilsejtes vesetumorokban a CK7- és CD117-festéseket minden esetben javasolt elvégezni. SDH RCC-ben ún. null-fenotípus figyelhető meg, mert egyik reakció sem ad pozitív eredményt. További fontos észlelet még az SDHB-expresszió hiánya [41, 43]. A reakció belső kontrolljaként a környező veseparenhima használható. A SDHB fehérje kiesése nem jelenti automatikusan az *SDHB* gén érintettségét, ugyanis, ha a szukcinát-dehidrogenáz enzim bármelyik alegysége elveszik, akkor a fehérje egyáltalán nem épül fel [43]. SDH RCC gyanújakor a molekuláris

vizsgálatok elengedhetetlenek, és hasonlóképpen az FH RCC-hez patogén mutáció detektálásakor klinikai genetikai konzílium szükséges [3]. Az SDH RCC kórjólata nem rossz, hiszen áttétek csak az esetek 30%-ában alakulnak ki [12]. Viszont a tumorkialakulás veszélye élethosszig tart, emellett az ilyen betegekben paraganglióma, feokromocitóma és gasztrointesztinális stromális tumor is megjelenhet [3]. Az 5. ábra mutatja be a daganat morfológiai jellemzőit.

Eozinofil, szolid és cisztikus karcinóma

Az eozinofil, szolid és cisztikus karcinóma (ESC RCC) egy újonnan definiált RCC-altípus, amelyben szolid és cisztikus növekedés, valamint az eozinofil tumorsejtek jelenléte figyelhető meg [12, 44, 45]. Fénymikroszkóposan a tumorsejtekben bazofil szemcsézettség is jelen lehet. Az ESC RCC nőkben gyakoribb, és a daganatban *TSC1*- vagy *TSC2*-mutáció figyelhető meg. A daganat kialakulhat sporadikusan, társulhat sclerosis tuberosához, és figyeltek már meg ESC RCC-t végstádiumú vesebetegségben is [5, 44]. Ismét hangsúlyozzuk a CK7- és CD117-festések jelentőségét az eozinofilsejtes vesedaganatok diagnosztizálásakor. Mindkét reakció negatív ESC RCC-ben, viszont a daganatban CK20-expresszió detektálható. Praktikus az ESC RCC az egyetlen olyan veserájképződés, amiben ez a marker kifejeződik [45]. Kiváló prognózisú daganatról van szó, áttétek csak ritkán jönnek létre, és ezekben az



5. ÁBRA. Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens karcinóma morfológiai jellemzői. Fénymikroszkóposan szolid növekedésű tumor észlelhető. A tumorsejtek citoplazmája eozinofilan szemcsézett. A daganatban csapdába esett tubulusok vannak jelen (piros nyilak). Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. Az SDHB reakció a tumorsejtekben negatív, míg a csapdába esett tubulusban pozitív eredményt adott. Inzertkép: SDHB-immunfestés, 10× nagyítás

esetekben a *TSC*-érintettség miatt mTOR-inhibitor-kezelés szóba jöhet [44, 46]. A tumor morfológiai jellemzőit az 5. kiegészítő ábra mutatja be.

Gyűjtőcsatorna-karcinóma

A gyűjtőcsatorna-karcinóma (CDC) a veseparenchima gyűjtőcsatornáiból indul ki és gyakorisága 1% alatti [12]. A tumor fő tömege a vesevelő állományában helyezkedik el, viszont a napi rutin során ez kevéssé használható, mert a felfedezéskor/műtétkor ezek a tumorok lokálisan már előrehaladottak. A CDC-t rendkívül atípusos, tubulusokat formáló daganatsejtek építik fel. A tumorban gyakori a dezmozplázia, ill. a kifejezett gyulladásosejtes beszűrődés [47]. Alapvetően a CDC egy kizárási diagnózis. A kórisme felállítására előtt a fenti entitásokat, áttétet, ill. a parenchimára terjedt urotélejes karcinómát ki kell zárni. Ennek megfelelően a daganatsejtek PAX8-pozitívak, emellett jellemző még a diffúz CK7-expresszió [48]. További specifikus marker nincs. A korábban elterjedten használt *Ulex europaeus* lektin hisztokémia sem rendelkezik kellő diagnosztikus specificitással, ill. szenzitivitással [13]. Hangsúlyozandó, hogy a tumorban megtartott az INI1, FH és SDHB, továbbá nincs OCT3/4, ALK, TFE3, TFEB, melanocitamarker és urotélejes marker (p63, p40, GATA3 stb.) expresszió sem. Rendkívül kedvezőtlen, agresszív tumorról van szó. A várható túlélés durván 24 hónap [47]. Reprezentatív képeket a tumorról a 6. kiegészítő ábra tartalmaz.

Nem osztályozható vesesejtes karcinóma

A nem osztályozható vesesejtes karcinóma (RCC NOS) nem egy önálló entitás, hanem egy diagnosztikus kategória azokra a tumorokra, amelyek nem sorolhatók be a már eddig megalkotott alcsoportokba [12]. Az RCC NOS gyakorisága nagy centrumokban legfeljebb 5%, viszont előfordulása a finomodó besorolásnak, ill. a genetikai vizsgálatoknak köszönhetően fokozatosan csökken [49]. Morfológiai és klinikai szempontból is heterogén csoportról van szó. RCC NOS kapcsán áttét kizárása kiemelten fontos, és ilyen esetekben javasoltak extenzív immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok, továbbá uropatológussal történő konzultáció is [48].

ÚJABBAN FELMERÜLŐ ENTITÁSOK

Eozinofil, vakuolizált tumor

Az eozinofil, vakuolizált tumor (EVT) egyelőre nem része a WHO-klasszifikációnak [12]. A daganatot eozinofil és vakuolizált sejtek alkotják, és a magi atípiát kifejezett (WHO/ISUP grade 3). A növekedés szolid, a stróma pedig heges. A diagnózis alapvetően a fénymikroszkópos jegyeken nyugszik. Immunmorfológiailag a daganatra a CD117, CD10 és katepszin K expressziója mellett a fokális CK7-pozitivitás a jellemző. Genetikailag a daganatra a TSC/mTOR útvonal eltérései jellemzők [50]. Az eddigi adatok alapján a várható túlélés 100%. A daganat szöveti megjelenését a 7. kiegészítő ábra szemlélteti.

3. TÁBLÁZAT. A veserákok fénymikroszkópos, immunhisztokémiai és genetikai jellemzőinek összefoglalása

Alitípus	Fénymikroszkópia	Immunfenotípus	Genetikai eltérések	Egyéb
Világossejtes karcinóma	Üres citoplazmájú sejtek, gyér, kapillárisokban gazdag stróma	CA9+, CD10+, CK7-, vimentin+, CD117-, TFE3-	VHL-mutáció, VHL-metiláció és -3p	-
Papilláris karcinóma	Papilláris növekedés, habos plazmájú makrofágok, vascos tok, hemosziderin-leakódás, kioldódott koleszterinkristályok	CA9-, CK7+, vimentin+, CD117-, AMACR+, CD10+, TFE3-, MelanA-, HMB45-	cMET-mutáció, + chr 7, 17 és -Y	-
Kromofób karcinóma	Eozinofil tumorsejtek, perinukleáris „halo”-képződés, vascos erek	CA9-, CK7+, CD117+, CD10+/-, vimentin+/-, CK20-	Számos kromoszóma teljes deléciója	A Hale-festés pozitív
Világossejtes papilláris tumor	Alacsony grádus, papilláris és tubuláris növekedés, simaizomban gazdag tok	CA9+ (cup-shaped), CK7+, CD10-, vimentin+, TFE3-, MelanA-, HMB45-	Nincs VHL-t érintő eltérés	Gyakori VSVB-ben
TFE3-transzlokált karcinóma	Papilláris növekedés, világos vagy eozinofil citoplazmájú sejtek, pszammómatestek	CA9-, CK7-, CD10+, TFE3+, MelanA+, HMB45+, katepszin K+	TFE3-transzlokáció	Fiatalabb életkor, lokálisan előrehaladott stádium
TFEB-transzlokált karcinóma	Papilláris növekedés, tumorsejtglaszterek, bazálismembrán-szerű anyag	CA9-, CK7-, CD10+, TFB3+, MelanA+, HMB45+, katepszin K+	TFEB-transzlokáció	Fiatal életkor, jó prognózis
TFEB-amplifikált karcinóma	Papilláris vagy szolid növekedés, high-grade	CA9-, CK7-, CD10+, TFB3+, MelanA+, HMB45+, katepszin K+	6p21 lókuszu amplifikációja	Idős korban, rossz prognózis
Mucinózus, tubuláris és orsósejtes karcinóma	Tubulusok, orsó alakú sejtek, mixoid stróma	CA9-, CK7+, vimentin+, AMACR+, CD10+	Nincs cMET-mutáció vagy + chr 7, 17 és -Y	-
Fumarát-hidratáz-deficiens karcinóma	Komplex növekedési mintázat, prominens sejtmagvacskák	CA9-, CK7-, AMACR+, FH-, 2SC+, TFE3-, TFEB-, MelanA-, HMB45-	FH-mutáció	Szindrómához társulhat
Szukcinát-dehidrogenáz-deficiens karcinóma	Low-grade, eozinofil sejtek, csapdába esett tubulusok	CK7-, CD117-, SDHB-	SDHB, SDHA, SDHC vagy SDHD (extrém ritka)	Szindrómához társulhat
Eozinofil, szolid és cisztikus karcinóma	Eozinofil sejtek, szolid és cisztikus területek	CK7-, CD117-, CK20+, katepszin K+/-	TSC1- vagy TSC2-mutáció	Nőknél gyakoribb, szindrómához társulhat
Gyújtócsatorna-karcinóma	High-grade, tubuláris növekedés, dezmozoplázia, gyulladássos sejtek	PAX8+, CK7+, CD117-, CK20-, FH+, 2SC-, CA9-, CD10-, TFE3-, TFEB-, p63-, GATA3-	Specifikus nem ismert	Kizárásos diagnózis
Eozinofilvakuolizált tumor	High-grade, eozinofil sejtek, szolid növekedés	CK7+/-, CD117+, CD10+, CK20-, SDHB+, katepszin K+	TSC- vagy mTOR-mutációk	Újabbban felmerülő entitás
Low-grade onkocitás tumor	Eozinofil tumorsejtek, perinukleáris „halo”-képződés	CK7+, CD117-, CK20-, GATA3+, SDHB+	TSC- vagy mTOR-mutációk	Újabbban felmerülő entitás, nőkben gyakoribb

CA9: szénsav-anhidráz-9, CK: citokeratin, CD: cluster of differentiation, TFE3: transzkripciós faktor E3, VHL: von Hippel-Lindau, -3p: 3-as kromoszóma rövid karjának deléciója, AMACR: alfa-metil-coenzimA-racemáz, HMB45: human melanóma black 45, cMET: tirozinkináz MET, chr: kromoszóma, VSVB: végstádiumú vesebetegség, TFEB: transzkripciós faktor EB, FH: fumarát-hidratáz, 2SC: 2-szukcino-cisztein, SDH: szukcinát-dehidrogenáz, TSC: sclerosis tuberosa complex, PAX8: paired box 8, GATA3: GATA-kötő fehérje 3, mTOR: mammalian target of rapamycin

Low-grade onkocitás tumor

A low-grade onkocitás tumor (LOT) szintén az eozinofilsejtes daganatok csoportjába tartozik, de még nem része a hivatalos beosztásnak [12]. A LOT idősebb férfiakban kialakuló, makroszkóposan barnás tumor. Fénymikroszkóposan eozinofil citoplazmájú daganatsejtek vannak jelen, amelyekben perinukleáris „haló”-képződés is kivehető. A citológiai atípiá alacsony, a strómában gazdag kapilláris hálózat van jelen. Az immunfenotípus karakterisztikus, ugyanis a tumor CD117-negatív, viszont a CK7 diffúzan és igen erősen pozitív [51]. Ezek mellett a daganatban GATA3-expresszió mutatható még ki. A LOT-ra szintén a TSC/mTOR útvonal genetikai eltérései jellemzők [52]. A LOT kitűnő túlélésű tumor, daganat okozta halálozást még nem közöltek. A tumor jellemző szövettani tulajdonságait a 8. kiegészítő ábra mutatja be.

A fentebb tárgyalt RCC-altípusok jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

WILMS-TUMOR

A Wilms-tumor (WT) a leggyakoribb gyermekkori tumortípus [12]. A betegek átlagéletkora 6 év, és az esetek 80%-át 10 éves kor előtt diagnosztizálták. A daganatok 10%-a szindrómához társul, és az ilyen gyermekekben a WT mellett egyéb daganatok vagy pedig fejlődési rendellenességek azonosíthatók [3]. A WT primitív epiteliális, blasztéma-, ill. stromális komponensekből épül fel, és a szöveti megjelenés a fejlődő veseállományra emlékeztet. Az egyes komponensek eltérő arányban lehetnek jelen [53]. Kiemelendő, hogy a gyermekkori esetekben szinte kivétel nélkül neoadjuváns kemoterápia előzi meg a tumor sebészi eltávolítását, és ez a kezelés a tumor

morfológiáját megváltoztathatja [54]. A felnőttkori esetekben nincs előkezelés, hiszen klinikailag RCC merül fel, így primer nefrektómiára kerül sor, ezért a gyermekkori és a felnőttkori WT-k morfológiája eltérő [53]. Az anaplázia a legfontosabb negatív prognosztikai és prediktív tényező, ami a WT-k kb. 5%-ában van jelen. Az anaplázia előfordulása az életkorral növekszik, emiatt a felnőttkori WT-ben gyakrabban fordul elő [53]. Összeségében a gyermekkori WT-k kiválóan kezelhetők, és ugyanazokat a terápiás protokollokat kell a felnőttkori eseteknél is követni. Felnőttkori WT előfordulásakor a kezelés megkezdése előtt szükséges gyermekonkológussal konzultálni [53].

MEGBESZÉLÉS

A veserákok klasszifikációja az elmúlt évtizedekben pontosabbá vált. A jól ismert, gyakori altípusok mellett megjelentek újabb entitások. Ezek egy része morfológiai alapon, más részük pedig genetikai alapon emelkedett ki a korábban ismert szubtypusok valamelyikéből. A finomodó klasszifikáció pontosabban előre jelzi a betegek várható túlélését, illetve a genetikai eltérésekhez esetleges terápiák is társíthatók, továbbá néhány tumor esetén szindróma kizárása válhat szükségessé. A veserákok leletezése rutin sebészi patológiai feladat, és ennek során az aktuális ajánlásokat kell követni. Uropatológiai konzultációt három esetben látunk szükségesnek: (1) szokatlan megjelenésű daganat vagy egymásnak ellentmondó fénymikroszkópos megjelenés és immunfenotípus kapcsán, (2) atípusos életkori megjelenés vagy agresszív klinikai lefolyás esetén, és (3) regionális nyirokcsomóáttétek fennálltakor.

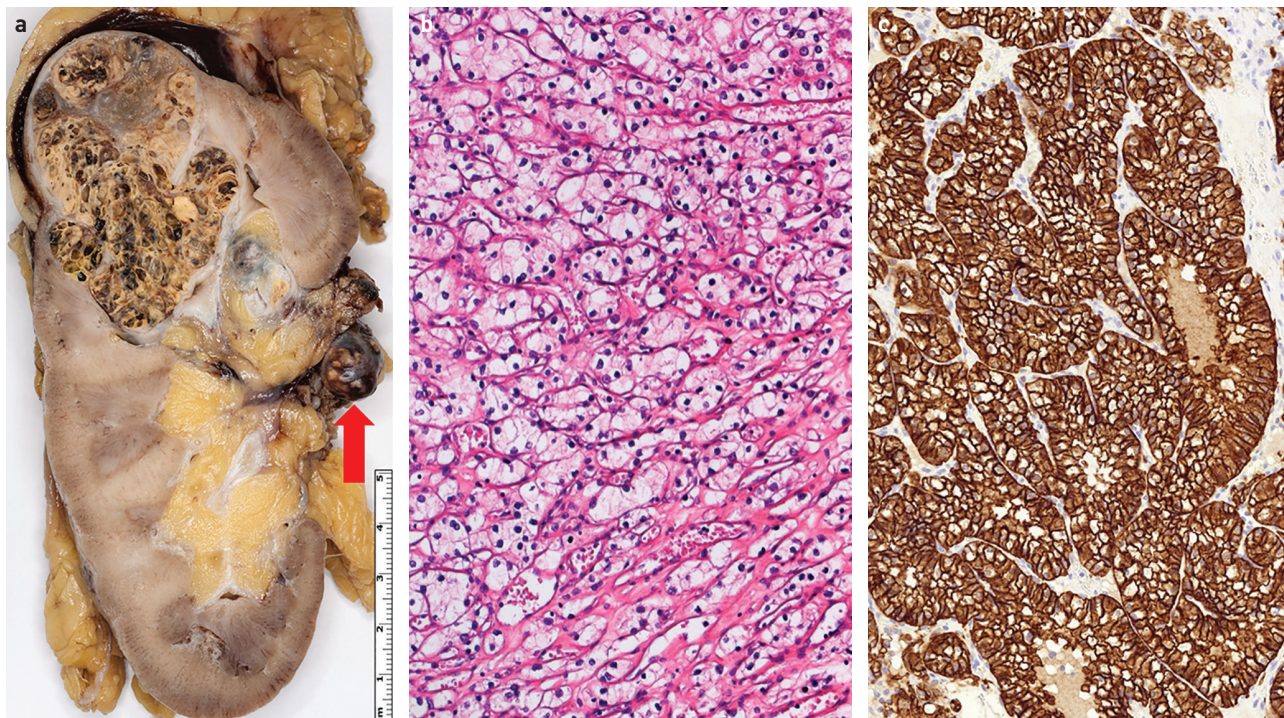
IRODALOM

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75:74–84, 2019
2. Tarabeia J, Kaluski DN, Barchana M, et al. Renal cell cancer in Israel: sex and ethnic differences in incidence and mortality, 1980–2004. *Cancer Epidemiol* 34:226–231, 2010
3. Sánta F, Semjén D, Kuthi L. Örökletes vesetumor-szindrómák. Patológiai és genetikai áttekintés. *Orv Hetil* 164:363–375, 2023
4. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 9:45–52, 2016
5. Semjén D, Dénes B, Somorácz Á, et al. Renal cell carcinoma in end-stage renal disease: A retrospective study in patients from Hungary. *Pathobiology* 2023, doi: 10.1159/000529276
6. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith JB, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183:131–133, 1997
7. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Ed. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2004
8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 37:1469–1489, 2013
9. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Ed. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2016

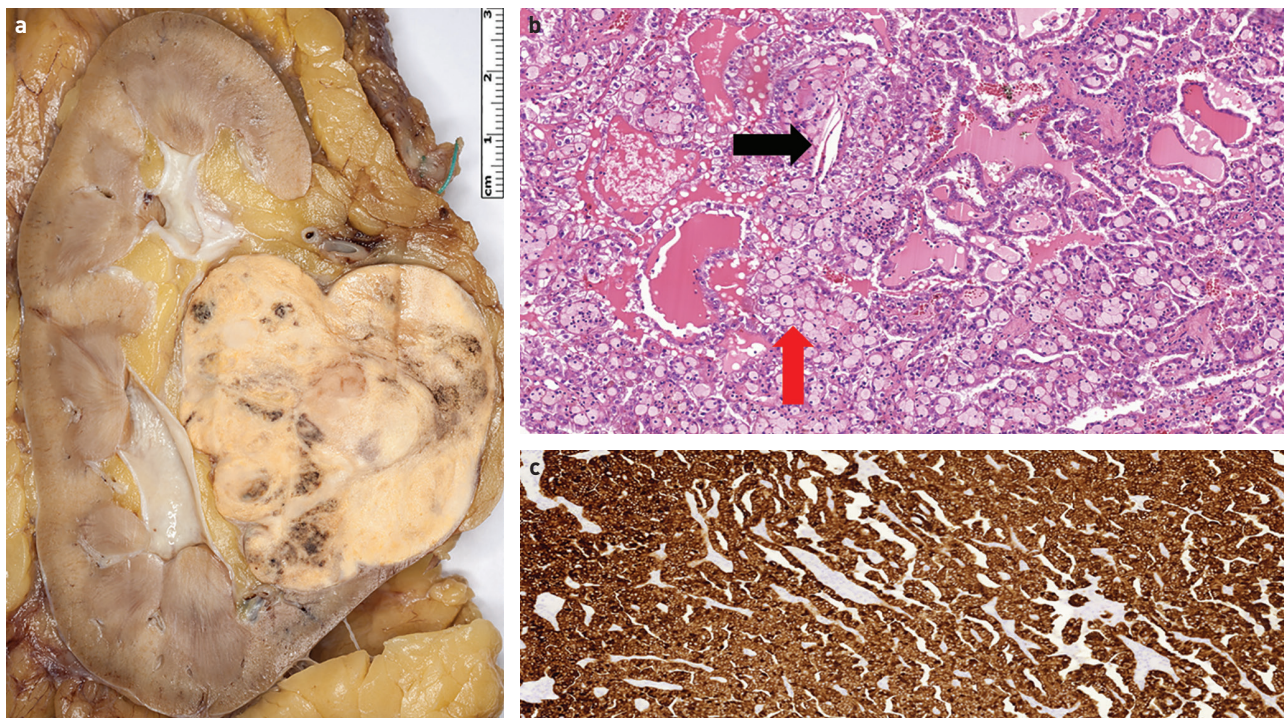
10. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol* 37:1490–1540, 2013
11. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655–663, 1982
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2022
13. 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* 23:689–698, 2017
14. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317–1320, 1993
15. Hemmerlein B, Kugler A, Ozisik R, et al. Vascular endothelial growth factor expression, angiogenesis, and necrosis in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 439:645–652, 2001
16. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. A study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 25:275–284, 2001
17. Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol* 73:311–315, 2018
18. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 385:2036–2046, 2021
19. Macher-Goeppinger S, Keith M, Endris V, et al. MET expression and copy number status in clear-cell renal cell carcinoma: prognostic value and potential predictive marker. *Oncotarget* 8:1046–1057, 2017

20. Sankin A, Cohen J, Wang H, et al. Rate of renal cell carcinoma subtypes in different races. *Int Braz J Urol* 37:29–34, 2011
21. Saleeb RM, Brimo F, Farag M, et al. Toward biological subtyping of papillary renal cell carcinoma with clinical implications through histologic, immunohistochemical, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 41:1618–1629, 2017
22. Zhu B, Poeta ML, Costantini M, et al. The genomic and epigenomic evolutionary history of papillary renal cell carcinomas. *Nat Commun* 11:3096, 2020
23. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, et al. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 18:161–169, 2005
24. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 32:1822–1834, 2008
25. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, et al. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 24:1247–1256, 2000
26. Rogala J, Kojima F, Alaghebandan R, et al. Small cell variant of chromophobe renal cell carcinoma: Clinicopathologic and molecular-genetic analysis of 10 cases. *Bosn J Basic Med Sci* 22:531–539, 2022
27. Massari F, Ciccarese C, Hes O, et al. The tumor entity denominated „clear cell-papillary renal cell carcinoma” according to the WHO 2016 new classification, have the clinical characters of a renal cell adenoma as does harbor a benign outcome. *Pathol Oncol Res* 24:447–456, 2018
28. Hes O, Compérat EM, Rioux-Leclercq N. Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. *Ann Diagn Pathol* 21:59–64, 2016
29. Somorácz Á, Kuthi L, Micsik T, et al. Renal cell carcinoma with clear cell papillary features: perspectives of a differential diagnosis. *Pathol Oncol Res* 26:1767–1776, 2020
30. Peckova K, Martinek P, Sperga M, et al. Mucinoid spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 19:226–231, 2015
31. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage. *Mod Pathol* 27:875–886, 2014
32. Kuthi L, Somorácz Á, Micsik T, et al. Clinicopathological findings on 28 cases with XP11.2 renal cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 26:2123–2133, 2020
33. Argani P, Ladanyi M. Distinctive neoplasms characterised by specific chromosomal translocations comprise a significant proportion of the paediatric renal carcinomas. *Pathology* 35:492–498, 2003
34. Akgul M, Saeed O, Levy D, et al. Morphologic and immunohistochemical characteristics of fluorescent in situ hybridization confirmed TFE3-gene fusion associated renal cell carcinoma: a single institutional cohort. *Am J Surg Pathol* 44:1450–1458, 2020
35. Argani P. Translocation carcinomas of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 61:219–227, 2022
36. Argani P, Reuter VE, Zhang L, et al. TFE3-amplified renal cell carcinomas: an aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol* 40:1484–1495, 2016
37. Akgul M, Williamson SR. Immunohistochemistry for the diagnosis of renal epithelial neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 39:1–16, 2022
38. 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* 40:865–875, 2016
39. Pivovarcikova K, Martinek P, Grossmann P, et al. Fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma: Chromosomal numerical aberration analysis of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 39:63–68, 2019
40. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 38:627–637, 2014
41. Gill AJ, Hes O, Papathomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol* 38:1588–1602, 2014
42. Yoo A, Tang C, Zucker M, et al. Genomic and metabolic hallmarks of SDH- and FH-deficient renal cell carcinomas. *Eur Urol Focus* 8:1278–1288, 2022
43. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol* 67:3–7, 2016
44. 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* 41:1299–1308, 2017
45. Jenei A, Hes O, Kuthi L. Provizórikus veserákaltípusok a 2016. évi WHO-klasszifikációt követően. *Orv Hetil* 161:83–94, 2020
46. 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* 40:60–71, 2016
47. Xie Z, Yadav S, Lohse CM, et al. Collecting duct carcinoma: A single-institution retrospective study. *Urol Oncol* 40:13.e9–13.e18, 2022
48. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know – a narrative review. *Transl Androl Urol* 10:1506–1520, 2021
49. Perrino CM, Grignon DJ, Williamson SR, et al. Morphological spectrum of renal cell carcinoma, unclassified: an analysis of 136 cases. *Histopathology* 72:305–319, 2018
50. Farcaş M, Gatalica Z, Trpkov K, et al. Eosinophilic vacuolated tumor (EVT) of kidney demonstrates sporadic TSC/MTOR mutations: next-generation sequencing multi-institutional study of 19 cases. *Mod Pathol* 35:344–351, 2022
51. Williamson SR, Hes O, Trpkov K, et al. Low-grade oncocytic tumour of the kidney is characterised by genetic alterations of TSC1, TSC2, MTOR or PIK3CA and consistent GATA3 positivity. *Histopathology* 82:296–304, 2023
52. Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology* 75:174–184, 2019
53. Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 15:693–701, 2018
54. Vujančić GM, Parsons LN, D’Hooghe E, et al. Pathology of Wilms’ tumour in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and Children’s Oncology Group (COG) renal tumour studies: Similarities and differences. *Histopathology* 80:1026–1037, 2022

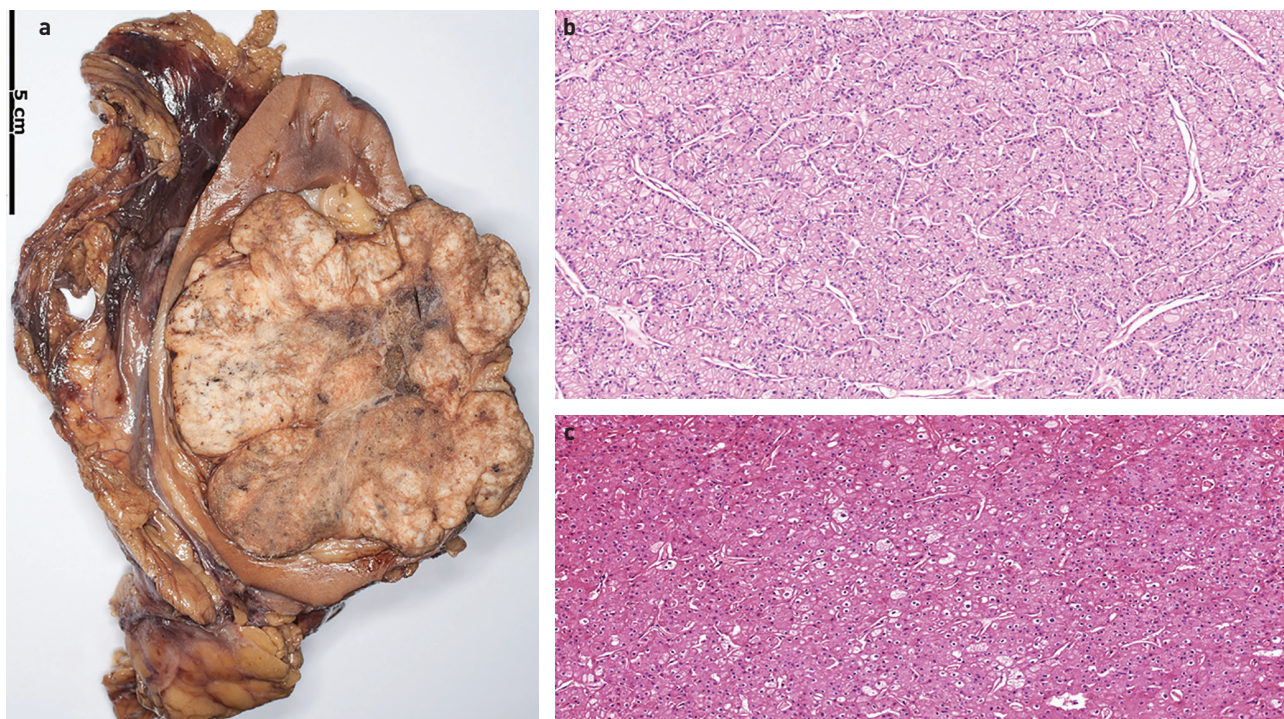
Kiegészítő ábrák



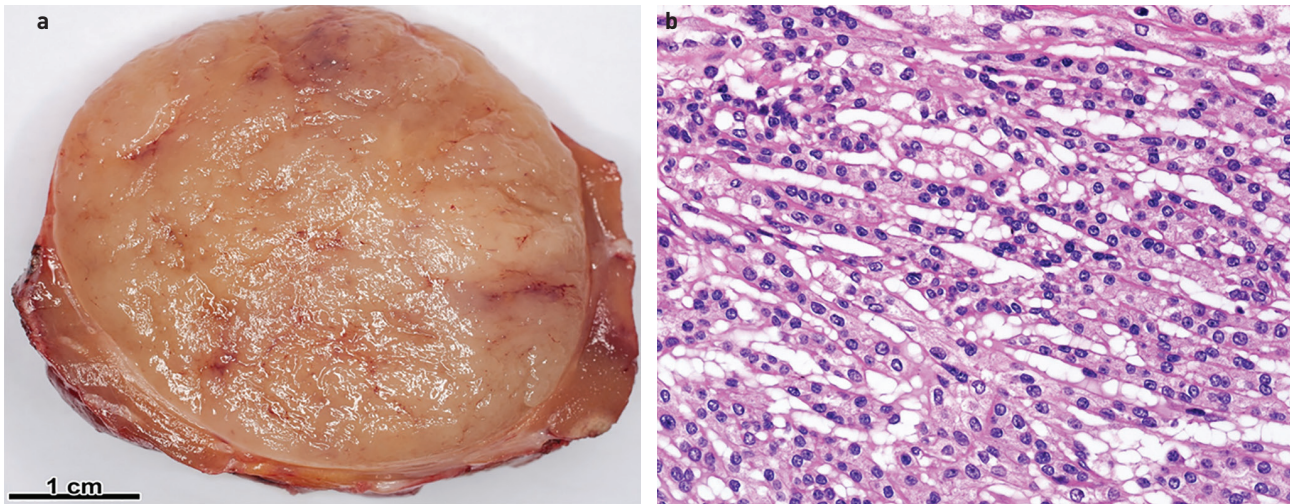
1. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. A világossejtes karcinóma morfológiai jellemzői. a) Makroszkóposan a daganat kénsárga, részben cisztás. A vena renalis híliusi ágában tumortrombus észlelhető (piros nyíl). b) Fénymikroszkóposan a daganatot optikailag üres citoplazmájú sejtek alkotják, és a sejtmagvacskák nem feltűnő. Hematoxilin-eozin festés, 20x nagyítás. c) A tumorsejtekben diffúz szén-sav-anhidráz-9-pozitivitás van jelen, ami a *VHL*-inaktiváció eredménye. Szén-sav-anhidráz-9-immunfestés, 10x nagyítás



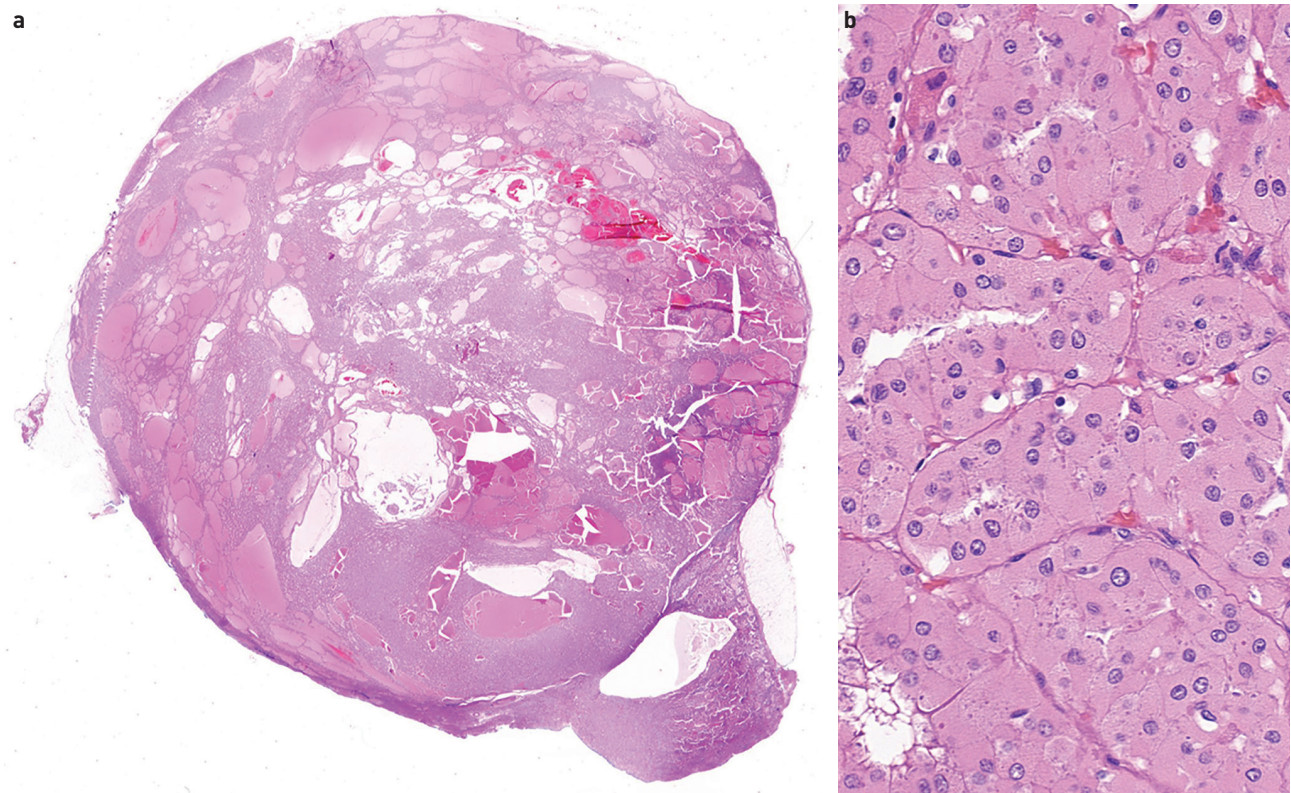
2. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. A papilláris karcinóma morfológiai jellemzői. a) A metszlapján egy jól körülírt, halványsárga daganat látszik. b) A tumorsejtek bazofil citoplazmával rendelkeznek, és a növekedési mintázat papilláris. A papillák tengelyében habos plazmájú makrofágok vannak jelen (piros nyíl), továbbá koleszterinkristályok is jelen vannak (fekete nyíl). Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. c) A daganatsejtekben diffúz CK7-expresszió mutatható ki. CK7-immunfestés, 10× nagyítás



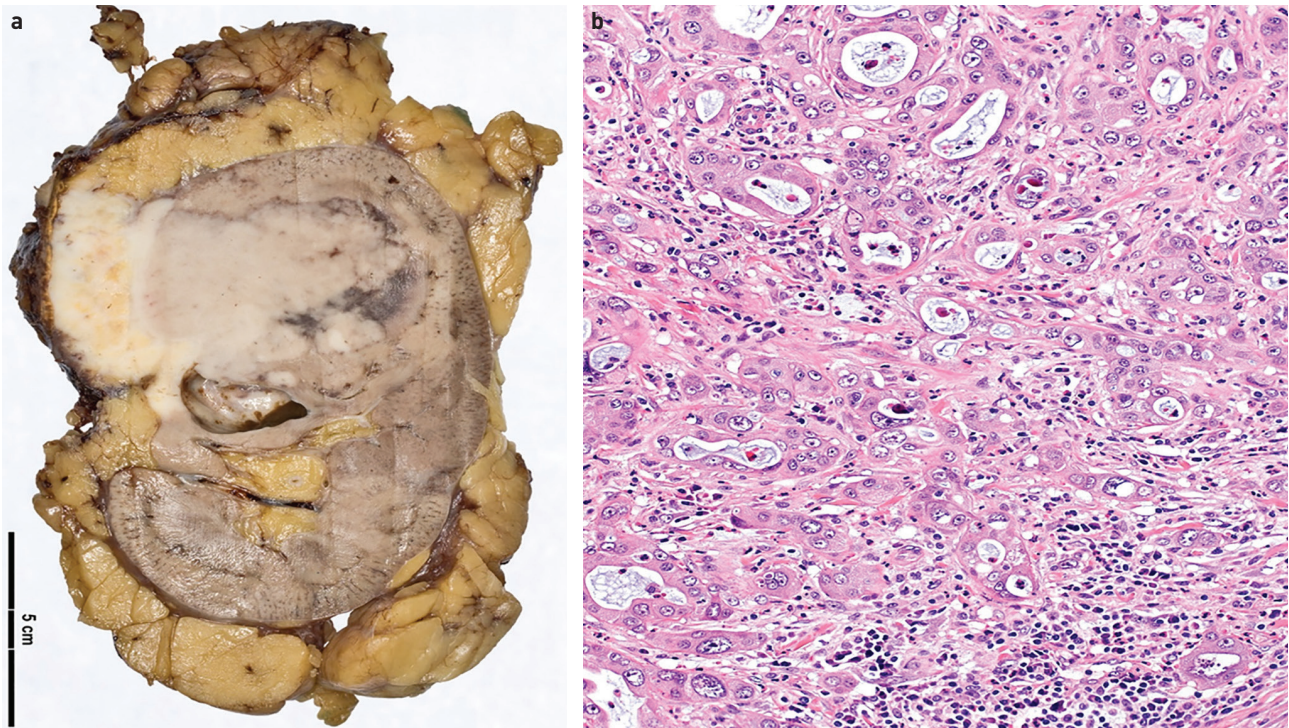
3. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. A kromofób karcinóma morfológiai jellemzői. a) Makroszkóposan világosbarna, nagy méretű tumor látszik a vese metszslapján. b) Klasszikus kromofób karcinóma, amit viszonylag nagy méretű, alig festődő sejtek építenek fel. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. c) Eozinofilsejtes kromofób karcinóma. A tumorsejtek bőséges, eozinofil citoplazmával bírnak, és bennük perinukleáris „haló” is megfigyelhető. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás



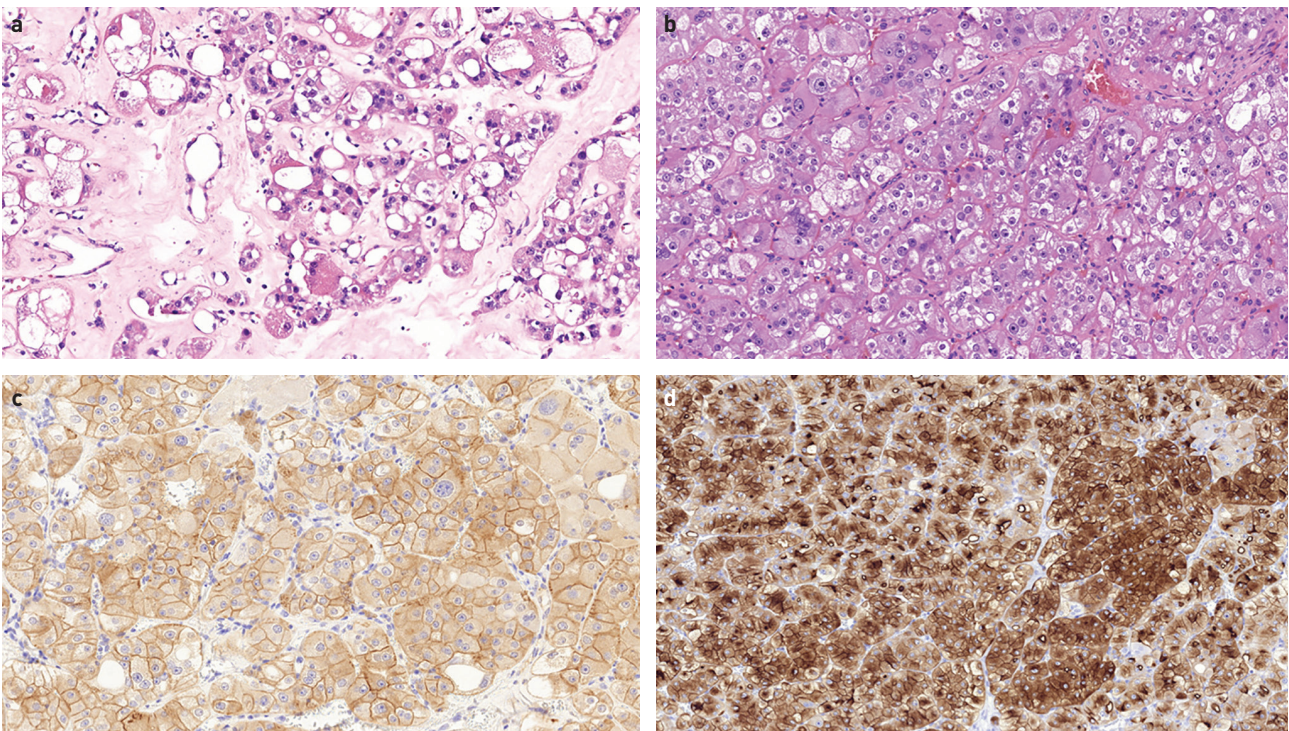
4. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. Mucinózus, tubuláris és orsósejtes karcinóma morfológiai jellemzői. a) A jól körülírt daganat metszlapja a nyáktartalom miatt csillogó. b) Szövetileg bazofil tumorsejtek látszanak, amelyek tubulusokat formálnak. A tubulusokban mucin vehető ki. Hematoxinil-eozin festés, 20× nagyítás



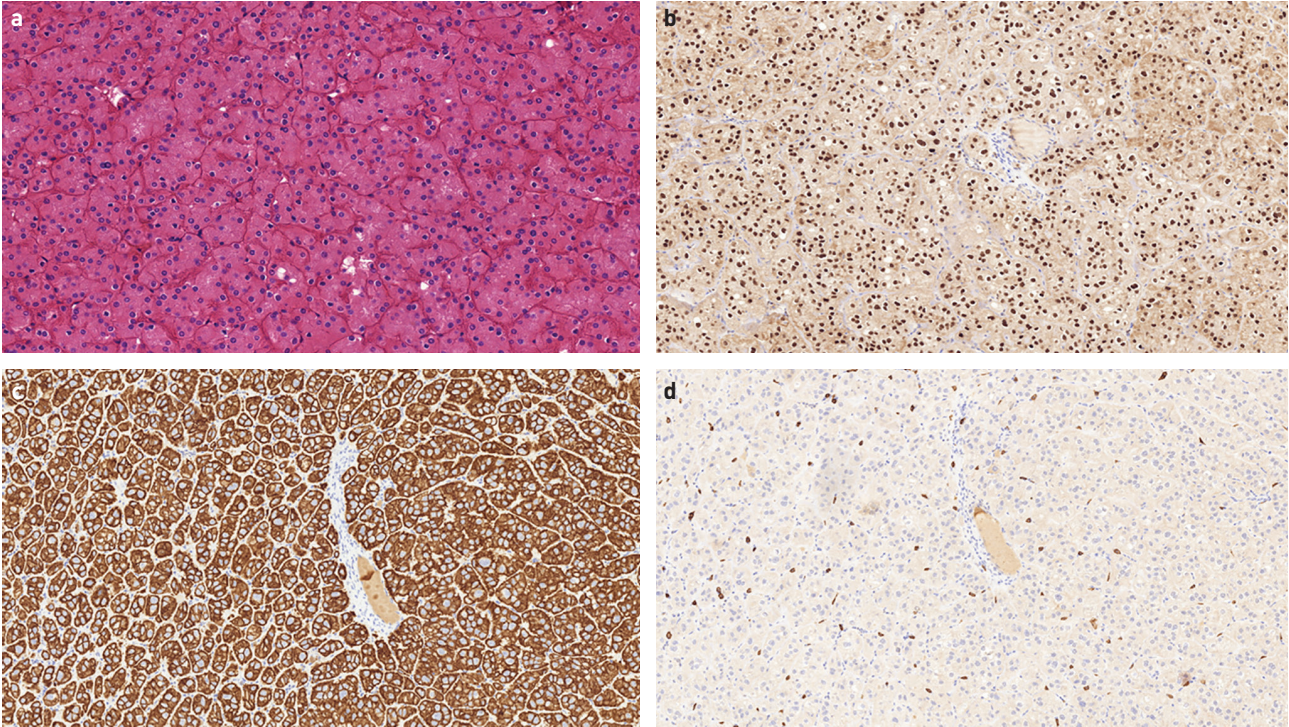
5. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. Eozinofil, szolid és cisztikus karcinóma morfológiai jellemzői. a) A tumorban szolid és cisztikus területek váltakoznak. Hematoxinil-eozin festés, átnézeti nagyítás. b) A tumorsejtek citoplazmája eozinofil, a citológiai atípiya enyhe fokú. A citoplazmában bazofil szemcsészettség is azonosítható. Hematoxinil-eozin festés, 20× nagyítás



6. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. Gyűjtőcsatorna-karcinóma morfológiai jellemzői. a) A metszlepen a velőállományból kiinduló, szürkésfehér, infiltratív tumor látszik. b) Szövetileg a tumort igen atipusos sejtek alkotják, amelyek tubulusokat formálnak. Ezek között dezmoplázia, ill. gyulladásosejtek is kivehetők. Hematoxilin-eozin festés, 20× nagyítás



7. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. Eozinofil, vakuolizált tumor morfológiai jellemzői. a) A tumort viszonylag nagy, eozinofil és vakuolizált sejtek alkotják. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. b) A citológiai atípia kifejezett, a sejtmagvacskák már kis nagyításon is kivehetők. Hematoxilin-eozin festés, 10× nagyítás. c), d) A daganatban diffúzan pozitív a CD117 és a CD10. CD117- és CD10-immunfestés, 10× nagyítás



8. KIEGÉSZÍTŐ ÁBRA. Low-grade oncocytás tumor morfológiai jellemzői. a) A daganatot eozinofil citoplazmájú sejtek építik fel. A citológiai atípiá alacsony. Hematoxilin-eozin festés, 20× nagyítás. b), c), d) A GATA3- és a CK7-festés diffúzan pozitív, míg a CD117 negatív. GATA3-, CK7-, CD117-immunfestés, 10× nagyítás