

RENAL CELL TUMORS - NEW CLASSIFICATION ACCORDING TO WORLD HEALTH ORGANISATION (2022)

TUMORI POREKLA BUBREŽNOG PARENHIMA - NOVA KLASIFIKACIJA PREMA SVETSKOJ ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI (2022)

Gorana Nikolić¹, Sanja Radojević Škodrić¹, Tatjana Pekmezović²

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju „Dr Đorđe Joannović“, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: gorana.nikolic03@gmail.com

Abstract

The fifth edition of the World Health Organization's classification of urogenital tumors, published in 2022, includes significant revisions regarding the classification of kidney cancer.

In addition to the basic subsections for each type of kidney cancer, such as epidemiology, etiology, macroscopic and microscopic descriptions, and genetic research, a subsection called “Essential and Desired Diagnostic Criteria” has been included in the fifth edition of the WHO, which represents morphological diagnostic criteria combined with immunohistochemistry and relevant molecular tests. The global introduction of massive parallel sequencing will result in a diagnostic shift from morphology to molecular analysis. Therefore, a molecularly guided Classification of kidney tumors has been introduced, taking into account recent discoveries in renal tumor genomics.

Such newly molecularly defined epithelial kidney tumors include SMARCB1-deficient medullary renal cell carcinoma (RCC), *TFEB*-altered RCC, *ALK*-rearranged RCC, and *ELOC*-mutated RCC. Eosinophilic solid and cystic RCC is a new morphologically defined RCC entity primarily characterized by immunohistochemical positivity for CD20. Considering that kidney cancers are resistant to chemotherapy and radiation therapy, immunotherapy has been introduced for RCCs with detected mutations and has shown promising results and therapeutic responses. For this reason, it is necessary to incorporate molecular testing into standard routine diagnostics in order to initiate immunotherapy for patients, thereby improving quality of life and extending overall survival.

Keywords:

renal cell tumors,
renal cell carcinomas,
World Health
Organization
classification,
molecular analyses

Sažetak

Peto izdanje klasifikacije urogenitalnih tumora Svetske zdravstvene organizacije (SZO), objavljeno 2022. godine, sadrži značajne revizije u pogledu klasifikacije karcinoma bubrega.

Pored osnovnih pododeljaka za svaki karcinom bubrega, kao što su epidemiologija, etiologija, makroskopski i mikroskopski opis, genetska istraživanja, u peto izdanje SZO je uključen i pododeljak „Osnovni i poželjni dijagnostički kriterijumi“, koji predstavlja morfološke dijagnostičke kriterijume, kombinovane sa imunohistohemijom i relevantnim molekularnim testovima. Globalno uvođenje masovnog paralelnog sekvenciranja će rezultirati dijagnostičkim pomakom sa morfologije na molekularne analize. Stoga je uvedena molekularno vođena klasifikacija tumora bubrega, uzimajući u obzir nedavna otkrića u genomici ovih tumora.

Takvi novi, molekularno definisani epitelni tumori bubrega uključuju SMARCB1 deficijentni medularni karcinom bubrežnih ćelija (engl. *renal cell carcinoma* - RCC), RCC izmenjen transkripcionim faktorom EB (*TFEB*), RCC preuređen anaplastičnom limfomskom kinazom (*ALK*) i RCC mutiran elonginom C (*ELOC*). Eozinofilni solidni i cistični RCC je nov morfološki definisan RCC entitet koji na prvom mestu karakteriše imunohe-mijska pozitivnost na CD20. S obzirom na to da su karcinomi bubrega rezistentni na he-mio- i radioterapiju, uvedena je imunoterapija kod RCC koji imaju detektovane mutacije i koja je pokazala rezultate i dobar terapijski odgovor. Iz tog razloga je neophodno da se uvedu molekularna testiranja prilikom standardne rutinske dijagnostike, kako bi se pacijentima uvela imunoterapija i time poboljšao kvalitet i produžio životni vek.

Ključne reči:

tumori bubrega,
karcinomi bubrega,
klasifikacija Svetske
zdravstvene organizacije,
molekularne analize

Uvod

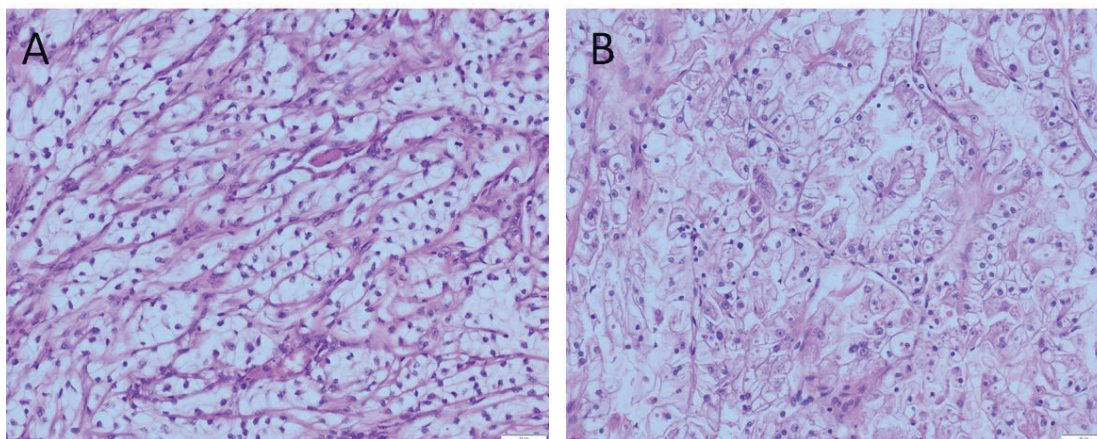
Tumori porekla bubrežnog parenhima nastaju neoplastičnom transformacijom epitela tubula. poslednjih godina u celom svetu rastu incidencija i smrtnost tumora bubrega, pogotovo u socioekonomski razvijenim zemljama. Incidencija karcinoma bubrežnog parenhima je 2% od svih registrovanih karcinoma, a smrtnost je oko 2% na globalnom nivou. Češće se javlja kod muškaraca i predstavlja 7. najčešći karcinom kod muškaraca, a 10. najčešći karcinom kod žena (1). Faktori rizika koji doprinose nastanku karcinoma bubrega su gojaznost, pušenje, hipertenzija, stečena cistična bolest bubrega, ekspozicija hemijskim supstancama i genetska predispozicija. Podtipovi tumora bubrega su, prema aktuelnim kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u petom izdanju klasifikacije urogenitalnih tumora, imenovani na osnovu preovlađujućih karakteristika citoplazme kao što su karcinom bubrega sa svetlim ćelijama (engl. *clear cell RCC* - ccRCC) (**slika 1**), karcinom bubrega sa hromofobnim ćelijama (engl. *chromophobe RCC* - chRCC) (**slika 2**) i benigni tumor bubrega sa onkocitnim ćelijama - onkocitom (engl. *renal oncocytoma* - RO) (**slika 3**).

Pored citoplazmatskih osobina, određivanje podtipova tumora se vršilo i na osnovu arhitektonskih karakteristika (npr. papilarni karcinom - pRCC) (**slika 4**), anatomske lokacije tumora (npr. karcinom sabirnih kanala i medularni karcinomi), korelacije sa specifičnom pozadinom bubrežne bolesti (npr. RCC povezan sa stečenom cističnom bolešću), ali i karakterističnim molekularnim promenama (npr. translokacijski karcinomi porodice MiT i karcinomi bubrega sa nedostatkom sukcinat dehidrogenaze) ili sindromima koji se javljaju kod pacijenata sa porodičnom predispozicijom (npr. nasledna

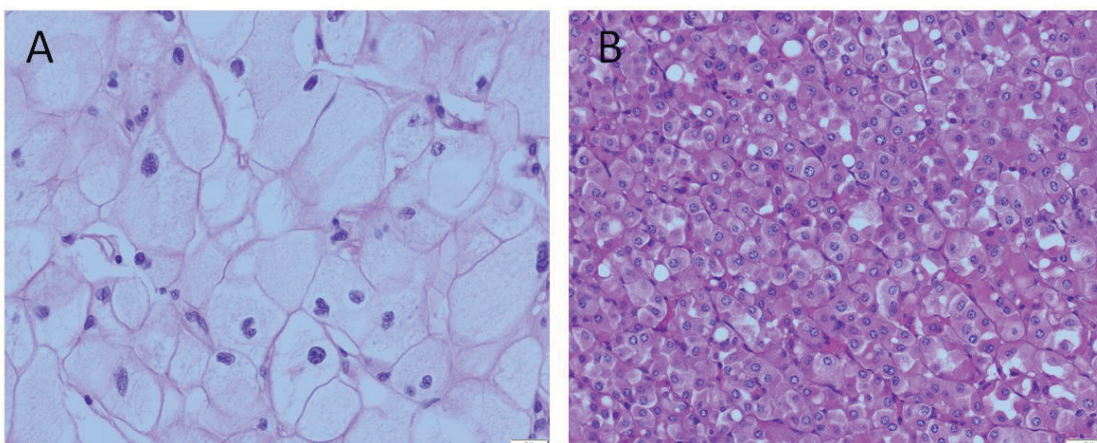
leiomiomatoza i RCC (engl. *hereditary leiomyomatosis and RCC* - HLRCC)) (2).

Iako je treće izdanje klasifikacije urogenitalnih tumora SZO već 2004. godine imenovalo neke entitete tumora bubrega na osnovu molekularnih promena (npr. translokacijski karcinomi MiT porodice) (3), sveobuhvatna molekularna klasifikacija bubrežnih tumora nije u potpunosti završena (4). Kako će se istraživanja u cilju identifikacije molekularnih promena u tumorima bubrega sa nejasnom morfologijom nastaviti, SZO je iz 2022. pored tumora bubrega zasnovanih na morfologiji, uvela i molekularno vođenu klasifikaciju tumora bubrega (5).

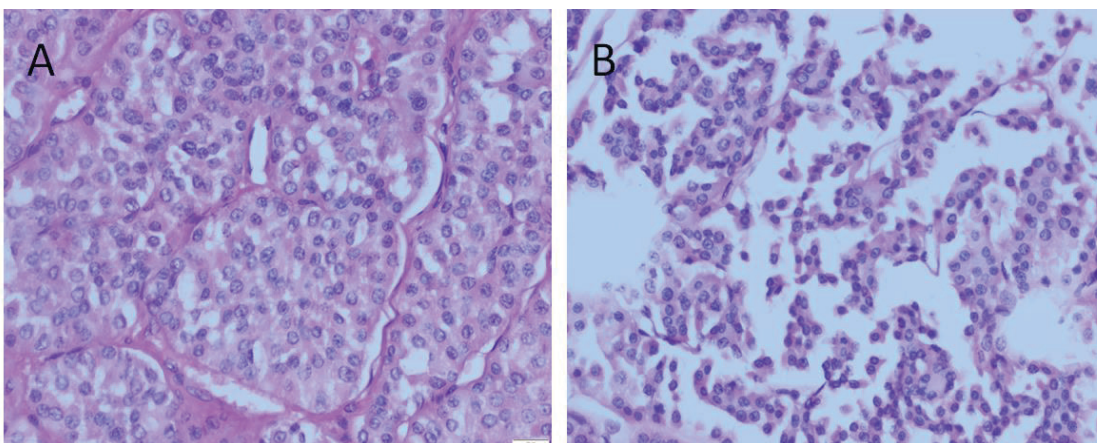
Tumori bubrega definisani molekularnim ispitivanjem mogu pokazati veoma heterogene morfološke aspekte i ne mogu se dijagnostikovati samo morfologijom. U ovu kategoriju karcinoma spadaju medularni RCC sa nedostatkom *SMARCB1* gena (6), *TFEB* izmenjen RCC (7, 8), RCC sa *ALK* rearanžmanom (9) i RCC sa mutiranim elonginom C (*ELOC*) (10). Može se tvrditi da su ccRCC i metanefrični adenomi takođe molekularno definisani entiteti jer je inaktivacija *Von Hippel-Lindau* (VHL) gena prisutna u većini slučajeva ccRCC (11) i *BRAF* p.V600E mutacija u skoro svim metanefričnim tumorima (12). Važno je da mutacija VHL u ccRCC verovatno predstavlja drugačiji klinički fenotip (13, 14). Stoga je za preciznu dijagnozu potrebna morfološka deskriptivna dijagnoza zasnovana na optičkoj mikroskopiji i imunohistohemiji (engl. *immunohistochemistry* - IHC), kao i komentar mogućih osnovnih molekularnih promena. U skladu sa ovim, u petom izdanju SZO je za svaki opisani tumor uključen i pododeljak „osnovni i poželjni dijagnostički kriterijumi“, koji se primenjuje za svaki tip tumora. Ovo uključuje kliničke, radiološke, molekularne i histološke kriterijume i IHC, kao i molekularne biomarkere. Integracija klasičnih histoloških



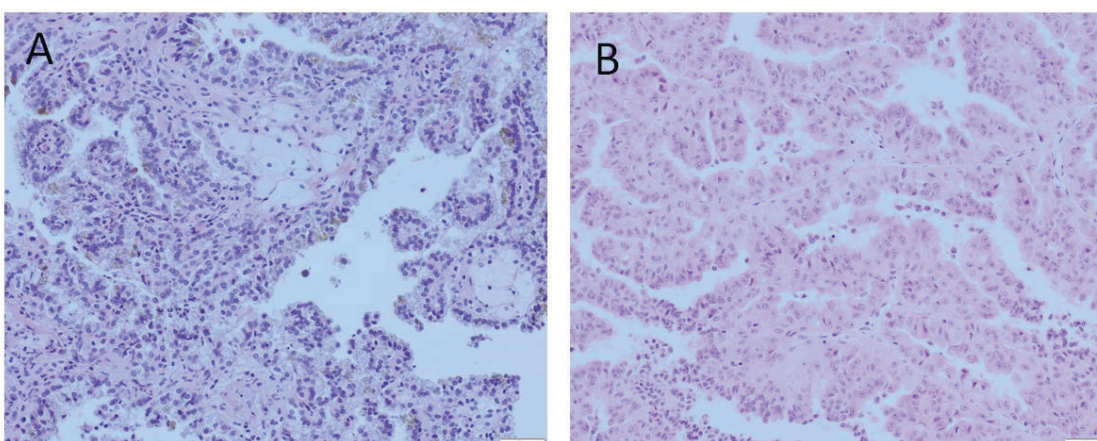
Slika 1. Mikrofotografija svetloćelijskog karcinoma bubrega: (A) - niskog nuklearnog gradusa, (B) - visokog nuklearnog gradusa.



Slika 2. Mikrofotografija hromofobnog karcinoma bubrega: (A) - klasična varijanta, (B) - eozinofilna varijanta.



Slika 3. Mikrofotografija onkocitoma bubrega: (A) - solidna varijanta, (B) - mikrocistična varijanta.



Slika 4. Mikrofotografija papilarnog karcinoma bubrega: (A) - niskog gradusa, (B) - visokog gradusa.

dijagnoza sa naprednim molekularnim tehnikama, kao što su profilisanje metilacije, sekvenciranje RNK, sekvenciranje celog genoma ili sekvenciranje celog egzoma, preduslov je za personalizovanije terapijske strategije (6). Mnoge laboratorije nemaju mogućnost ili pristup naprednim molekularnim alatima. U **tabeli 1** je prikazana nova klasifikacija prema SZO.

Nova imena i entiteti tumora bubrega po novoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije

Eozinofilni solidni i cistični karcinom bubrežnih ćelija

Eozinofilni solidni i cistični (ESC) RCC prihvaćen je kao zaseban entitet, sa skupom „klasičnih“ histoloških karakteristika, karakterističnom imunoekspresijom citokeratina 20 (CK 20) i promenama na *TSC* genu (15). Klinički, prvi put je prijavljeno da ESC RCC pokazuje

indolentno ponašanje (16-18). Eozinofilni solidni i cistični RCC doprinosi spektru povezanih bubrežnih neoplazmi sa promenama u *TSC* genima i aktivacijom mTOR puta, što otvara mogućnost primene ciljanih terapija kao što su mTOR inhibitori (15).

Karcinom bubrežnih ćelija sa mutiranim *el*onginom C

Karcinom bubrežnih ćelija sa *ELOC* mutacijom (ranije *TCEB1*) ima širok morfološki spektar, ali je glavna diferencijalna dijagnoza ccRCC ili papilarni RCC sa svetlim ćelijama. Ne može se postaviti bez molekularnog testiranja. Bez molekularnog potvrđivanja, ovaj tip karcinoma bi se dijagnostikovao kao ccRCC sa izraženom fibromuskularnom septacijom i CK7 pozitivnošću i sa napomenom da u diferencijalnu dijagnozu dolazi u obzir *ELOC* mutirani RCC. Prema ograničenom iskustvu, većina ovih neoplazmi ima indolentno ponašanje nakon resekcije tumora (19).

Tabela 1. Nova klasifikacija tumora bubrega prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (2022).

KLASIFIKACIJA TUMORA BUBREGA PREMA SVETSKOJ ZDRAVSTVENOJ KLASIFIKACIJI IZ 2022. GODINE
TUMORI BUBREGA SA SVETLIM ĆELIJAMA (engl. <i>CLEAR CELL TUMORS</i>)
1. Svetloćelijski karcinom bubrežnog parenhima (engl. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
2. Multilokularna cistična neoplazma bubrega niskog malignog potencijala (engl. <i>multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential</i>)
PAPILARNI TUMORI BUBREGA
1. Papilarni adenom (engl. <i>papillary adenoma</i>)
2. Papilarni karcinom (engl. <i>papillary renal cell carcinoma</i>)
ONKOCITNI I HROMOFOBNI TUMORI BUBREGA
1. Onkocitom (engl. <i>oncocytoma</i>)
2. Hromofobni karcinom (engl. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i>)
3. Drugi onkocitni tumori (izuzev onkocitoma i hromofobnog karcinoma) (engl. <i>other oncocytic tumours of the kidney</i>)
TUMORI POREKLA SABIRNIH KANALIĆA
1. Karcinom porekla sabirnih kanalića (engl. <i>collecting duct carcinoma</i>)
DRUGI TUMORI BUBREGA
1. Svetloćelijski papilarni tumor bubrega (engl. <i>clear cell papillary renal cell tumour</i>)
2. Mucinozni, tubularni i vretenasti karcinom bubrega (engl. <i>mucinous tubular and spindle cell carcinoma</i>)
3. Tubulocistični karcinom bubrega (engl. <i>tubulocystic renal cell carcinoma</i>)
4. Karcinom bubrega udružen sa stečenom cističnom bolešću bubrega (engl. <i>acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma</i>)
5. Eozinofilni solidni i cistični karcinom bubrega (engl. <i>eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma</i>)
6. Karcinom bubrega, neklasifikovan (engl. <i>renal cell carcinoma, NOS</i>)
MOLEKULARNO KLASIFIKOVANI TUMORI BUBREGA (engl. <i>MOLECULARLY DEFINED RENAL CARCINOMAS</i>)
1. Karcinom bubrega sa rearanžmanom <i>TFE3</i> gena (engl. <i>TFE3-rearranged renal cell carcinomas</i>)
2. Karcinom bubrega sa alteracijom <i>TFEB</i> gena (engl. <i>TFEB-altered renal cell carcinomas</i>)
3. <i>ELOC</i> mutirani karcinom bubrega (engl. <i>ELOC (formerly TCEB1)-mutated renal cell carcinoma</i>)
4. Karcinom bubrega sa deficijencijom fumarat-dehidrogenaze (engl. <i>fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma</i>)
5. Sindrom nasledne leiomiomatoze udružene sa karcinomom bubrega (engl. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cell carcinoma</i>)
6. Karcinom bubrega sa deficijencijom sukcinat-dehidrogenaze (engl. <i>succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma</i>)
7. Karcinom bubrega sa <i>ALK</i> rearanžmanom (engl. <i>ALK-rearranged renal cell carcinomas</i>)
8. Medularni karcinom, neklasifikovan (engl. <i>medullary carcinoma, NOS</i>)

Karcinom bubrežnih ćelija sa rearanžmanom anaplastičnom limfomskom kinazom

Karcinom bubrežnih ćelija sa *ALK* rearanžmanom je veoma redak podtip RCC (9,20,21). Ovaj RCC ima obilnu eozinofilnu citoplazmu, upečatljivu citoplazmatiku vakuolizaciju, ali veoma heterogen i širok morfološki spektar, ponekad i sa prisustvom mucina. Ovo je dijagnoza isključenja, a neophodno je da se uradi imunohistohemijско bojenje na *ALK* i/ili *in situ* hibridizacija pre nego što se slučaj zaključi kao „neklasifikovan“. Njegovo kliničko ponašanje je veoma heterogeno, ali su neki pacijenti imali pozitivne odgovore na ciljanu (engl. *target*) terapiju *ALK* inhibitorima (22).

Medularni karcinom bubrežnih ćelija sa nedostatkom SMARCB1

Ovaj tip RCC se javlja u meduli bubrega, uključujući karcinom sabirnog kanala i medularni RCC. Dok su karcinomi sabirnih kanala zadržali SMARCB1 (takođe poznat kao INI1), medularni RCC pokazuje gubitak SMARCB1 (23-25). Ove neoplazme su stoga nazvane medularni RCC sa nedostatkom SMARCB1. Medularni RCC sa nedostatkom SMARCB1 je veoma agresivan i često se javlja kod mladih pacijenata sa anemijom srpastih ćelija. Neki neklasifikovani slučajevi RCC sa medularnim fenotipom mogu pokazati potpuni gubitak SMARCB1, ali nema povezanosti sa hemoglobinopatijama, što sugeriše da srpasta ćelija nije preduslov za ovu genetsku leziju (26). Važno je shvatiti da drugi podtipovi karcinoma bubrega mogu imati sekundarni gubitak SMARCB1, na primer, ccRCC sa sarkomatoidnom diferencijacijom, translokacijski RCC ili RCC sa nedostatkom fumarat hidrataze (FH) (27).

Karcinom bubrežnih ćelija izmenjen transkripcionim faktorom EB

U četvrtom izdanju SZO klasifikacije tumora bubrega *TFEB* translokacijski RCC je uključen u porodicu MiTF translokacijskih karcinoma (28). Pored *TFEB* translokacija, poslednjih godina je prijavljena i *TFEB* amplifikacija, što je rezultiralo označavanjem nove RCC potkategorije (8). Dok je *TFEB* translokacijski RCC indolentniji od *TFE3* translociranog RCC, RCC sa amplifikacijom *TFEB* predstavlja visoko agresivne tumore (8).

Karcinom bubrežnih ćelija sa deficijencijom fumarat hidrataze

Karcinom bubrežnih ćelija povezan sa sindromom hereditarne leiomatoze sa dijagnostičkim nedostatkom FH bio je poseban tumorski entitet u klasifikaciji SZO iz 2016. (8). Studije klasifikacije SZO posle 2016. godine identifikovale su nedostatak FH u mnogim slučajevima koji su opisani kao „neklasifikovani karcinomi bubrega visokog stepena“, „tubulocistični karcinomi sa dediferenciranim područjima“, „papilarni karcinom tipa

2“ i „karcinomi sabirnih kanalića“ (29-31). Stoga je RCC sa nedostatkom FH poželjna terminologija za RCC sa kompatibilnom morfoloijom, negativnom FH imunofenotipom (koji je visoko specifičan, ali nepotpuno osetljiv), pozitivnim 2SC imunofenotipom (koji je visoko osetljiv, ali nepotpuno specifičan) i/ili patogenom FH mutacijom kod tumora, kada je klinička i porodična istorija leiomioma kože i materice neizvesna, a genetski status nepoznat (32). U porodičnim slučajevima, termin RCC povezan sa HLRCC sindromom i dalje je prihvatljiv. U toku su razne studije u kojima se primenjuju erlotinib i bevacizumab za lečenje RCC sa deficijencijom FH i do sada su se pokazale kao uspešne (33).

Uticaj nove klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije 2022. na papilarni tip karcinoma bubrežnih ćelija

Delahunt i *Eble* su pre dve decenije predložili da se razlikuju papilarni tip 1 i tip 2 RCC (34). Morfoloija ovih varijanti je opisana u klasifikaciji SZO iz 2004. godine i tada su prijavljene molekularne razlike (35). Nedavne molekularne studije ukazuju da papilarni RCC tipa 2 možda ne predstavlja jedan dobro definisan entitet već pojedinačne podgrupe sa različitim molekularnom pozadinom (36). Spektar papilarnog RCC se razvija, a neki entiteti se sada smatraju nezavisnim tumorima sa specifičnom kliničkom i molekularnom pozadinom, na primer, sporadični RCC sa nedostatkom FH, tubulocistični RCC, ESC RCC, papilarni RCC sa svetlim ćelijama, RCC sa nedostatkom SMARCB1 i MiTF porodica RCC. Iako se papilarni RCC tip 1 može smatrati klasičnim RCC sa papilarnom morfoloijom, postoje i novi entiteti sa papilarnim karakteristikama, koji se zapravo smatraju varijantama papilarnog RCC. Ovo uključuje papilarnu bubrežnu neoplazmu sa obrnutim polaritetom (engl. *papillary renal neoplasm with reverse polarity* - PRNRP) (37), dvofazni hijalinizirajući psamomatozni RCC (engl. *biphasic hyalinizing psammomatous RCC* - BHP RCC) (38), dvofazni skvamoidni/alveolarni RCC (39) ili folikularni RCC nalik štitnoj žlezdi (engl. *thyroid-like follicular RCC* - TLF RCC) (40-42).

Nove neoplazme bubrega slične onkocitomima ili hromofobnim karcinomima

Svetska zdravstvena organizacija je raspravljala o nekoliko entiteta koji su značajno proširili spektar bubrežnih neoplazmi sličnih onkocitomu ili hromofobnom karcinomu. Dok su neki od ovih entiteta sa eozinofilnom ili onkocitnom citoplazmom sada dobro definisani, kao što su SDH deficijentni RCC (42), ESC RCC (15) i FH deficijentni RCC (30), drugi se smatraju entitetima u nastajanju za čije se detaljno objašnjenje prikupljaju podaci, kao što su eozinofilni vakuolisani tumor (EVT) (43) i onkocitni tumor niskog stepena (engl. *low-grade oncocytic tumor* - LOT) (44-45). Neklasifikovani RCC sa karakteristikama sličnim

onkocitomu ili hromofobnom karcinomu može pokazati mutacije *TSC2* ili mutacije *mTOR* kao primarne molekularne promene (46). Zbog toga je odlučeno da se stvori kategorija „drugih onkocitnih/hromofobnih RCC“ za ove tumore sa niskim metastaznim potencijalom jer se uobičajene *TSC* mutacije mogu naći u mnogim drugim tipovima tumora. Glavna prednost za stvaranje ove kategorije je potencijal daljih kliničkih i molekularnih studija na ovim retkim tumorima. Onkocitni tumori sa niskim malignim potencijalom i EVT ne bi trebalo da se svrstavaju u grupu „RCC, neklasifikovani (NOS)“, jer su neklasifikovani karcinomi uglavnom visoko agresivnog biološkog ponašanja.

Zaključak

Prema dosadašnjim ispitivanjima, koja su prevashodno bazirana na molekularnim mehanizmima, SZO je predložila čitav spektar novih entiteta, iako postoje morfološka preklapanja sa već postojećim tipovima RCC. S obzirom na to da su karcinomi bubrega rezistentni na hemio- i radioterapiju, uvedena je imunoterapija kod RCC koji imaju detektovane mutacije i koja je pokazala rezultate, ali nedovoljno dobre. I pored primene antitela za antivaskularni faktor rasta (VEGF), inhibitora VEGF receptora tirozin kinaze, inhibitora *mTOR* puta i drugih, prognoza pacijenata je poboljšana, ali i dalje nedovoljna. Iz tog razloga je neophodno da se uvedu molekularna testiranja prilikom standardne rutinske dijagnostike, kako bi se pacijentima uvodila imunoterapija i time poboljšao kvalitet i produžio životni vek.

Literatura

- Sung WW, Wang SC, Hsieh TY, Ho CJ, Huang CY, Kao YL, et al. Favorable mortality-to-incidence ratios of kidney Cancer are associated with advanced health care systems. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):792.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997; 183(2):131-3.
- Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. Tumours of the kidney. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO Classification of tumors. 2004; 4:11-76.
- Clark DJ, Dhanasekaran SM, Petralia F, Pan J, Song X, Hu Y, et al. Integrated proteogenomic characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Cell*. 2019; 179(4):964-83.e31.
- WHO. Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 5th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
- Irmisch A, Bonilla X, Chevrier S, Lehmann KV, Singer F, Toussaint NC, et al. The tumor profiler study: integrated, multi-omic, functional tumor profiling for clinical decision support. *Cancer Cell*. 2021; 39(3):288-93.
- Argani P, Lae M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, et al. Renal carcinomas with the t (6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(2):230-40.
- Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung YS, Ning Y, Epstein JI, et al. TFEB-amplified renal cell carcinomas: an aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(11):1484-95.
- Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Akre MK, Leibovich BC, Thompson RH, et al. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol*. 2012; 25(11):1516-25.
- Shah RB, Stohr BA, Tu ZJ, Gao Y, Przybycin CG, Nguyen J, et al. "Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma" harbor somatic mutations of *TSC1*, *TSC2*, *MTOR*, and/or *ELOC* (*TCEB1*): clinicopathologic and molecular characterization of 18 sporadic tumors supports a distinct entity. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(5):571-81.
- Turajlic S, Xu H, Litchfield K, Rowan A, Chambers T, Lopez JI, et al. Tracking cancer evolution reveals constrained routes to metastases: TRACERx renal. *Cell*. 2018; 173(3):581-94.e12.
- Choueiri TK, Cheville J, Palescandolo E, Fay AP, Kantoff PW, Atkins MB, et al. BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol*. 2012; 62(5):917-22.
- Dagher J, Kammerer-Jacquet SF, Brunot A, Pladys A, Patard JJ, Bensalah K, et al. Wild-type VHL clear cell renal cell carcinomas are a distinct clinical and histologic entity: a 10-year follow-up. *Eur Urol Focus*. 2016; 1(3):284-90.
- Batavia AA, Schraml P, Moch H. Clear cell renal cell carcinoma with wild-type von Hippel-Lindau gene: a non-existent or new tumour entity? *Histopathology*. 2019; 74(1):60-7.
- Palsgrove DN, Li Y, Pratilas CA, Lin MT, Pallavajjala A, Gocke C, et al. Eosinophilic solid and cystic (ESC) renal cell carcinomas harbor *TSC* mutations: molecular analysis supports an expanding clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(9):1166-81.
- Trpkov K, Hes O, Bonert M, Lopez JI, Bonsib SM, Nesi G, et al. Eosinophilic, solid, and cystic renal cell carcinoma: clinicopathologic study of 16 unique, sporadic neoplasms occurring in women. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(1):60-71.
- Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, Lopez JI, Nesi G, Comperat E, et al. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC): further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(10):1299-308.
- Yunker A, Holder L, Nething J. Newly described eosinophilic, solid and cystic renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Arch Nephrol Urol*. 2020; 3(2):38-45.
- Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, et al. *TCEB1*-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol*. 2015; 28(6):845-53.
- Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer*. 2012; 118(18):4427-36.
- Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol*. 2011; 24(3):430-42.
- Tao JJ, Wei G, Patel R, Fagan P, Hao X, Bridge JA, et al. ALK fusions in renal cell carcinoma: response to entrectinib. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2:1-8.
- Calderaro J, Moroch J, Pierron G, Pedetour F, Grison C, Maillé P, et al. *SMARCB1/INI1* inactivation in renal medullary carcinoma. *Histopathology*. 2012; 61(3):428-35.
- Calderaro J, Masliah-Planchon J, Richer W, Maillot L, Maille P, Mansuy L, et al. Balanced translocations disrupting *SMARCB1* are hallmark recurrent genetic alterations in renal medullary carcinomas. *Eur Urol*. 2016; 69(6):1055-61.
- Jia L, Carlo MI, Khan H, Nanjangud GJ, Rana S, Cimera R, et al. Distinctive mechanisms underlie the loss of *SMARCB1* protein expression in renal medullary carcinoma: morphologic and molecular analysis of 20 cases. *Mod Pathol*. 2019; 32(9):1329-43.
- Colombo P, Smith SC, Massa S, Renne SL, Brambilla S, Pescechiera R, et al. Unclassified renal cell carcinoma with medullary phenotype versus renal medullary carcinoma: lessons from diagnosis in an Italian man found to harbor sickle cell trait. *Urol Case Rep*. 2015; 3(6):215-8.

27. Yu L, Li J, Xu S, Navia Miranda M, Wang G, Duan Y. An Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with SMARCB1 (INI1) inactivation in adult end-stage renal disease: a case report. *Diagn Pathol.* 2016; 11(1):98.
28. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016; 70(1):93-105.
29. Smith SC, Trpkov K, Chen YB, Mehra R, Sirohi D, Ohe C, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(11):1457-72.
30. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(7):865-75.
31. Smith SC, Sirohi D, Ohe C, McHugh JB, Hornick JL, Kalariya J, et al. A distinctive, low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2017; 71(1):42-52.
32. Wyvekens N, Valtcheva N, Mischo A, Helmchen B, Hermanns T, Choschzick M, et al. Novel morphological and genetic features of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in HLRCC syndrome patients with a tailored therapeutic approach. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020; 59(11):611-9.
33. Srinivasan R, Su D, Stamatakis L, Siddiqui MM, Singer E, Shuch B, et al. 5 Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib. *Eur J Cancer.* 2014; 50:8.
34. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997; 10(6):537-44.
35. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol.* 1998; 153(5):1467-73.
36. Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal- cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374(2):135-45.
37. Al-Obaidey KI, Eble JN, Cheng L, Williamson SR, Sakr WA, Gupta N, et al. Papillary renal neoplasm with reverse polarity: a morphologic, immunohistochemical, and molecular study. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(8):1099-111.
38. Argani P, Reuter VE, Eble JN, Vlatkovic L, Yaskiv O, Swanson D, et al. Biphasic hyalinizing psammomatous renal cell carcinoma (BHP RCC): a distinctive neoplasm associated with somatic NF2 mutations. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(7):901-16.
39. Hes O, Condom Mundo E, Peckova K, Lopez JI, Martinek P, Vanecek T, et al. Biphasic squamoid alveolar renal cell carcinoma: a distinctive subtype of papillary renal cell carcinoma? *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(5):664-75.
40. Angell SK, Pruthi R, Freiha FS. Primary thyroid-like carcinoma of the kidney. *Urology.* 1996; 48(4):632-5.
41. Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(3):411-5.
42. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(3):393-400.
43. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(10):1578-85.
44. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Yaxley J, Thunders M, Samarasinghe H. Emerging entities of renal cell neoplasia. *Surg Exp Pathol* 2019; 2(1):1-7.
45. Siadat F, Trpkov K. ESC, ALK, HOT and LOT: three letter acronyms of emerging renal entities knocking on the door of the WHO classification. *Cancers (Basel).* 2020; 12(1):168.
46. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(11):1457-67.