

## Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica: prikaz bolesnika

### *Clear cell papillary renal cell tumor: a case report*

Iva Škifić<sup>1</sup>, Anja Stadnik<sup>1</sup>, Ivan Vidić<sup>2</sup>, Tomislav Sorić<sup>1,3,5</sup>,  
Karolina Krstanac<sup>1</sup>, Valerija Miličić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Odjel za urologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

<sup>4</sup>Odjel za patologiju i citologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

<sup>5</sup>Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska

---

#### Sažetak

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, prethodno poznat kao svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica (ccpRCC), poseban je tip tumora bubrega prepoznat od strane Svjetske zdravstvene organizacije 2016. godine, a koji se odlikuje jedinstvenim kliničkim i histološkim karakteristikama. Ovdje prikazujemo 69-godišnjeg bolesnika kojem je slučajno otkriven tumor bubrega u sklopu pretraga rađenih za nevezane simptome. Bolesnik je podvrgnut uspješnoj parcijalnoj nefrektomiji, a patohistološka analiza potvrdila je svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica na temelju karakterističnih histoloških i imunohistokemijskih obilježja, uključujući snažan pozitivitet na citokeratin 7 (CK7) i ugljikovu anhidrazu IX (CAIX). Imunohistokemijska bojanja također su pokazala negativan nalaz na racemazu (AMACR), a pozitivan nalaz u cističnim dijelovima na CD10 i negativan nalaz na CD10 u solidnim dijelovima tumora. Genetska slika još uvijek nije potpuno razjašnjena, a specifične kromosomske abnormalnosti razlikuju ga od karcinoma bubrega. Molekularne studije sugeriraju mogućnost uključenosti puta hipoksijom induciranog faktora (HIF). Iako je općenito povezan s povoljnom prognozom, kontinuirana istraživanja ciljaju na razjašnjenje osnovne patobiologije i molekularnih mehanizama svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica radi poboljšanja dijagnostičke obrade i liječenja bolesnika.

**Ključne riječi:** svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica; svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica; svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica; papilarni karcinom bubrežnih stanica; imunohistokemija

---

#### Summary

Clear cell papillary renal cell tumor, previously known as clear cell papillary renal cell carcinoma (ccpRCC), is a distinct type of kidney tumor recognized by the World Health Organization in 2016, characterized by unique clinical and histological features. This case report presents a 69-year-old male patient with an incidental finding of renal tumor during routine imaging for unrelated symptoms. The patient underwent a successful partial nephrectomy, and histopathological analysis confirmed clear cell papillary renal cell tumor based on distinct histological and immunohistochemical characteristics, including strong positivity for cytokeratin 7 (CK7) and carbonic anhydrase IX (CAIX). Immunohistochemistry also revealed negativity for racemase (AMACR), positivity in cystic parts for CD10, and negativity for CD10 in solid parts of the tumor. The genetic landscape remains elusive, with specific chromosomal abnormalities distinguishing it from other renal carcinomas. Molecular studies suggest a potential involvement of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Although generally associated with a favorable prognosis,

ongoing research aims to clarify the underlying pathobiology and molecular mechanisms of clear cell papillary renal cell tumors for improved diagnostic processing and treatment of the patients.

**Keywords:** clear cell papillary renal cell tumor; clear cell papillary renal cell carcinoma; clear cell renal cell carcinoma; papillary renal cell carcinoma; immunohistochemistry

## Uvod

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, prethodno poznat kao svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica (ccpRCC), poseban je tip tumora bubrega prepoznat od strane Svjetske zdravstvene organizacije 2016. godine. Do promjene u klasifikaciji iz karcinoma u tumor došlo je 2022. god. u 5. izdanju WHO-a zbog indolentne prirode ovoga tumora i sličnosti s benignim neoplazmama. Ovaj tumor dijeli histološke značajke s dva tipa karcinoma bubrega - svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica (ccRCC) i papilarnim karcinomom bubrega (pRCC), što zahtijeva precizne dijagnostičke kriterije, kako bi se izbjegla pogrešna dijagnostika. Svjetlostanični papilarni tumor bubrega pokazuje jedinstveno kliničko ponašanje i karakteristike, a obično se javlja između 18. i 88. godine života, srednja dob pojavnosti je 58,2 godina, bez preferencije za spol. Relativno je rijedak tumor, te čini 3 - 4% svih tumora bubrega i četvrti je po redu učestalosti, nakon karcinoma bubrega svijetlih stanica, papilarnog i kromofobnog karcinoma bubrega. Prvotno je povezan sa završnim stadijem bolesti bubrega, posebice sa stečenom cističnom bubrežnom bolesti, no može se pojaviti i spontano u prethodno zdravim bubrežima, bez znakova inaktivacije *VHL* gena ili gubitka kromosoma 3p, za razliku od svjetlostaničnog karcinoma bubrega (ccRCC).<sup>1,4,6,12</sup>

Svjetlostanični papilarni tumor bubrega je manje poznat i relativno rijedak tumor bubrega. Morfološki može biti solidan ili cističan, a histološki ga karakterizira papilarna arhitektura s fibrovaskularnom stromom, niski nuklearni gradus, svijetla citoplazma, luminalna polarizacija jezgara i specifični imunohistokemijski profil. Imunohistokemijski je snažno pozitivan na citokeratin 7 (CK7) i CAIX, a negativan na CD10 i racemazu. Genetski profil je još uvijek relativno neistražen, bez jasno identificiranih mutacija poznatih za uzrok bolesti. Studije su identificirale različite kromosomske abnormalnosti poput monosomije kromosoma 16, 17 i 20, te trisomije kromosoma 10 i 12. Budući da je do sada prijavljen mali broj slučajeva, trenutna istraživanja obećavaju bolje razumijevanje ovoga tipa tumora.<sup>2,3,7</sup>

Za razliku od drugih tipova karcinoma bubrega, svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica ima

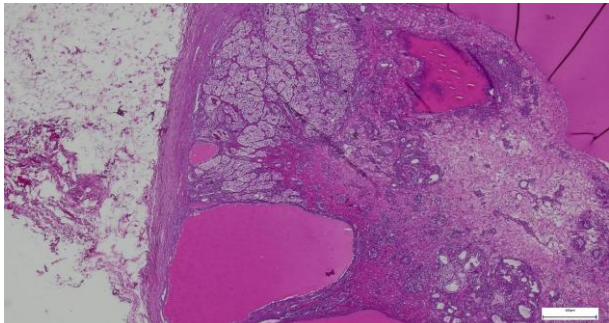
povoljniju prognozu bez rizika od metastaza.<sup>4</sup> Ovdje prikazujemo slučaj bolesnika sa slučajno otkrivenim tumorom tijekom dijagnostičke obrade zbog nevezanih simptoma. Ovaj prikaz služi za analizu svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica, te za usporedbu njegovih histoloških i imunohistokemijskih karakteristika u odnosu na druge tipove bubrežnih karcinoma (svjetlostaničnog i papilarnog).

## Prikaz bolesnika

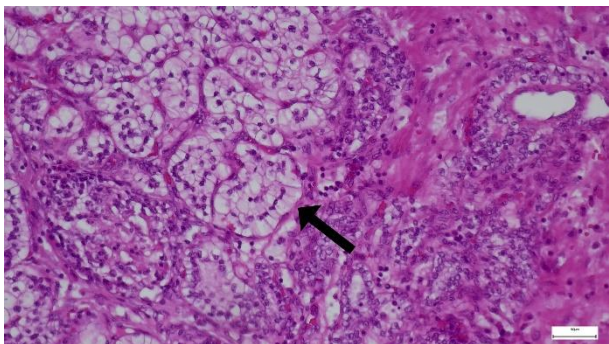
69-godišnji bolesnik upućen je na MSCT abdomena i zdjelice u sklopu obrade neuroloških simptoma. MSCT je pokazao normalnu jetru, žučni mjehur, slezenu, gušteraču i nadbubrežne žlijezde, te uvećanu prostatu. U segmentu L4/L5 opisana je apsolutna stenoza spinalnog kanala, a na segmentu L3/L4 disk hernija s kompresijom korijena živca. Bubrezi su bili normalne veličine, ali se na donjem polu desnoga bubrega vidjela ekspanzivna lezija promjera 8 mm (Slika 5. i 6.). U konzultaciji s urologom donesena je odluka za djelomičnu nefrektomiju desnoga bubrega s obzirom na veličinu i položaj tumora. Operacija je protekla bez komplikacija. Nakon operacije materijal je poslan na patohistološku analizu. Makroskopski, zaprimljen je bubreg veličine 1,4×1×1 cm, sa solidno-cističnim tumorom promjera 8 mm. Histološki, opisani tumor imao je oštre granice, omeđen fibroznom kapsulom, sastavljen od tubulopapilarnih struktura prekrivenih svijetlim stanicama nuklearnog gradusa II (WHO/ISUP 2022). Unutar tumorskoga tkiva nađene su i cistične formacije obložene kubičnim epitelnim stanicama. Tumor se sastojao od mješavine cističnih, solidnih i papilarnih dijelova, te svijetlih stanica niskog nuklearnog gradusa, a između tumorskih stanica se nalazila fibrovaskularna stroma (Slika 1.). Tumorske stanice pokazivale su karakterističnu luminalnu polarizaciju jezgara (engl. "*piano key like*") (Slika 2.).

Oko opisanog tumora histološki je bilo nešto renalnog parenhima s normalnim izgledom, te nešto masnoga tkiva. Imunohistokemijskim bojenjem otkrilo se da su tumorske stanice pozitivne na CK7 (Slika 3.), CAIX (Slika 4.), GATA3, a negativne na racemazu (AMACR). Također, imunohistokemijski je pokazano da je tumor pozitivan u cističnim dijelovima na CD10, a negativan na CD10 u solidnim

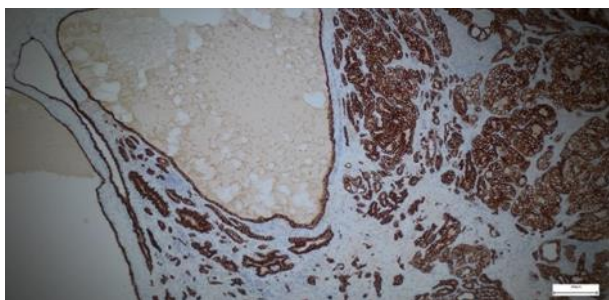
dijelovima tumora. Nalaz u pregledanom materijalu odgovarao je svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica. Bolesnik je dobro podnio kirurški zahvat, a postoperativni tijek bio je zadovoljavajući, pa je otpušten na kućnu njegu. Savjetovano mu je da se javi svom urologu radi daljnjeg praćenja.



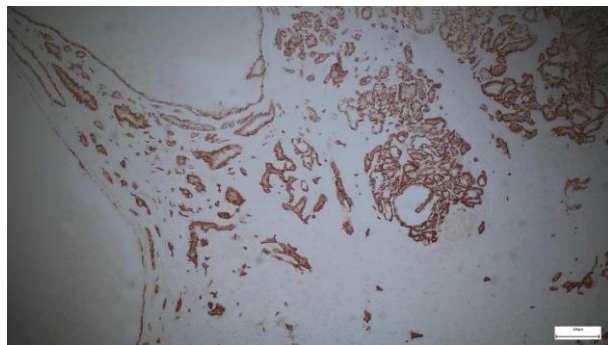
Slika 1. Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica, HE bojenje 25  
*Figure 1 Clear cell papillary renal cell tumor, HE stain 25x*



Slika 2. Svijetle stanice s jezgrama tipa piana (→) HE 400x  
*Figure 2 Clear cells with piano key like nuclei (→) HE 400x*



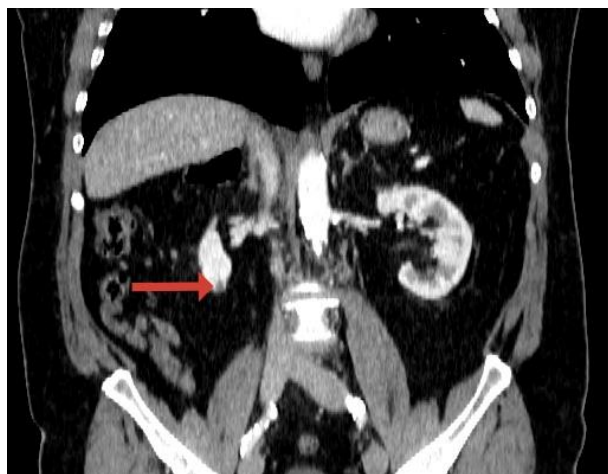
Slika 3. Imunohistokemijsko bojenje CK7, IHC 100x  
*Figure 3 Immunohistochemical staining CK7, IHC 100x*



Slika 4 Imunohistokemijsko bojenje CAIX, IHC 100x  
*Figure 4 Immunohistochemical staining CAIX IHC 100x*



Slika 5. MSCT nalaz, lezija 8 mm u donjem polu desnoga bubrega (→)  
*Figure 5 MSCT finding, an 8 mm lesion in the lower pole of the right kidney (→)*



Slika 6. MSCT nalaz, lezija 8 mm u donjem polu desnoga bubrega (→)  
*Figure 6 MSCT finding, an 8 mm lesion in the lower pole of the right kidney (→)*

## Rasprava

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica relativno je rijedak tip tumora bubrega, a dijeli morfološke karakteristike s nekim varijantama bubrežnih karcinoma kao što su svjetlostanični, papilarni i cistični karcinom bubrega, renalni angiomioidomatozni tumor i sporadični RCC.<sup>2</sup>

Makroskopski, svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica može biti solidan ili cističan, povremeno sa spljoštenim perifernim cistama. Općenito su mali i dobro ograničeni tumori (unutar jasno definirane fibrozne kapsule), obično pojedinačni i unilateralni, ali su opisani i neki slučajevi multifokalnih i bilateralnih tumora. Multifokalni tumori mogu pokazivati različitu histološku sliku između različitih žarišta tumora unutar istog bubrega, a opisani su i neki slučajevi istovremeno prisutnog visokog stupnja ccRCC-a, što upućuje na potrebu za pažljivom procjenom slučajeva multifokalnih svjetlostaničnih papilarnih tumora bubrežnih stanica. Makroskopski, na prerezu ovaj tumor može biti tamnosmeđe, žućkaste ili crvenosmeđe boje. Nekroza nije opisana, ali u nekim slučajevima može biti vidljivo fokalno krvarenje.<sup>1,4,5</sup>

Mikroskopski pokazuje različite papilarne formacije koje variraju od malih tupih papila do složenih granajućih struktura koje podsjećaju na ruku s prstima. Papile mogu biti jako guste, što nalikuje na solidni dio. Papilarnu arhitekturu, iako nije uvijek izražena, karakterizira nježna fibrovaskularna jezgra s jednim slojem stanica koje pokazuju specifični raspored jezgara. Kubične stanice koje pokrivaju papile imaju male do srednje velike uniformne jezgre koje su raspoređene horizontalno. Nuklearni gradus odgovara prema Fuhrmanovoj skali 1 ili 2, ponekad s velikim ili eozinofilnim stanicama. Lumeni tubula često sadrže proteinsku sekreciju, dok cistični prostori mogu sadržavati serosangvinoznu tekućinu ili koloidni materijal. U svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica ne nalaze se mitoze, pleomorfizam stanica ili hijalinski globuli, a također nisu nađeni pjenušavi makrofazi, talozi hemosiderina ili psamomska tjelešca. Do sada se ne opisuje vaskularna invazija, metastaze ili smrtni slučaj povezan sa svjetlostaničnim papilarnim tumorom bubrežnih stanica, što govori u prilog indolentne prirode tumora.<sup>4, 8-12</sup> Stroma je tipično fibrozna s metaplazijom glatkih mišića koja se povezuje s kapsulom tumora. Elektronska mikroskopija pokazuje obilje glikogena s malo organela, što ukazuje na metabolizam s niskim udjelom lipida.<sup>1</sup>

Imunohistokemijska analiza svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica pokazuje snažan pozitivitet na citokeratin (CK) 7 i citokeratin 34βE12

i jedinstveni uzorak bojenja u obliku čaše za karbonsku anhidrazu IX (CAIX). Također je pozitivan na parafibromin, što pomaže u razlikovanju od ccRCC-a i pRCC-a, te na vimentin, GLUT-1, HIF-1, PAX2, PAX8, CD133 i β-kenin.<sup>13</sup> Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica negativan je na RCC-Ma i α-metilacil-CoA racemazu (AMACR).<sup>13</sup> Imunohistokemijska analiza na CD10 obično je negativna u solidnim područjima, međutim, cistična područja epitela ponekad mogu pokazivati manju fokalnu pozitivnost. Također, negativan je na desmin, TFE3, TFEB i estrogenske/progesteronske receptore.<sup>1,13</sup>

Genetski profil svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica ostaje relativno neistražen, bez identificiranih mutacija poznatih za uzrok bolesti. U istraživanjima su identificirane različite kromosomske abnormalnosti poput monosomije kromosoma 16, 17 i 20, te trisomije kromosoma 10 i 12.<sup>1,14-16</sup> Značajne genetske karakteristike mogu se koristiti za razlikovanje svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica od karcinoma bubrežnih stanica (RCC), poput mutacija u genu VHL i gubitka kromosoma 3p.<sup>1</sup> Zabilježena je prisutnost mutacije VHL-a, no moguće je da pravi slučajevi svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica ne pokazuju abnormalnosti gena VHL-a.<sup>14, 17-22</sup> Za razliku od papilarnog RCC-a ili svjetlostaničnog RCC-a, u svjetlostaničnom papilarnom tumoru bubrežnih stanica obično nedostaju specifične genetske promjene poput delecije kromosoma 3p ili polisomije kromosoma 7 i 17.<sup>1</sup> Opisana je i monosomija kromosoma 3 u nekim slučajevima svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica.<sup>23</sup> Molekularni mehanizam razvoja ovoga tumora može uključivati aktivaciju puta hipoksije-inducibilnog faktora (HIF), što je potencijalno neovisno o VHL-u. Takva pretpostavka bazira se na imunohistokemijskoj koekspresiji CAIX, HIF-1 i GLUT-1 bez modifikacije VHL gena.<sup>1,10,23</sup> Metaboličke karakteristike ccRCC-a sugeriraju potencijalna odstupanja od tipičnog respiratornog metabolizma sa smanjenjem mitohondrijske DNA (mtDNA) i RNA, te visoke razine oksidativnog stresa, što odražava pomak od respiratornog metabolizma. Osim toga, ovi tumori pokazuju poseban metabolički fenotip karakteriziran nakupljanjem šećernog alkohola sorbitola. Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica pokazuje jedinstvene obrasce izražavanja nekodirane RNA u usporedbi s drugim podtipovima RCC-a, posebno uključujući obitelj miR-200 koja može igrati ulogu u suzbijanju napredovanja tumora. Općenito, svjetlostanični papilarni tumor bubrega karakteriziran je specifičnim molekularnim promjenama koje



doprinosu njegovom indolentnom ponašanju u odnosu na karcinome bubrega.<sup>1,2,7,12</sup>

### Zaključak

Svjetlostanični papilarni tumor bubrežnih stanica relativno je rijedak tumor bubrega s općenito indolentnim ponašanjem i jedinstvenim genetskim karakteristikama, a pokazuje neke sličnosti s karcinomima bubrega poput ccRCC-a i pRCC-a. Višestruke studije pokazale su da su klinički ishodi i prognoza za bolesnike sa svjetlostaničnim papilarnim tumorom bubrežnih stanica vrlo povoljni. Još uvijek nema uvjerljivih dokaza o metastatskom potencijalu ili smrtnom ishodu povezanim s ovim tumorom.<sup>1,6,12</sup>

U ovom prikazu opisujemo bolesnika s histološki i imunohistokemijski tipičnim značajkama svjetlostaničnog papilarnog tumora bubrežnih stanica, potvrđujući dijagnozu, ali potrebna su daljnja istraživanja genetskih i molekularnih putova patogeneze radi lakšeg dijagnosticiranja i razlikovanja ovoga bubrežnog tumora od bubrežnih karcinoma.

### Literatura

1. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Characteristics of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma (ccpRCC). *Int J Mol Sci* 2021;23:151.
2. Patel S., Asarian A., Xia P. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Surg Case Rep* 2019;2019:rjz177.
3. Wang Y, Ding Y, Wang J, et al. Clinical features and survival analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma: A 10-year retrospective study from two institutions. *Oncol Lett* 2018;16:1010-1022.
4. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.
5. Kuroda N, Ohe C, Kawakami F, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:7312-8.
6. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:59-64.
7. Xu J, Reznik E, Lee HJ, et al. Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. *Elife* 2019;8:e38986.
8. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-1621.
9. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;3:1239-1245.
10. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24:1207-1220.
11. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol Res Pract* 2014;210:234-241.
12. Leroy X, Camparo P, Gnemmi V, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is an indolent and low-grade neoplasm with overexpression of cyclin-D1. *Histopathology* 2014;6:1032-1036.
13. Deml KF, Schildhaus HU, Compérat E, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor: two variants of a morphologic, immunohistochemical, and genetic distinct entity of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:889-901.
14. 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* 2018;24:447-456.
15. Wolfe A, Dobin SM, Grossmann P, Michal M, Donner LR. Clonal trisomies 7,10 and 12, normal 3p and absence of VHL gene mutation in a clear cell tubulopapillary carcinoma of the kidney. *Virchows Arch* 2011;459:457-463.
16. Rao P, Monzon F, Jonasch E, Matin SF, Tamboli P. Clear cell papillary renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome--clinicopathological features and comparative genomic analysis of 3 cases. *Hum Pathol* 2014;45:1966-1972.
17. Morlote DM, Harada S, Batista D, Gordetsky J, Rais-Bahrami S. Clear cell papillary renal cell carcinoma: molecular profile and virtual karyotype. *Hum Pathol* 2019;91:52-60.
18. 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;70:93-105.
19. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24:1207-1220.
20. Behdad A., Monzon F., Hirsch M., et al.: Relationship between sporadic clear cell-papillary renal cell carcinoma (CP-RCC) and renal angiomyoadenomatous tumor (RAT) of the kidney: Analysis by virtual-karyotyping, fluorescent in situ analysis and immunohistochemistry (IHC) Lab. *Investig*

- 2011;91:179A.
21. Martignoni G., Brunelli M., Segala D., et al. VHL mutation, VHL methylation, chromosome 3p and whole genomic status in clear cell papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 2013;93:233A.
22. 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* 2016;21:59-64. doi:10.1016/j.anndiagpath.2015.11.003
23. Shi SS, Shen Q, Xia QY, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing ultrastructural features and cytogenetic heterogeneity. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2936-2942.