



Das FH-defiziente Nierenzellkarzinom erweitert das Spektrum der papillären Tumoren in der Niere

N. Rupp^{1,2} · H. Moch^{1,2}

¹ Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

² Universität Zürich, Zürich, Schweiz

In diesem Beitrag

- Geschichte
- Morphologisches Spektrum und Diagnostik
- Molekularpathologische Alterationen und ihre Folgen
- Syndromale Assoziationen und ihre Identifikation

Zusammenfassung

Das Fumarat-Hydratase(FH)-defiziente Nierenzellkarzinom (NZK) ist eine distinkte Entität, welche eine biallelische Inaktivierung des *FH*-Gens zeigt, die konsekutiv mit einem Expressions- bzw. Funktionsverlust des FH-Proteins einhergeht. Diese Alteration führt zu einer Akkumulation des Onkometaboliten Fumarat im Citratzyklus und vielfältigen Störungen des Zellhaushaltes und der DNA-Prozessierung. Das FH-defiziente NZK zeigt häufig ein morphologisch überlappendes Spektrum mit papillären NZK (Typ 2), wobei typischerweise ein Wechsel verschiedener Wachstumsmuster inkl. tubulozystischer, kribriformer und/oder solider Differenzierung zu beobachten ist. Eine typische, jedoch nicht spezifische morphologische Eigenschaft sind die prominenten eosinophilen, Viruseinschlußkörperchen-artigen Nukleolen mit perinukleolärem Halo. Der immunhistochemische Verlust der FH-Expression untermauert die Diagnose, kann in seltenen Fällen jedoch erhalten sein. Zumeist zeigen FH-defiziente NZK ein sehr aggressives biologisches Verhalten mit oftmals primärer Metastasierung bei Diagnosestellung. Die initiale Beschreibung erfolgte als NZK in Assoziation mit dem Hereditären-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom(HLRCC)-Syndrom, welches zusätzlich kutane und uterine Leiomyome umfasst. Aktuelle Daten zeigen jedoch auch einen steigenden Anteil an sporadischen Fällen, sodass eine Unterscheidung (hereditär vs. sporadisch) angemessen erscheint. Bisher sind wenige, aber vielversprechende Daten bezüglich wirksamer systemischer therapeutischer Optionen beschrieben. Zusammenfassend ist eine korrekte Diagnose aufgrund des typischerweise biologisch aggressiven Verhaltens, gegebenenfalls vom Standard abweichender therapeutischer Optionen und möglichem Indikator einer hereditären Erkrankung von großer Bedeutung.

Schlüsselwörter

Citratzyklus · Differenzialdiagnose · Fumarat-Hydratase · Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom · Mutation mit Funktionsverlust



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Das Fumarat-Hydratase(FH)-defiziente Karzinom der Niere wurde aufgrund der häufig großen Ähnlichkeiten zu papillären Nierenzellkarzinomen (NZK) früher typischerweise im Spektrum papillärer NZK Typ 2 klassifiziert. In der WHO-Klassifikation 2016 wurden diese Tumoren erstmals als separate Entität unter dem Namen der Hereditären-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom(HLRCC, OMIM: #150800)-Syndrom-assoziierten Nierenzellkarzinome (HLRCC-RCC) klassifiziert

[1]. Die Diagnose beruht dabei auf dem typischen Expressionsverlust des Citratzyklus-assoziierten Proteins Fumarat-Hydratase in den Tumorzellen, welcher mittels Immunhistochemie dargestellt werden kann [2].

Geschichte

Im Jahr 2001 wurden erstmals 2 finnische Familien beschrieben, in denen die Assoziation von uterinen und kutanen

Leiomyomen sowie Nierenzellkarzinomen auftraten [3]. Im folgenden Jahr konnte bereits die Verbindung zum Gen *Fumarat-Hydratase* (*FH*) bzw. dem davon codierten Protein als Tumorsuppressor hergestellt werden [4]. Der Erbgang erfolgt in der heterozygoten Konstellation autosomal-dominant, wohingegen bestimmte (angeborene) homozygote *FH*-Mutationen (autosomal-rezessiv) mit starken psychomotorischen Einschränkungen, Hirnfehlbildungen und Tod in der ersten Lebensdekade beschrieben sind (Fumarazidurie: OMIM #606812) [5]. In der autosomal-dominanten (heterozygoten) Konstellation eines Tumorsyndroms wurde das Konzept des somatischen „second hits“ mit einem „loss of heterozygosity“ des Wildtypallels bereits zum Zeitpunkt der Erstbeschreibung entwickelt [6]. Aufgrund der initialen Entdeckung im Rahmen einer hereditären Assoziation wurden diese Nierenzellkarzinome unter dem Namen des Hereditäre-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom-Syndrom-assoziierten Nierenzellkarzinoms (HLRCC-RCC) erstmals in die international gültige WHO-Klassifikation für Tumoren des Harntraktes und der männlichen Geschlechtsorgane aufgenommen [1]. Aufgrund neuerer Daten, die auch einen nicht unerheblichen Anteil von sporadischen Fällen (bis 16%) derartiger Nierenzellkarzinome zeigen [7], deutet sich in der Literatur ein Wechsel hin zum allgemeingültigen Namen des *FH*-defizienten Nierenzellkarzinoms an. Dieses kann dann je nach weiterer Aufarbeitung in eine hereditäre oder sporadische Variante eingeteilt werden kann. Die vermehrte Diagnostik sporadischer Fälle hat einen Einfluss auf die Wahrnehmung der papillären NZK Typ 2. Man geht zunehmend davon aus, dass in der Gruppe der papillären Karzinome des Typs 2 unterschiedliche Subtypen existieren, was zu einer Revision der Nomenklatur dieser Typen führen könnte.

Morphologisches Spektrum und Diagnostik

Das typische morphologische Muster des *FH*-defizienten NZK ähnelt häufig dem eines papillären Nierenzellkarzinoms (Typ 2). Es zeigen sich neben eosinophilem Zytoplasma klassischerweise sehr prominente

eosinophile Nukleolen mit perinukleolärem Halo, die an virustypische Einschlusskörperchen erinnern (■ Abb. 1a, b). Hierbei sei allerdings zu erwähnen, dass diese Eigenschaft allenfalls sensitiv, nicht jedoch allzu spezifisch ist [8, 9]. Ein weiterer Punkt ist das Auftreten gemischter morphologischer Muster, die neben papillärer Differenzierung vor allem ein tubulozystisches (■ Abb. 1a, b), zystisches, kribriiformes und/oder solides Wachstumsmuster zeigen können [2, 10]. Somit ist nicht verwunderlich, dass einige dieser Tumoren auch als unklassifizierte NZK, tubulozystische NZK oder auch Sammelrohrkarzinome [11] eingeordnet wurden. Insbesondere sei also hier auf die ungewöhnliche und auffällige Mischung verschiedener Differenzierung in dieser Entität hingewiesen [2]. Interessanterweise wurden unlängst auch einzelne *FH*-defiziente Fälle von low-grade onkozytär differenzierten Nierentumoren beschrieben, die morphologisch eher dem Spektrum SDHB-defizienter NZK zuzuordnen wären [12]. Ebenfalls haben wir kürzlich von ungewöhnlichen kolloidartigen zytoplasmatischen Inklusionen berichtet, die als möglicher Triggerpunkt für eine weiterführende Testung dienen können [13]. Hier zeigt sich die breite morphologische Varianz, die durch vermehrtes und besser zugängliches Testen mittels Immunhistochemie sicher noch nicht abschließend beschrieben ist. Die *FH*-Immunhistochemie bietet eine sehr spezifische Möglichkeit den Verlust der Expression darzustellen (■ Abb. 1c). Allerdings muss beachtet werden, dass vereinzelte Fälle gelegentlich keinen vollständigen Verlust von *FH* aufweisen und somit insbesondere schwierig zu diagnostizieren sind [8, 13]. Aufgrund der metabolischen Entgleisungen der Zelle kommt es zu einer vermehrten Succinierung von Proteinen, welche mit 2-Succinocystein(2-SC)-Antikörper nachgewiesen werden kann [14]. Hierbei sei umgekehrt anzumerken, dass diese über eine sehr hohe Sensitivität, hingegen eine niedrigere Spezifität für die Diagnose eines *FH*-defizienten NZK verfügen [8]. Eine Kombination kann somit zur Erhöhung der Sensitivität in Betracht gezogen werden. In schwierigen Fällen ermöglicht jedoch nur eine molekularpathologische Untersuchung eine sichere Diagnose.

Molekularpathologische Alterationen und ihre Folgen

Das *FH*-Gen codiert für das gleichnamige Protein, welches einigen noch aus dem Studium des Citratzyklus (bzw. Krebszyklus) bekannt sein dürfte. Dort katalysiert die Fumarat-Hydratase als Enzym die Reaktion, welche Fumarat in Malat umwandelt, und somit einen wichtigen Schritt in der mitochondrialen Energiegewinnung darstellt [15]. Sowohl hereditäre als auch sporadische Tumoren zeigen typischerweise einen vollständigen Verlust der *FH*-Expression durch eine biallelische Inaktivierung [7]. Eine Unterscheidung der Pathogenese (sporadisch vs. Keimbahn) ist mit diesem Surrogat somit nicht möglich. In der heterozygoten (hereditären) Konstellation wären dabei entweder ein Verlust („loss of heterozygosity“) des noch intakten Wildtypallels bzw. eine zweite (zusätzliche sporadische) pathogene Mutation auf dem (ursprünglichen) Wildtypallel denkbar. Kürzlich konnten wir zeigen, dass in verschiedenen Tumorentitäten innerhalb des gleichen Betroffenen mit dem HLRCC-Tumorsyndrom verschiedene dieser Mechanismen zu finden sein können [13]. Durch die Insuffizienz der enzymatischen *FH*-Reaktion kommt es zu einem konsekutiven Anstieg des sog. Onkometaboliten Fumarats, das nicht mehr weiter im klassischen Weg abgebaut werden kann. Dies führt zu vielfältigen und komplexen Veränderungen des Zellhaushaltes. Unter anderem sind eine Stabilisierung der „hypoxia inducible factors“ (HIF) sowie in der Folge ein Wechsel zur aeroben Glykolyse (sog. Warburg-Effekt), eine vermehrte Angiogenese via dem Vascular-endothelial-growth-factor(VEGF)-Signalweg, eine Alteration der mitochondrialen DNA sowie Inhibitionen der DNA-Reparatur beschrieben [15–17]. Hinsichtlich möglicher Therapien sind wenige, jedoch vielversprechende Daten mit der Kombination Erlotinib/Bevacizumab in der Literatur zu finden [13, 18, 19]. Die Seltenheit dieser Entität erschwert dabei prospektive Studien, zeigt hingegen jedoch auch die große Bedeutung einer korrekten Diagnose dieser molekular und metabolisch klar distinkten Tumorentität. Es werden dringend weitere Daten zu potenziellen Therapieoptionen dieser typischerweise hochaggressiven Tu-

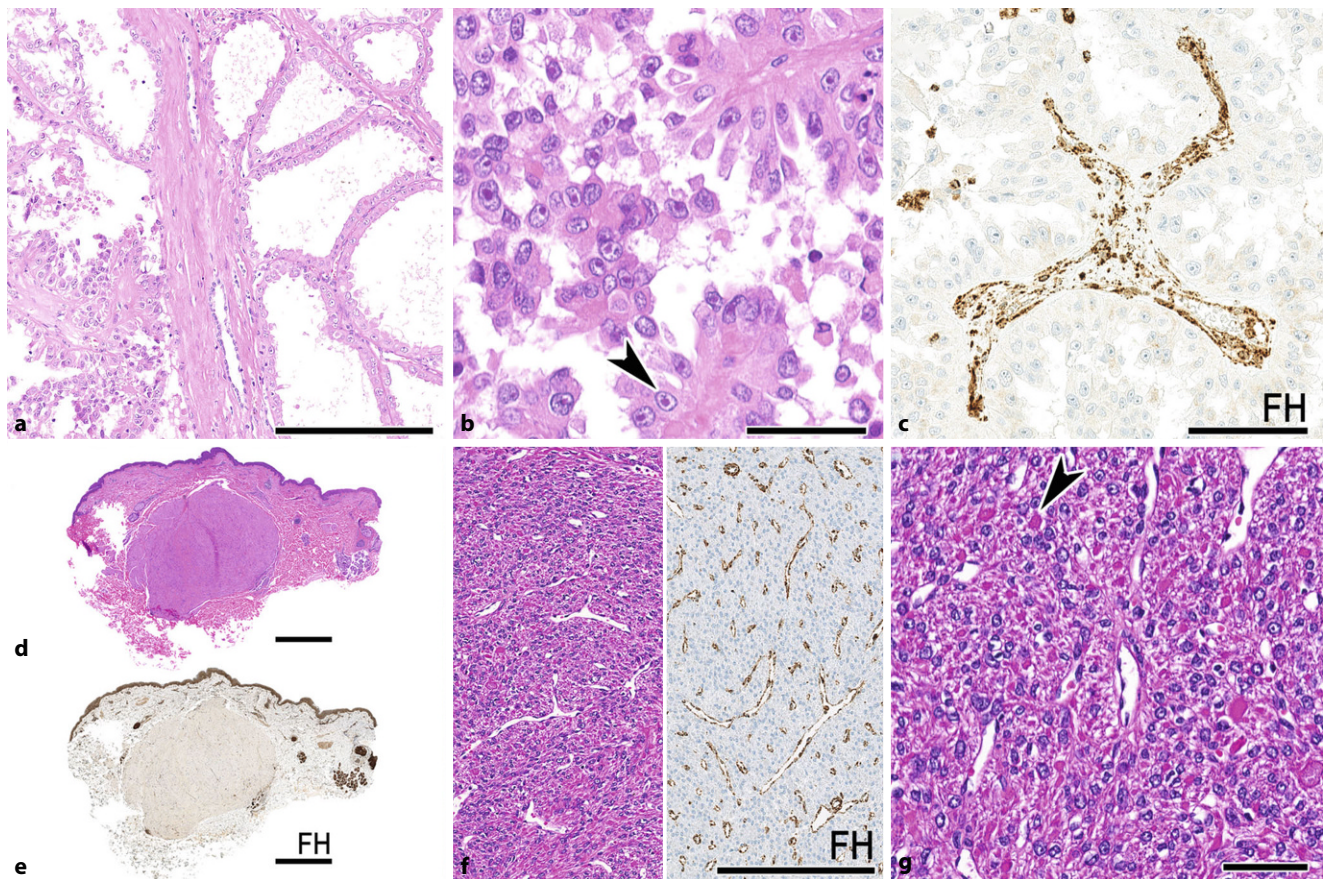


Abb. 1 ▲ Morphologische und immunohistochemische Merkmale Hereditäre-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom (HLRCC)-Syndrom-assoziiierter Tumoren einer Patientin mit nachgewiesenem HLRCC-Syndrom. **a** Übersicht des Fumarat-Hydratase (FH)-defizienten Nierenzellkarzinoms (NZK), welches sowohl papilläre (*links*) als auch tubulozystische Bereiche (*rechts*) zeigt. **b** Vergrößerung der papillären Differenzierung des FH-defizienten NZK mit prototypischen prominenten Nukleolen und perinukleolären Halos (*Pfeil*). **c** Immunhistochemische FH-Färbung im NZK mit vollständigem Verlust in den Tumorzellen und erhaltener FH-Expression in Endothelzellen des fibrovaskulären Kerns (Färbeprotokoll in der Referenz). **d** Übersicht eines scharf umschriebenen kutanen Leiomyoms. **e** Verlust der tumoralen immunhistochemischen FH-Expression bei erhaltener Expression in der Epidermis und den Adnexstrukturen. **f** Uterusleiomyom mit hirschgeweihartigen Gefäßspalten. Vollständiger Verlust der FH-Expression bei erhaltener Färbung in den Gefäßendothelien (*rechts* dargestellt). **g** Stärkere Vergrößerung eines Bereichs im selben Leiomyom mit hoher Zellularität, eosinophilen zytoplasmatischen Globuli (*Pfeil*), prominenten Nukleolen und perinukleolären Halos. Maßstabsbalken: **a** 250 µm; **b** 50 µm; **c** 100 µm; **d** 1 mm; **e** 1 mm; **f** 250 µm; **g** 50 µm. Abbildung mit freundlicher Genehmigung des John Wiley & Sons Verlages aus der Publikation von Wyvekens N et al. [13] übernommen

morentität im jüngeren Lebensalter auf Basis des molekularen Wissens benötigt.

Syndromale Assoziationen und ihre Identifikation

Genauere Daten zur Prävalenz des HLRCC-Syndroms sind nicht bekannt. Schätzungen deuten auf ca. 1 in 200.000 Individuen hin, bisher sind weltweit etwa 300 Familien beschrieben. Typischerweise präsentieren sich die Patienten bzw. Patientinnen in der 3. Lebensdekade mit kutanen (Abb. 1d, e) sowie uterinen (Abb. 1f, g) Leiomyomen [20]. Eine

Screeningstudie auf FH-Defizienz zeigte dabei in uterinen Leiomyomen eine breite Schwankung von Prävalenzen, je nach morphologischem Spektrum. Konventionelle, unselektionierte Leiomyome zeigten dabei die niedrigste Rate (1,6%), während morphologisch auffällige Varianten, wie z. B. atypische Leiomyome, eine deutlich höhere Prävalenz zeigten (37,3%) [21]. Histomorphologische Studien identifizierten dabei rekurrente morphologische Muster, die auf FH-defiziente Leiomyome hinweisen können. Es finden sich gehäuft prominente Nukleoli mit perinukleolären Halos, hirschgeweihartig verzweigende

Gefäße (Abb. 1f), eosinophile intrazytoplasmatische Globuli (Abb. 1g), Areale, die an ein alveoläres Ödem der Lunge erinnern, sowie ovoide Kerne mit schwannomartiger Palisadierung [21, 22]. Diese Veränderungen sind unter dem Begriff der sog. FH-defizienten Morphologie subsumiert. Ein immunhistochemischer FH-Expressionsverlust kann einen aufkommenden Verdacht untermauern, wobei wie auch in FH-defizienten NZK die Expression in einzelnen Fällen erhalten sein kann. Dies lässt sich zum Beispiel durch pathogene Mutationen erklären, die zu einem Funktionsverlust führen, allerdings

das Epitop des verwendeten Antikörpers nicht betreffen [20]. Weiterhin eröffnet sich in der Folge die Schwierigkeit des korrekten klinischen Managements. Da aktuell nur wenige Fälle auf Keimbahnmutationen untersucht wurden, ist die Rate an sporadischen biallelischen Inaktivierungen des *FH*-Gens in FH-defizienten uterinen Leiomyomen mit großen Schwankungen beschrieben (von ca. 40 % bis 97 %), mit bis zu 50 % Keimbahnmutationen in Patientinnen unter 30 Jahren [22–24]. Es muss daher abgewogen werden, welche weiteren klinischen Maßnahmen zur Suche nach einer möglichen hereditären Assoziation ergriffen werden sollen. Dabei sollte auch in Betracht gezogen werden, dass die Leiomyome im Durchschnitt eine Dekade früher auftreten als die FH-defizienten NZK, die wiederum bei Diagnosestellung häufig bereits metastasiert sind und eine entsprechend ungünstige Prognose aufweisen [25]. Das Lebenszeitrisiko für Patienten mit nachgewiesenem HLRCC-Syndrom wird insgesamt auf etwa 15–20 % geschätzt [25, 26]. Bei nachgewiesener hereditärer Assoziation werden in der Literatur Screeningkonzepte zur Früherkennung von NZK diskutiert [26].

Fazit für die Praxis

- Das Fumarat-Hydratase(FH)-defiziente Karzinom ist eine molekular/metabolisch distinkte Tumorentität, welche durch eine biallelische Inaktivierung des *FH*-Gens und konsekutivem Expressions- bzw. Funktionsverlust des Citratzyklusenzym FH gekennzeichnet ist.
- Viruseinschlusskörperchenartige Nukleolen sind typisch, außerdem findet sich häufig eine gemischte Differenzierung mit papillären, tubulozystischen, kribrierten und/oder soliden Wachstumsmustern.
- Ein großer Anteil ist mit dem Hereditäre-Leiomyomatose-und-Nierenzellkarzinom (HLRCC)-Syndrom assoziiert, wobei auch ein zunehmender Anteil sporadischer Fälle beschrieben wird.
- Eine akkurate Diagnose kann durch immunhistochemischen Expressionsverlust von FH oder bei Verdacht und „erhaltener“ FH-Expression ggf. durch molekularpathologische Untersuchungen des *FH*-Gens im Tumorgewebe gestellt werden.
- Die korrekte Diagnose ist für ein optimales Management der Erkrankung von großer Bedeutung.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. N. Rupp

Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich, Schweiz
niels.rupp@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Rupp gibt eine bezahlte beratende Tätigkeit für die F. Hoffmann-La Roche AG im Rahmen eines „advisory boards“ an, außerhalb des Themas des Beitragsinhaltes. H. Moch gibt eine Tätigkeit für die F. Hoffmann-La Roche AG, Bayer, Merck, Visiopharm, BMS sowie Johnson und Johnson im Rahmen von „advisory boards“ außerhalb des Themas des Beitragsinhaltes an.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Für die zitierten Arbeiten gelten die jeweiligen dort deklarierten ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Moch H, Humphrey P, Ulbright T, Reuter V (2016) WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, Lyon
2. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, Kristiansen G, Lüders C, Nesi G, Compérat E et al (2016) 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. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000617>
3. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA (2001) Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3387–3392. <https://doi.org/10.1073/pnas.051633798>
4. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kelsell D, Leigh I, Gorman P, Lamlum H, Rahman S et al (2002) Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 30:406–410. <https://doi.org/10.1038/ng849>
5. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, Barclay E, Calonje E, Manek S, Adams SJ et al (2003) Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 12:1241–1252. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg148>
6. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R, Arola J, Pukkala E, Sistonen P, Herva R et al (2001) Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 159:825–829. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61757-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61757-9)
7. Gleeson JP, Nikolovski I, Dinatale R, Zucker M, Knezevic A, Patil S, Ged Y, Kotecha RR, Shapnik N, Murray S et al (2021) Comprehensive molecular characterization and response to therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 27:2910–2919. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4367>
8. Muller M, Guillaud-Bataille M, Salleron J, Genestie C, Deveaux S, Slama A, de Paillerets BB, Richard S, Benusiglio PR, Ferlicot S (2018) Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succino)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinuclear halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration. *Mod Pathol* 31:974–983. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0017-7>
9. Pivovaráčková K, Martinek P, Trpkov K, Alaghebandan R, Magi-Galluzzi C, Mundo EC, Berney D, Suster S, Gill A, Rychlý B et al (2019) Fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma and fumarate hydratase deficient-like renal cell carcinoma: morphologic comparative study of 23 genetically tested cases. *Cesk Patol* 55:244–249
10. Smith SC, Trpkov K, Chen Y-B, Mehra R, Sirohi D, Ohe C, Cani AK, Hovelson DH, Omata K, McHugh JB et al (2016) Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40:1457–1472. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000719>
11. Ohe C, Smith SC, Sirohi D, Divatia M, de Peralta-Venturina M, Paner GP, Agaimy A, Amin MB,

FH-deficient renal cell carcinoma expands the spectrum of renal papillary tumors

Fumarate hydratase (FH)-deficient renal cell carcinoma (RCC) is a distinct entity, which shows a biallelic inactivation of the *FH* gene that consequently leads to FH protein expression and function loss, respectively. This alteration leads to an accumulation of the oncometabolite fumarate in the citrate cycle and various disorders of the cell balance and DNA processing. FH-deficient RCC often shows a morphologically overlapping spectrum with papillary renal cell carcinoma (type 2), whereby a typical mixture of growth patterns including tubulo-cystic, cribriform, and/or solid differentiation can be observed. A characteristic but non-specific morphological feature is prominent eosinophilic, virus-inclusion body-like nucleoli with perinucleolar halos. Tumoral immunohistochemical loss of FH expression supports the diagnosis but may be preserved in rare cases. Most FH-deficient RCCs show very aggressive biological behavior and are often metastasized at the time of diagnosis. The initial description encompassed RCC in association with the hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome, which also includes cutaneous and uterine leiomyomas. However, current data also show an increasing proportion of sporadic cases, so that a distinction (hereditary vs. sporadic) seems appropriate. So far, few but promising data on effective systemic therapeutic options have been reported. In summary, precise diagnosis is of great importance due to the frequent aggressive biological behavior, potential need to deviate from the therapeutic standard, and the possible indicator of a hereditary disease.

Keywords

Citric acid cycle · Differential diagnosis · Fumarate hydratase · Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer · Loss of function mutation

- Argani P, Chen Y-B et al (2018) Reappraisal of morphologic differences between renal medullary carcinoma, collecting duct carcinoma, and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 42:279–292. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001000>
12. Smith SC, Sirohi D, Ohe C, McHugh JB, Hornick JL, Kalariya J, Karia S, Snape K, Hodgson SV, Cani AK et al (2017) A distinctive, low-grade oncogenic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Histopathology* 71:42–52. <https://doi.org/10.1111/his.13183>
13. Wyvekens N, Valtcheva N, Mischo A, Helmchen B, Hermanns T, Choschzick M, Hötker AM, Rauch A, Mühleisen B, Akhoundova D et al (2020) Novel morphological and genetic features of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in HLRCC syndrome patients with a tailored therapeutic approach. *Genes Chromosomes Cancer* 59:611–619. <https://doi.org/10.1002/gcc.22878>
14. Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, Adam J, Ternette N, Hatipoglu E, Howarth K, O'Flaherty L, Roberts I, Turner G et al (2011) Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 225:4–11. <https://doi.org/10.1002/path.2932>
15. Schmidt C, Sciacovelli M, Frezza C (2020) Fumarate hydratase in cancer: a multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol* 98:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.002>
16. Sulkowski PL, Oeck S, Dow J, Economos NG, Mirfakhraie L, Liu Y, Noronha K, Bao X, Li J, Shuch BM et al (2020) Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling. *Nature* 582:586–591. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2363-0>
17. Crooks DR, Maio N, Lang M, Ricketts CJ, Vocke CD, Gurrum S, Turan S, Kim Y-Y, Cawthon GM, Sohalian F et al (2021) Mitochondrial DNA alterations underlie an irreversible shift to aerobic glycolysis in fumarate hydratase-deficient renal cancer. *Sci Signal*. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abc4436>
18. Choi Y, Keam B, Kim M, Yoon S, Kim D, Choi JG, Seo JY, Park I, Lee JL (2019) Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res Treat* 51:1549–1556. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.086>
19. Srinivasan R, Gurrum S, Al Harthy M, Singer EA, Sidana A, Shuch BM et al (2020) Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5004
20. Garg K, Rabban J (2021) Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated uterine smooth muscle tumors: bridging morphology and clinical screening. *Genes Chromosomes Cancer* 60:210–216. <https://doi.org/10.1002/gcc.22905>
21. Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wasag B, Chmara M, Wang Z, Butzow R, Lasota J (2016) Fumarase-deficient uterine leiomyomas: an immunohistochemical, molecular genetic, and clinicopathologic study of 86 cases. *Am J Surg Pathol* 40:1661–1669. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000703>

22. Rabban JT, Chan E, Mak J, Zaloudek C, Garg K (2019) Prospective detection of germline mutation of fumarate hydratase in women with uterine smooth muscle tumors using pathology-based screening to trigger genetic counseling for hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma syndrome: a 5-year single institutional experience. *Am J Surg Pathol* 43:639–655. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001222>
23. Popp B, Erber R, Kraus C, Vasileiou G, Hoyer J, Burghaus S, Hartmann A, Beckmann MW, Reis A, Agaïmy A (2020) Targeted sequencing of FH-deficient uterine leiomyomas reveals biallelic inactivating somatic fumarase variants and allows characterization of missense variants. *Mod Pathol* 33:2341–2353. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0596-y>
24. Liu C, Dillon J, Beavis AL, Liu Y, Lombardo K, Fader AN, Hung C-F, Wu T-C, Vang R, Garcia JE et al (2020) Prevalence of somatic and germline mutations of fumarate hydratase in uterine leiomyomas from young patients. *Histopathology* 76:354–365. <https://doi.org/10.1111/his.14007>
25. Forde C, Lim DHK, Alwan Y, Burghel G, Butland L, Cleaver R, Dixit A, Evans DG, Hanson H, Laloo F et al (2020) Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. *Eur Urol Oncol* 3:764–772. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.11.002>
26. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, Richard S, Linehan WM (2014) Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 13:637–644. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9735-2>