



**A 2016-os WHO ajánlás szerint klasszifikált vesesejtes carcinomák  
klinikopatológiai jellemzői**

**PhD Tézis**

**dr. Kuthi Levente**

**Témavezető: dr. Iványi Béla, DSc**

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai

Intézet

Szeged, 2020

**A PHD TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA**

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.

**Impakt faktor:** 1,935; független hivatkozás: 25

Somorác Á, Kuthi L., Micsik T et al. Renal cell carcinoma with clear cell papillary features: perspectives of a differential diagnosis. *Pathol Oncol Res.* 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12253-019-00757-3.

**Impakt faktor:** 2,433; független hivatkozás: 1

Kuthi L., Somorác Á, Jenei A et al. Xp11.2 renal cell carcinoma: Clinicopathological findings on 28 cases. *Pathol Oncol Res.* 2020. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12253-019-00792-0.

**Impakt faktor:** 2,433

## **BEVEZETÉS**

### *A VESESEJTES CARCINOMÁK ÁLTALÁNOS JELLEGZETESSÉGEI és OSZTÁLYOZÁSUK*

A vesecsatornahámsejtekből kiinduló vesesejtes carcinoma (veserák; RCC) a férfiak körében a hatodik, a nők körében pedig a tizedik leggyakoribb rosszindulatú daganatos betegség szerke a világon. Túlnyomórészt sporadikus, rizikótényezői a dohányzás, az elhízás, az alkoholfogyasztás, a végstádiumú vesebetegség, a foglalkozási karcinogének közül pedig a tartós triklóretilén expozíció. A veserák az idősebb korosztályok betegsége, az esetek 70%-át 60 éves kor felett diagnosztizálják. A veserák kétszer gyakoribb a férfiakban, melyért valószínűleg életmódbeli különbségek és munkahelyi ártalmak a felelősek. A veserákok 2-4%-a családi halmozódású és különböző tumor szindrómákhoz társul. A veserák nem önálló betegség, hanem különböző daganatok összefoglaló neve. Az egyes altípusoknak sajátos klinikai és morfológiai megjelenése van. A veserákok 1981-es WHO klasszifikációja ugyan részletezte a szövettani megjelenést, de altípusokat még nem különített el. A Kovács Gyula és mtsai által 1997-ben publikált, a veserákok első modern beosztásának tekinthető Heidelberg-klasszifikáció a veserák altípusok morfológiai megjelenése mellett a tumorok genetikai tulajdonságait is figyelembe vette (konvencionális, papilláris, chromophob, ductus Bellini, medulláris, ill. nem osztályozható). A veserákok 2004-es WHO osztályozása a genetikai szemléletet tovább vitte, és az osztályozást új altípusokkal egészítette ki. Kilenc évvel később jelent meg az International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver-klasszifikációja, ami már 14 RCC altípust különített el, alapját képezve a 2016-ban publikált WHO beosztásnak. A ritkább altípusok, mint pl. az Xp11.2 transzlokációs carcinoma, a világossejtes papilláris carcinoma, a mucinosus tubuláris és orsósejtes carcinoma, a szerzett cystás betegséghez társult carcinoma, a

tubulocysticus carcinoma klinikopatológiai jellegzetességeinek a megismerésére, a diagnosztikus tapasztalatok megszerzésére az elmúlt években került sor. Az ISUP a nehezen reprodukálható, bizonytalan prognosztikai értékű Fuhrman-grádus kiváltására új nucleoláris grádus rendszert dolgozott ki, azonban ennek a rendszernek is csak a világossejtes és a papilláris veserákokban van prognosztikai értéke. Az ISUP a gráduson kívül egyéb prognosztikai tényezőkkel is foglalkozott úgymint sarcomatoid transzformáció, rhabdoid átalakulás, mikroszkópos tumor necrosis, ill. kisérv invázió. A sarcomatoid transzformáció régóta ismert, rossz prognosztikai tényező, fennállásakor a medián túlélés 4-9 hónap. A szöveti dedifferenciáció másik formája a rhabdoid átalakulás, szintén igen rossz kórjóslatú. Necrosis gyakorta megfigyelhető veserákokban, bár a kialakulási mechanizmusa nem tisztázott teljesen. A veserák kimenete és a necrosis jelenléte között inverz kapcsolat áll fenn, viszont ez részben altípus specifikus, ugyanis papilláris vagy chromophob RCC esetén a necrosis jelenléte nem befolyásolja a daganat kórlefolyását. Világossejtes veserákban ez a negatív összefüggés már hosszú ideje ismert, és ennek alapján Delahunt és mtsai olyan grádus rendszert javasoltak, ami magába foglalja a necrosis jelenlétét is.

#### *A VESESEJTÉS CARCINOMÁK GENETIKAI HÁTTERE*

Az 1980-as évek végén Kovács és mtsai megfigyelték, hogy **világossejtes RCC**-ben a 3-as kromoszóma rövid karja (3p) gyakran elvesztődik. Később kiderült, hogy a 3p25.5-ös lókuszon helyezkedik el a *VHL* gén, ami a legfontosabb inaktiválódott tumor szupresszor gén világossejtes RCC-ben. A *VHL* gén a VHL fehérjét kódolja, ami a VHL-elongin BC fehérje komplex része, és az E3 ubikvitin-ligáz szubsztrátja. Az enzim normoxiás körülmények között inaktiválja a hipoxia-indukálta faktor-1-alfát (HIF1 $\alpha$ ). Ha a VHL fehérje elvesztődött, a HIF1 $\alpha$  aktív marad és áthelyeződik a sejtmagba, ahol összekapcsolódik a HIF1 $\beta$ -val. Az így létrejött fehérje

komplex transzkripciós faktorként serkenti az angiogenezist, növeli a sejtek élettartamát, fokozza a sejtosztódást és segíti a sejtek elrejtőzését az immunrendszer elől. A papillaris morfológiájú RCC-k genetikájukat tekintve különböznek. Az **1-es típusú papillaris veserákra** az esetek 80%-ában a *c-MET* gén mutációja vagy amplifikációja, és a 3-as, a 7-es és a 17-es kromoszómák triszómiája, továbbá az Y kromoszóma vesztese a jellemző. Az 1-es típusú papillaris RCC, illetve a **mucinosus tubularis és orsósejtes carcinoma** patológiai elkülönítése problémás lehet, mert a két daganat szövettanilag hasonlít egymáshoz. A genetikai mintázat vizsgálata segíthet a patológiai diagnózis felállításában, ugyanis mucinosus tubularis és orsósejtes carcinomában nem észlelhetők a papillaris RCC eltérései. A **2-es típusú papillaris RCC** genetikai mintázata kevésbé konzisztens, ugyanis ezt a daganatot a többszörös kromoszómavesztések és poliszómiák jellemzik. **Chromophob RCC**-ban is többszörös, egész kromoszómát érintő deléciók mutathatók ki. A **világossejtes papillaris RCC** genetikai mintázata nem jellegzetes, a világossejtes morfológia ellenére nem észlelhető semmilyen *VHL* gén eltérés. **Transzlokációs RCC-ben** a vezető eltérés a microphthalmiához-társult transzkripciós faktor gének (*TFE3* és *TFEB*) transzlokációja. A fumarát-hidratáz gén homozigóta vesztese jellemzi a **hereditár leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma szindrómához társult veserákot**. A **medullaris carcinomára** az *INI1* gén biallélikus vesztese jellegzetes. Komparatív genomikus hibridizáció és FISH vizsgálatok multiplex kromoszómavesztéseket és poliszómiákat írtak le **szerzett cisztás vesebetegséghez társuló RCC-ben**. A **gyűjtőcsatorna carcinoma** specifikus genetikai háttér nélküli entitás. A provizórikus entitások közül csak az *ALK* transzlokációhoz társult RCC-t és a *TCEB1* mutáns RCC-t említjük. Jóllehet az előbbi igen ritka altípus, a benne lévő genetikai eltérés ígéretes terápiás célpont, ugyanis *ALK* gátlószerek már több éve elérhetők. A *TCEB1* gén kódolja az elongin C fehérjét, ami a VHL proteint kapcsolja az

E3 ubikvitin-ligázhoz. A *TCEB1* mutáns RCC-re a *TCEB1* gén biallélikus vesztese jellemző, ami 8q deléció, vagy a gén mutációja által jöhet létre.

## **CÉLKITŰZÉS**

A 2010-2015 közötti években Magyarországon a hagyományos nephrectomiák mellett megjelentek a rezekciók, ill. bevezették a preoperatív biopsziákat és ezek átalakították a patológiai diagnosztikai szemléletet. Nephrectomiás mintában a típusos megjelenésű világossejtes, papilláris ill. chromophob veserák hematoxilín-eozin festett metszeten biztonsággal kórismézhetők, a diagnosztikus gondot a nem típusos megjelenésű, vagy csak részben világossejtes és/vagy papilláris morfológiájú tumorok jelentik. A biopsziás diagnosztika buktatókkal teli, ráadásul bizonytalan természetű vagy inoperábilis vesetumorokból egyre gyakrabban történik biopsziás mintavétel. A helyes diagnózis felállítása ezekből a kis mennyiségű mintákból szövettani és immunhisztokémiai ismereteket, valamint diagnosztikus jártasságot igényel. 2013 előtt a veserákok immunfenotípusával kapcsolatos ismeretek összefoglaló közleményeken és néhány szakértő véleményén alapultak, egységes ajánlások még nem álltak rendelkezésre. A ritka vesetumor félések a Vancouver-klasszifikáció bevezetése előtt Magyarországon szinte ismeretlenek voltak. Ezek alapján a munkánk céljai a következők voltak:

Intézetünk vesesejtes carcinomás anyagának a 2016-os WHO klasszifikáció szerinti revíziója, a revideált altípusok gyakoriságának, klinikopatológiájának és immunhisztokémiai sajátosságainak a vizsgálata.

Az ISUP grádus, a stádium, a rezekciós vonal pozitivitás, a rhabdoid/sarcomatoid morfológia, a tumoros óriássejtek és a mikroszkopikus tumorsejt necrosis jelenléte és a túlélés kapcsolatának a vizsgálata.

Két ritka veserák félése, a világossejtes papillaris RCC és az Xp11.2 transzlokációhoz társult RCC klinikopatológiai, immunhisztokémiai és genetikai vizsgálata.

## **ANYAGOK és MÓDSZEREK**

### *ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK*

A vesedaganat miatt végzett nephrectomiás minták szövettani metszeteit áttekintettük és az eseteket a 2016-os WHO beosztás alapján a szóba jöhető szöveti altípusokba soroltuk. Az entitások meghatározására szöveti mikroblokkokon immunfestéseket végeztünk, a paraffinos blokkokból 2 mm-es szövethengereket szúrtunk ki. Az immunfenotípus megállapításához irodalmazás után szénsav-anhidráz 9 (CA9), CK7, CD10, AMACR, MelanA, HMB45, TFE3, TFEB és Cathepsin K reakciókat használtunk. A kiértékelés során megállapítottuk a pozitív sejtek százalékos arányát.

### *MOLEKULÁRIS PATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK*

#### **Fluoreszcens in situ hibridizáció**

FISH vizsgálatot végeztünk 3p deléció és Y kromoszómavesztés, valamint 7-es és 17-es kromoszóma triszómia, továbbá *TFE3* gén transzlokáció megállapítása céljából.

#### ***VHL* gén szekvenálás és *VHL* gén promoter régió hipermetiláció**

A daganatszövetből genomi DNS-t izoláltunk, majd pedig specifikus primer párok felhasználásával a *VHL* gén exonjait amplifikáltuk. Gél elektroforézissel ellenőriztük az amplikonok méretét és tisztaságát, majd pedig megtörtént a szekvenálás. Amennyiben patogén mutációt találtunk, akkor ennek a meglétét ellenőriztük a nem-tumoros veseparenchymában is.

Metiláció specifikus PCR módszert használtunk a VHL gén metiláltságának a megállapítására.

*A VILÁGOSSEJTES PAPILLÁRIS RCC KLINIKOPATOLÓGIAI, IMMUNHISZTOKÉMIAI és GENETIKAI VIZSGÁLATA*

Ebben a retrospektív vizsgálatban a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézete és a Semmelweis Egyetem 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete, és 2. sz. Patológiai Intézete vett részt. 2326 veserákot vizsgáltunk újra és kerestük a világossejtes papilláris RCC-szerű tumorokat. A beválasztási kritériumok a következők voltak: alacsony grádus, világossejtes morfológia, bármilyen fokú papilláris növekedési mintázat fennállta, a sejtek apikális felszínéhez közel egy sorba rendeződött sejtmagok, illetve leiomyomatosus stroma jelenléte. Világossejtes papilláris RCC-t diagnózisát akkor mondtuk ki, ha a felsorolt szöveti jellegzetességek összhangban álltak az immunhisztokémiai és a genetikai észleletekkel.

*AZ Xp11.2 RCC KLINIKOPATOLÓGIAI, IMMUNHISZTOKÉMIAI és GENETIKAI VIZSGÁLATA*

A minták szempontjából a több centrumos, retrospektív vizsgálat lefedte Magyarország nagyrészét. A vizsgálatban az előbb említett három egyetemi intézeten kívül részt vett a Bács-Kiskun Megyei Kórház Patológiai Osztálya, a Hetényi Géza Kórház Patológiai Osztálya, az Országos Onkológiai Intézet Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztálya, valamint a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézete. Transzlokációs RCC-t keresve 2804 veserákos esetet tekintettünk át. A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: típusos Xp11.2 RCC-re jellemző morfológia vagy közepes-erős magi TFE3 fehérje expresszió vagy *TFE3* transzlokáció fennállta.



## EREDMÉNYEK

### *SZÖVETI ALTÍPUSOK és PROGNOZTIKAI FAKTOROK a 2016-OS WHO KLASSZIFIKÁCIÓ SZERINT*

A vizsgálati anyagot 928 eset képezte. A fénymikroszkópos és az immunhisztokémiai tulajdonságok alapján az egyes altípusok az alábbi arányok szerint fordultak elő: 83,5% világossejtes RCC, 6,9% papilláris RCC, 4,5% chromophob RCC, 2,3% nem osztályozható RCC, 1,1% Xp11.2 transzlokációs RCC, 0,9% világossejtes papilláris RCC, 0,4% gyűjtőcsatorna carcinoma, valamint 0,1% mucinosus tubuláris és orsósejtes RCC. 16 RCC-t észleltünk végstádiumú vesebetegség talaján, ezek eloszlása a következő volt: 11 világossejtes RCC, 3 papilláris RCC és 2 világossejtes papilláris RCC. Habár 9 esetben láttuk szerzett cisztás vesebetegség jellemvonásait, egyik tumor sem bizonyult ACKD-hoz társult veseráknak.

### **A szöveti altípus és a daganat-specifikus túlélés összefüggései**

804 beteg túlélési adatai álltak rendelkezésre. 131 világossejtes veserákos, három 1-es típusú papilláris veserákos, hét-hét 2-es típusú papilláris és nem osztályozható veserákos, hat Xp11-2 transzlokációs veserákos és három gyűjtőcsatorna carcinomás beteg halt meg daganathoz kapcsolható okok miatt. A medián túlélés 29 hónap (1-254 hónap) volt, míg a túlélő beteg medián utánkövetési ideje 68 hónapnak (2-313 hónap) bizonyult. Az 5 éves daganat-specifikus túlélés szignifikánsan eltért a világossejtes RCC és chromophob RCC ( $p=0.021$ ) vagy nem osztályozható RCC ( $p<0.001$ ) vagy Xp11.2 transzlokációs RCC ( $p<0,001$ ) között, de nem találtunk túlélésbeli különbséget a világossejtes, ill. a papilláris RCC-s betegek között ( $p=0,39$ ).

### **A grádus és a mikroszkópikus tumor necrosis jelentősége világoissejtes RCC-ben**

A Kaplan Meier statisztika nem mutatott szignifikáns eltérést a grade 1 vs. grade 2 differenciáltságú ( $p=0,55$ ), valamint a grade 3 vs. 4 differenciáltságú daganatok között ( $p=0,226$ ). A grade 1-es és 2-es, valamint a grade 3-as és 4-es daganatokat összevonva low-grade, illetve high-grade kategóriákat képeztünk, és a túlélés vizsgálat szignifikáns különbséget észlelt a két csoport között ( $p<0,0001$ ). Összehasonlítottuk a necrotikus és a nem necrotikus daganatokat is, és azt találtuk, hogy a necrotikus daganatok túlélése szignifikánsan rosszabb ( $p<0,001$ ). Viszont, ha figyelembe vettük a grádust is, akkor ez a különbség csak a high-grade daganatok esetén volt kimutatható. Egyváltozós Cox modellben az ISUP grádus, a TNM stádium, a pozitív rezekciós vonal, valamint a tumor necrosis, a tumoros óriássejtek, a rhabdoid/sarcomatoid átalakulás jelenléte bizonyult negatív prognosztikai tényezőnek. Többváltozós Cox modellben csak az ISUP grádus, a TNM stádium és a pozitív rezekciós vonal bizonyultak független prognosztikai tényezőnek.

### **A szöveti altípus és a grádus összefüggései papilláris RCC-ben**

A betegek százalékos túlélése a tumorok ISUP grádusa szerint a következőképpen alakult: grade 1 100%, grade 2 94%, grade 3 74% és grade 4 33%. A grade 2 differenciáltságú daganatok túlélése szignifikánsan jobb volt, mint a grade 3-as tumoroké ( $p=0.011$ ). Nem volt viszont túlélésbeli különbség a grade 1 vs. grade 2 ( $p=0.696$ ), valamint a grade 3 vs. grade 4 ( $p=0.445$ ) daganatok között, ezért a grade 1 és 2, továbbá a grade 3 és 4 tumorokat low-grade, illetve high-grade csoportokba vontuk össze. A két csoport 5 éves daganat-specifikus túlélése szignifikánsan eltért egymástól. Többváltozós Cox modellben az ISUP grádus és a TNM stádium független

prognosztikai tényezőnek bizonyult, ezzel szemben a szövet alcsoport (1-es vagy 2-es típus) nem bizonyult annak.

*A VILÁGOSSEJTES PAPILLÁRIS RCC KLINIKOPATOLÓGIAI, IMMUNHISZTOKÉMIAI és GENETIKAI JELLEMVONÁSAI*

A beválasztási kritériumok figyelembevételével 31 daganatot elemeztünk részletesen. Az összes daganatban észleltük a CK7 és a CA9 kifejeződését; a CD10 és az AMACR festés negatívak volt 27, illetve 30 esetben. FISH vizsgálattal egy esetben sem észleltünk papilláris RCC-re jellemző kromoszóma eltéréseket, sem pedig 3p delécióit. A szöveti megjelenés, az immunfenotípus, valamint a *VHL* mutációs és metilációs státuszok alapján 21 daganatot világossejtes papilláris RCC-nek, 10 tumort pedig világossejtes veseráknak soroltunk be.

**A világossejtes papilláris RCC általános jellegzeteségei**

A daganat 12 esetben nőknél, 9 esetben férfiakban alakult ki. Az átlag életkor 60 év volt. Az összes tumor egy gócu volt, az átlagos tumor méret pedig 23 mm-nek bizonyult.

**A világossejtes papilláris RCC-k mikroszkópos jellemvonásai**

Az összes tumor jól körülírt volt, és vékony kötőszövetes vagy pedig fibromusculáris átkötést képzett, amiben simaizomszövet egyértelműen látszott 13 esetben. Egy daganat mikroszkópikus gócból betört a sinus renalisba. A domináns növekedési mintázat tubulo-acináris volt, mellyel összefüggésben mikro-, ill. makrocysták képződését 12 esetben láttuk. Papilláris növekedést 14 daganatban észleltünk, de ez jellemzően csak gócos volt. Szolid területek kompakt sejtfészkekkel vagy trabeculákkal 11 tumorban voltak kimutathatók. A sejtmagok apikális elrendeződését 16

daganatban figyeltük meg, továbbá 18 tumor stromájában regisztráltuk simaizom szövet jelenlétét.

### **A világossejtes papilláris RCC immunhisztokémiai és genetikai tulajdonságai**

Diffúz CK7 expresszió volt megfigyelhető az összes daganatban. A CA9 immunfestés 17 esetben diffúz, 4 esetben pedig gócos pozitivitást mutatott, 17 daganatban ún. „cup-shaped” pozitívítás volt jelen. A CD10 reakció két tumorban fokálisan pozitív volt. A *VHL* szekvenálás 11 esetben volt sikeres, patogén mutációt egy esetben sem detektáltunk. 16 daganatban tudtuk elemezni a *VHL* gén metilációs státuszát, hipermetilációt egy mintában sem észleltünk.

### **A CK7-pozitív világossejtes RCC általános jellegzetességei**

A tumor 5-5 esetben fejlődött ki nőkben, ill. férfiakban. A betegek átlag életkora 51 év volt, az átlagos tumor méret pedig 29 mm-nek bizonyult.

### **A CK7-pozitív világossejtes RCC mikroszkópos jellemvonásai**

A domináns növekedési mintázat tubulo-acináris volt, melyet a cystikus, papilláris és a szolid követett. A sejtmagok apikális elrendeződése 6 tumorban volt kivehető, továbbá 2 daganatban simaizom gazdag stromát láttunk. Vesén túlterjedést nem észleltünk.

### **A CK7-pozitív világossejtes RCC immunhisztokémiai és genetikai tulajdonságai**

Valamennyi tumorban észleltük a CK7 és a CA9 együttes kifejeződését, az utóbbi 8 esetben diffúzan, 2 esetben pedig fokálisan volt pozitív; „cup-shaped” pozitívítást 6 daganatban figyeltünk meg. Diffúz CD10 pozitívítás két tumorban állt fenn. A *VHL* gén meghatározás 9 mintában volt

eredményes, melyek közül háromban észleltünk patogén mutációt. *VHL* gén promoter hipermetiláció 7 esetben volt jelen.

### **A két csoport betegeinek túlélési adatai**

A medián utánkövetési idő világossejtes papilláris RCC csoportban 52,5 hónap volt (1 - 184 hónap), a CK7-pozitív világossejtes RCC csoportban pedig 31,6 hónap (3 - 100 hónap) volt. Három beteg esetén nem álltak rendelkezésre túlélési adatok. Két beteg halt meg nem veserákkal összefüggő okok miatt. Progresszió vagy recidíva nem volt kimutatható a fennmaradó 26 betegben.

### *AZ Xp11.2 TRANSZLOKÁCIÓS RCC KLINIKOPATOLÓGIAI, IMMUNHISZTOKÉMIAI és GENETIKAI JELLEMVONÁSAI*

2804 átnézett tumor közül 28 bizonyult Xp11.2 transzlokációs RCC-nek. A diagnózist három eset kivételével FISH analízissel is megerősítettük.

### **Klinikai és túlélési adatok**

A vizsgálati csoportba 13 férfi és 15 nő tartozott. A medián életkor 60 évnek bizonyult (8 - 72 év). Három tumor alakult ki gyermekekben. Túlélési adat 21 betegnél állt rendelkezésre; a medián utánkövetési idő 14 hónap (2 - 321 hónap) volt. Regionális nyirokcsomó vagy távoli áttétek 13 esetben (9 esetben már a műtét előtt; 6 távoli and 3 regionális nyirokcsomó áttét) álltak fenn. Daganatspecifikus halálozást 7 esetben észleltünk, további egy beteg halálában pedig nem daganatos okok játszottak szerepet.

### **Az Xp11.2 RCC morfológiai jellemvonásai**

Az összes vizsgált tumor egy oldali és egy gócu volt. A daganatok mérete 15 mm és 160 mm között változott, az átlagos tumor méret 78,5 mm volt. Véna renalisba terjedés, sinus renalis infiltráció vagy capsula adiposa invázió 7, 8,

illetve 6 esetben volt megfigyelhető. A domináns növekedési mintázat a szolid volt, melyet a papilláris morfológia követett, továbbá időnként mind a két mintázat megfigyelhető volt a mintákban. Habos plasmájú sejtek, intracitoplasmaticus pigment, koleszterin kristályok, psammoma testek, valamint necrosis jelenlétét 7, 4, 1, 11 és 17 esetben regisztráltuk. A daganatok többsége a high-grade kategóriába tartozott.

#### **Az Xp11.2 RCC immunhisztokémiai tulajdonságai**

CA9 expressziót három esetben észleltünk, melyek közül kettő necrotikus volt. Minden daganatban negatív volt a CK7 festés, míg a CD10 reakció diffúz pozitív volt 17 tumorban. A TFE3 reakció 26 mintában erősen jelölte a sejtmagokat, viszont a Cathepsin K hat daganatban adott pozitív reakciót. A MelanA 4 mintában, a HMB45 pedig 3 tumorban fejeződött ki.

#### **Az Xp11.2 RCC-ben észlelt FISH eltérések**

A FISH reakció 25 esetben volt sikeres, a fennmaradó három esetben a minták minősége nem tette lehetővé az analízis elvégzését. 21 tumorban típusos szignál szétválást (split signals) láttunk, míg két esetben trunkálódott szignálokat észleltünk. Egy további mintában a jelek ugyan szétváltak, de szokatlanul közel voltak egymáshoz. Egy másik tumorban (nőbeteg) az egyik szignál pár teljesen eltűnt a daganatsejtekből, míg a környező ép veseparenchyma sejteiben kettő szignál pár volt azonosítható.

### **MEGBESZÉLÉS**

Az első vizsgálatban a veserák altípusok eloszlását, valamint a túlélést befolyásoló tényezőket elemeztük 928 beteg adatait felhasználva. A papilláris RCC viszonylag ritkán fordult elő; ACKD-hez társult RCC-t egyáltalán nem észleltünk a 16 végstádiumú vesebetegségben kialakult veserákok között. A daganatok immunfenotipizálása pontosabb alcsoport

meghatározást tesz lehetővé, tapasztalataink szerint a CA9, CK7, CD10, AMACR, valamint TFE3 antitestekből álló panel megfelelően használható (és finanszírozott) a napi leletezés során. A világossejtes, valamint a papilláris veserákok low-grade és high-grade csoportokra bonthatók, a kórjóslatuk eltérő. Többváltozós modellben a mikroszkópos tumorsejt necrosis nem bizonyult független prognosztikai tényezőnek.

A következő vizsgálat során 31 olyan daganat immunfenotípusát és genetikai jellemvonásait elemeztük, amelyek világos sejtekből épültek fel, jól differenciáltak voltak (ISUP grade 1-2) és tubulopapilláris szerkezetet képeztek. 21 esetet világossejtes papilláris RCC-nek, 10 esetet pedig CK7 - pozitív világossejtes veseráknak soroltunk. A következő megállapításokat tettük. Először is, a világossejtes papilláris RCC-ben a neve ellenére a papilláris megjelenés ritka, ezért az aktuális *terminus technicus*-t félrevezetőnek tartjuk, a „tubulo-papilláris” jelzőt helyesebbnek gondoljuk. Másodszor a sejtmagok apikális elrendeződése és a CA9 „cup-shaped” pozitivitás nem létfontosságú tulajdonságok. Harmadrészt továbbra sem bizonyított a daganat rosszindulatú természete. Negyedszer, létezik világossejtes RCC papilláris növekedéssel, diffúz CK7 expresszióval és *VHL* eltéréssel. Ezeket az eseteket csak molekuláris vizsgálattal lehet a világossejtes papilláris RCC-től elkülöníteni. Végezetül mind a két daganatfőleség indolens viselkedésű és kedvező kimenetelű.

A harmadik munka során 28 Xp11.2 RCC-t elemeztünk klasszikus leíró mikroszkópos módszerekkel, immunfestésekkel és FISH vizsgálatokkal. Két esetben furcsa morfológiájú tumort tudunk kimutatni, egyet anaplasias megjelenéssel egyet pedig rhabdoid morfológiával. Egy esetben szokatlan FISH mintázatot, nevezetesen egy szignál pár teljes elvesztését észleltük a

tumorsejtekben. Az átlagos utánkövetési idő több mint 4 év volt, és megállapítottuk, hogy az Xp11.2 RCC-nek inkább rossz a kórjárólata.

Összefoglalva diagnosztikus tapasztalatokat szereztünk mind a gyakori, mind pedig a ritka veserákokkal kapcsolatosan, ami képessé tesz bennünket arra, hogy a saját diagnosztikus tevékenységünk mellett konzultatív tevékenységet is biztonsággal végezzünk. A valid túlélési adatok alapján prognosztikai csoportokat határoztunk meg, ami jobb beteg követést és tumor gondozást tehet lehetővé. Magyarországon elsőként tanulmányoztuk a világossejtes papilláris, illetve az Xp11.2 transzlokációs RCC-t, melynek során megállapítottuk az entitások gyakoriságát, illetve klinikopatológiai, immunhisztokémiai és genetikai jellegzetességeiket. A kétes esetek elkülönítésében elengedhetetlenek az immunhisztokémiai és a genetikai vizsgálatok. Tapasztalatainkra alapozva a veserákok főbb szöveti, immunhisztokémiai és genetikai jellemzőit rövid táblázatban foglaltuk össze.

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Hálával tartozom témavezetőmnek, dr. Iványi Bélának, aki kiváló szakmai és tudományos alapokat biztosított számomra és mindenben támogatott.

Köszönettel tartozom legközelebbi kollégáimnak, dr. Jenei Alexnak, dr. Somorác Áronnak, dr. Pósfai Boglárkának és Hajdu Adriennek. Segítségük nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Köszönet illeti a kollaboráló kollégákat: dr. Micsik Tamás, dr. Semjén Dávid, dr. Kóczyán Katalin, dr. Imre Dániel, dr. Kulka Janina, dr. Sági Zoltán és dr. Sejben István.

Végezetül köszönöm a családom és a szeretteim támogatását.



	CCRCC	PRCC T1	PRCC T2	ChRCC	CCPRCC	Xp11.2 RCC	CDC	MTSCC
Dominás sejttípus	Világos	Basophil	Eosinophil	Eosinophil	Világos	Világos, eosinophil	Eosinophil	Basophil
Jellemző szerkezet	Szolid	Papilláris, ritkán szolid	Papilláris	Szolid	Papilláris, tubuláris	Papilláris	Tubuláris, szolid	Tubuláris
Egyéb jellemzők	Kapilláris hálózat	Habossejtek, low-grade	Habossejtek, high-grade	Perinucleáris halo-k	Simaizomstroma	Psammoma testek	Desmoplasia, lobsejtek	Mucin
CA9	++	-	-	-	+ (cup-shaped)	+/-	+/-	-
CK7	+/-	++	+/-	++	++	-	++	++
CD10	++	+	+/-	-	-	++	-	+
AMACR	+/-	++	+	-	+/-	+	+	++
Egyéb IHC	Vim +	Vim +	Vim +	CD117 +, Vim -	Ø	TFE3 +, melanocytamarkerek +	p63 -, CK20-GATA3 -, <i>U.europeus</i> +	Vim +
Genetika	-3p, <i>VHL</i> mutáció, metiláció	<i>c-MET</i> mutáció, +7, +17, -Y	Ø	Poli- és monoszómiák	Ø <i>VHL</i> eltérés	<i>TFE3</i> transzlokáció	Ø	Ø; de nincs +7, +17, -Y

**Ha a szöveti megjelenés, az immunfestések és a genetikai vizsgálatok nem vezetnek eredményre, és a tumor PAX8 pozitív, továbbá urothelsejtes carcinoma és áttét kizárható, akkor a daganatot nem osztályozható veseráknak kell tartani.** [CCRCC = világossejtes carcinoma, PRCC T1 = 1-es típusú papilláris carcinoma, PRCC T2 = 2-es típusú papilláris carcinoma, ChRCC = chromophob carcinoma, CCPRCC = világossejtes papilláris carcinoma, Xp11.2 RCC = Xp11.2 transzlokációs carcinoma, CDC = gyűjtőcsoportú carcinoma, MTSCC = mucinosus tubuláris és orsósejtes carcinoma, Vim = vimentin]