Renalcellecarcinomer

– Patologi

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
20. januar 2025 (DARENCA)
Administrativ godkendelse
12. maj 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. januar 2026

INDEKSERING
DaRenCa; Renalcellecarcinom; Patologi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Nyt afsnit om Molekylærgenetiske undersøgelser
Referencer	8 nye referencer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion 3
Dansk CancerBiobank 4
Histologiske subtyper 4
Gradering 4
Patologirapporten 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 9
Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion 9
Dansk CancerBiobank 11
Histologiske subtyper 12
Gradering 14
Patologirapporten 15
4. Referencer 17
5. Metode 21
6. Monitorering 24
7. Bilag 25
8. Om denne kliniske retningslinje 38

1. Anbefalinger (Quick guide)

Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion

1. **Et nefrektomipræparat skal ved modtagelsen på patologiafdelingen have blækmarkeret områder med mulig ikke-fri resektionsrand (D)**

2. **Et nefrektomipræparat skal af fikseringsfremmende årsager flækkes på langs, og der lægges yderligere fikseringsfremmende snit igennem tumor (B)**

3. **Tumordiameter i et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion skal optimalt måles i ufikseret tilstand (B)**

4. **Ved udskæring af et nefrektomipræparat skal sinus renalis-tumorovergangen være repræsenteret ved mindst 3 snit. Påvises der ikke ekstrarenal spredning, udtages yderligere snit (ved clear cell RCC/aggressive tumortyper med tumordiameter > 4 cm og ved alle andre RCC-typer med tumordiameter >7 cm) (B)**

5. **Fra et nefrektomipræparat skal der udtages mindst 1 snit pr. cm maksimal tumordiameter omfattende tumor-sinus renalis overgangen, invasion i vena renalis, nærmeste relation til den fibrøse kapsel og fascia renalis, nærmeste relation til binyren, nærmeste relation til den kirurgiske resektionsrand perifert og i vena renalis samt områder med nekrose og mulig sarkomatoid vækst (D)**

6. **Fra et nefrektomipræparat skal der udtages snit fra det ikke-neoplastiske nyreparenchym så langt fra tumor som muligt med henblik på at belyse forholdene i den anden nyre (D)**

7. **Fra et partiel nefrektomi/tumorresektionspræparat skal der udtages mindst 1 snit pr. cm maksimal tumordiameter omfattende nærmeste relation til resektionsfladen mod nyrerest, nærmeste relation til den fibrøse kapsel og nærmeste relation til sinus renalis, såfremt denne er repræsenteret i præparatet (D)**

Dansk CancerBiobank

8. **Fra et nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektionspræparat skal der udtages væv til Dansk Cancer Biobank, såfremt tumors størrelse og lokalisation tillader det (D)**

Histologiske subtyper

9. **Alle RCC skal så vidt muligt karakteriseres ved den specifikke subtype i henhold til seneste WHO klassifikation 2022 (B)**

10. **Et renalcellekarcinom, der ikke morfologisk, immunhistokemisk og/eller molekylærgenetisk kan tillægges en specifik subtype, benævnes uklassificerbart RCC (D)**

11. **Rhabdoid vækst opfattes som en særlig form for sarkomatoid vækst (B)**

Gradering

12. **Alle subtyper RCC skal graderes både ved hjælp af Fuhrmans og WHOs (ISUP) graderingssystem (B)**

Patologirapporten

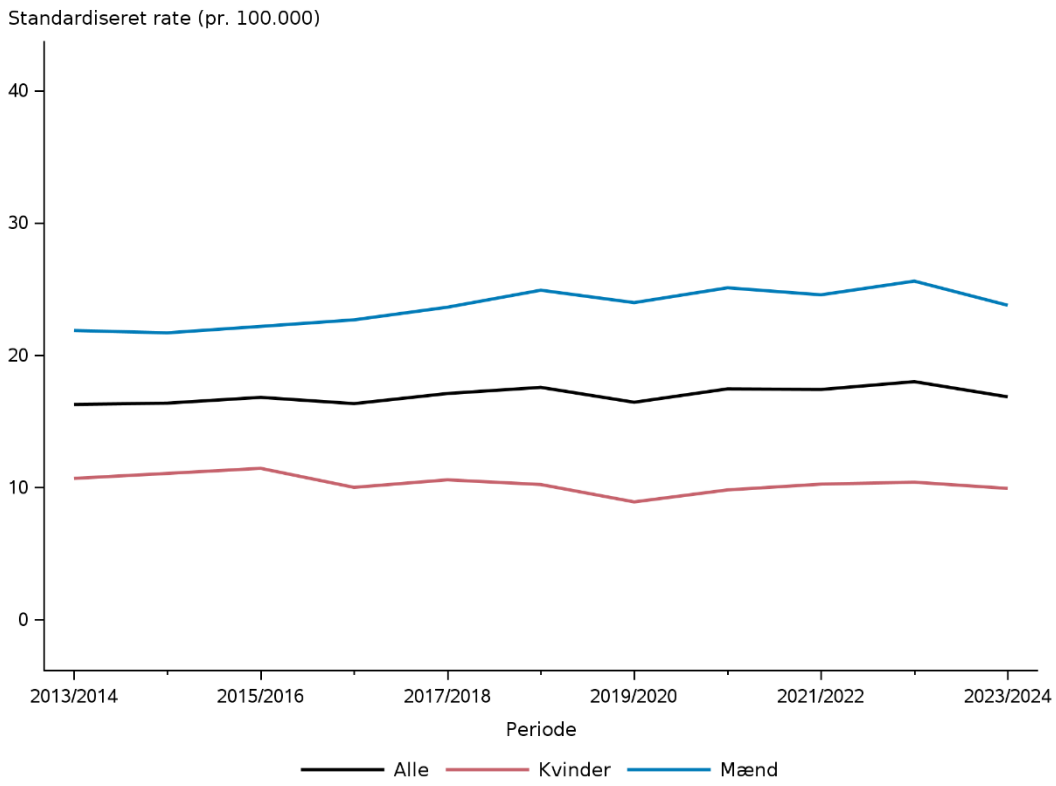
13. **Ved beskrivelse af præparat fra en nefrektomi, partiel nefrektomi og tumorresektion skal patologirapporten indeholde oplysninger om tumortype (WHO), Fuhrman grad, WHO (ISUP) grad, tumordiameter, nekrose, sarkomatoid/rhabdoid vækst, pT-, pN- og evt. pM-stadium, Leibovich score, forandringer i ikke-tumorbærende nyrevæv (kun ved nefrektomi), indgrebets radikalitet og præparattype (C)**

14. **Patoanatomiske besvarelser omhandlende nyrecancer skal følge kodevejledningen på www.patobank.dk (C)**

2. Introduktion

Epidemiologi

I den aktuelle opgørelsesperiode fra 1. august 2023 til og med 31. juli 2024 indgår 1035 nydiagnosticerede patienter. Det er udelukkende patienter, som har en histologi- eller cytologiverifiveret nyrecancerdiagnose i Landsregister for patologi (LRP). Til sammenligning var der hhv. 1092 og 1056 nydiagnosticerede patienter i de to foregående opgørelsesperioder. Nedenstående figur viser udviklingen i den aldersstandardiserede incidensrate for nyrecancer hos kvinder og mænd hen over en 10-års periode. Den samlede incidensrate for nyrecancer har været relativt stabil over årene og er aktuelt på 16,9 tilfælde per 100,000 personår. Det ses dog blandt mænd en svag stigning over årene, mens incidensen for kvinder har været affladet de seneste år.



Figur 1

Aldersstandardiseret rate for henholdsvis kvinder og mænd samt total alders- og kønsstandardiseret rate, over tid.

Rater for kvinder og mænd er aldersstandardiseret. Den samlede rate er desuden kønsstandardiseret, med vægtning kvinder: mænd 1:1. Standardpopulation: DK 2019. Kilde: Danmarks statistik, tabel FOLK1A, 1.kvartal.

Den observerede 1-års overlevelse for nydiagnosticerede patienter ligger i aktuelle opgørelse på 91 % og den observerede 5-års overlevelse ligger på 68 % (samlet for begge køn).

Ætiologi

Ætiologien til RCC er ikke endeligt afklaret, men rygning, hypertension, fedme og metabolisk syndrom bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (1-7). Det skønnes at rygning kan forklare 20% til 30% af RCC hos mænd og mellem 10% og 20% hos kvinder (8). Ligeledes skønnes overvægt at kunne forklare 40% af RCC tilfældene i USA og 30% af tilfældene i Europa (9). Visse arbejdsmiljømæssige forhold og fysisk inaktivitet kan også være forbundet med RCC (10, 11). Yderligere ses der en øget forekomst hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (12). Den mest effektive profylakse er tobaksophør og at reducere overvægt (13-18).

I ældre litteratur anføres det, at har man en førstegradsslægtning med RCC, er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange øget (19). I et nyere studie fandt man, at ca. 5-8 % af patienterne med RCC havde en disponerende genvariant (20). Der findes i dag flere arvelige RCC syndromer associeret med specifikke germline mutationer, RCC histologi og komorbiditeter. De morfologiske karakteristika og tumor genetiske mekanismer beskrives ved de arvelige typer af RCC i en oversigtsartikel og et nyligt review (21-24).

Screening

På trods af en stigende interesse fra både patienter og klinikere i RCC-screeningsprogrammer, er der en relativ mangel på undersøgelser, der rapporterer effektiviteten, omkostningseffektiviteten og den optimale modalitet for RCC-screening (25, 26). Henvisning til genetisk udredning bør overvejes ved bilateral eller multifokal RCC, tidlig debut < 45 år og to eller flere slægtninge med RCC.

Kliniske symptomer

Nyrecancer opdages i stigende grad tilfældigt i forbindelse med anden billeddiagnostisk udredning, da sygdommen oftest er asymptomatisk i de tidlige stadier (27). Hæmaturi ses i cirka 30% af tilfældene og er det hyppigste symptom efterfulgt at flankesmerter. Den tidligere beskrevne klassiske triade, bestående af hæmaturi, palpabel udfyldning og flankesmerter, er i dag sjælden (< 0,6%) og er ofte forbundet med fremskreden sygdom (28). Andelen af tilfældigt opdagede tumores er ikke overraskende omvendt proportional med stadiet. Således var 87% af pt med tumor under 4 cm tilfældigt opdagede, mens det kun var tilfældet hos 36% af dem i stadium III eller IV (20, 26). De senere stadier er karakteriseret ved uspecifikke symptomer så som træthed, vægttab, påvirket almen tilstand, samt symptomer udløst af metastaser (oftest knogle-, hjerne- og/eller lungemetastaser) (29-31). På grund af nyrens endokrine funktion, kan der ved nyrecancer ses en række af paraneoplastiske symptomer. Symptomerne inkluderer blandt andet hypertension, hypercalcæmi, polycytæmi, anæmi, forhøjet CRP/SR, abnorm leverfunktion og neuro- eller myopati (32) og er oftest reversible efter nefrektomi (33-36).

Metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (synkrone metastaser) er til stede hos ca. 15% af patienterne. Efter intenderet kurativ behandling udvikler 30-50% af patienterne metastaser (metakrone metastaser) efterfølgende (37). Med faldende hyppighed ses metastaser i lunger, knogler, lymfeknuder, lever, binyrer, centralnervesystemet, retroperitoneum, pleura, kontralaterale nyre og mediastinum (38).

Patogenese
Renalcellekarcinomer dækker over en heterogen gruppe af cancer opstået fra nyretubulusceller (17). De inddeles i subtyper på baggrund af tumorcellernes morfologi og arkitektur samt molekylære og genetiske karakteristika. Clear cell RCC er den hyppigste subtype og udgør 65-70% af alle RCC. Derefter kommer papillært RCC der udgør op til 18%, samt kromofobt RCC, der udgør omkring 5-7%. For en komplet liste over subtyper samt de enkelte gruppers karakteristika henvises til World Health Organization (WHO)s klassifikation af nyretumorer (18).

Det er endnu ikke fuldt klarlagt, hvilke celler de enkelte subtyper udvikles fra, men den nuværende viden tyder på, at clear cell og papillært RCC udgår fra epitelet i proksimale tubuli, mens kromofobt RCC og samlerørs-RCC udgår fra epitelet i distale tubuli/samlerør (19).

Immunhistokemi
De forskellige tumortyper har til en vis grad en karakteristisk immunfænotype. En detaljeret gennemgang af immunhistokemi ved renalcellekarcinom er ikke denne vejlednings hensigt. En 'best practice' tilgang er publiceret af International Society of Urological Pathology (ISUP) i 2014 (20), og her er anbefalede paneler angivet i lyset af den differentialdiagnostiske tilgang (39).

Molekylærgenetiske undersøgelser
I den seneste World Health Organization (WHO) klassifikation af nyretumorer er tilføjet en række tumortyper som alene defineres i henhold til molekylære ændringer (18).

Formål
Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

I Danmark er vi kendt for vores omfattende sundhedsdataregistrering, der danner grundlag for unik registerforskning, hvormed den årlige incidens og overlevelse kan estimeres, og mulige indsatsområder kan identificeres. Dette gøres med henblik på at kunne optimere procedurer og for eksempel identificere eventuelle fællesfaktorer for enkelte patientgrupper så som risikofaktorer, der kan forebygges.

Formålet med denne retningslinje er at sørge for en ensartet og fyldestgørende rapportering af patoanatomiske data til opretholdelse af den høje kvalitet samt give det bedst mulige grundlag fortil at vurdere den enkelte patients prognose og behandling.

Patientgruppe
Denne retningslinje omhandler håndtering af præparater fra nyrerne ved mistanke om maligne tilstande.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen henvender sig hovedsageligt til det sundhedsfaglige personale, der håndterer nyrevæv. Dette omfatter hovedsageligt personale på patologiafdelinger, men også det personale på de urologiske afdelinger, der håndterer præparatet før det sendes til undersøgelse.

3. Grundlag

Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion

1. **Et nefrektomipræparat skal ved modtagelsen på patologiafdelingen have blækmarkeret områder med mulig ikke-fri resektionsrand (D)**

2. **Et nefrektomipræparat skal af fikseringsfremmende årsager flækkes på langs, og der lægges yderligere fikseringsfremmende snit igennem tumor (B)**

3. **Tumordiameter i et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion skal optimalt måles i ufikseret tilstand (B)**

4. **Ved udskæring af et nefrektomipræparat skal sinus renalis-tumorovergangen være repræsenteret ved mindst 3 snit. Påvises der ikke ekstrarenal spredning, udtages yderligere snit (ved clear cell RCC/aggressive tumortyper med tumordiameter > 4 cm og ved alle andre RCC-typer med tumordiameter >7 cm) (B)**

5. **Fra et nefrektomipræparat skal der udtages mindst 1 snit pr. cm maksimal tumordiameter omfattende tumor-sinus renalis overgangen, invasion i vena renalis, nærmeste relation til den fibrøse kapsel og fascia renalis, nærmeste relation til binyren, nærmeste relation til den kirurgiske resektionsrand perifert og i vena renalis samt områder med nekrose og mulig sarkomatoid vækst (D)**

6. **Fra et nefrektomipræparat skal der udtages snit fra det ikke-neoplastiske nyreparenchym så langt fra tumor som muligt med henblik på at belyse forholdene i den anden nyre (D)**

7. **Fra et partiel nefrektomi/tumorresektionspræparat skal der udtages mindst 1 snit pr. cm maksimal tumordiameter omfattende nærmeste relation til resektionsfladen mod nyrerest, nærmeste relation til den fibrøse kapsel og nærmeste relation til sinus renalis, såfremt denne er repræsenteret i præparatet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne bygger hovedsageligt på anbefalingerne udarbejdet ved ISUP konsensuskonference i 2012, anbefalinger fra den af The Royal College of Pathologists (RCPath) nedsatte ekspertgruppe vedrørende

nyreparenkymtumorer (RCC) hos voksne og anbefalinger fra The International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (21-23). Der henvises hertil for grundig evidensgennemgang.
De tre forfattere til RCPaths retningslinje vedrørende RCC er ligeledes med i ekspertpanelet bag ISUPs anbefalinger for RCC udarbejdet i 2012, og 2 af de 3 forfattere er med i ekspertpanelet bag ICCRs anbefalinger.

Vi har endvidere i vores søgning udvalgt 5 studier, der har undersøgt vigtighed af at udtage snit fra overgangen mellem tumor og sinus renalis samt vurderet, hvor mange snit der bør udtages (24-28). Den prognostiske signifikans af sinus renalis invasion er undersøgt i en metaanalyse fra 2016 (29).

Vævsfiksering med formalin er den hyppigst anvendte metode på patologiafdelingerne, men studier har vist, at formalin trækker forholdsvis langsomt ind i vævet (30)[2a]. Erfaringer har derfor vist, at en optimal fiksering opnås ved at lægge fikseringsfremmende snit, hvormed fiksering af centrale områder i vævet opnås hurtigere, og den naturlige vævsnedbrydning stoppes (22, 23). Derudover påvirker fikseringen størrelsen på celler og væv, hvilket er beskrevet i et kohortestudie med 34 nefrektomipræparater (31) [2b]. Tumorstørrelsen fra de 34 RCC blev vurderet ved billeddiagnostik, i ufikseret væv, i fikseret væv samt mikroskopisk. Man fandt, at tumorerne radiologisk blev vurderet til at være 12,1% større i diameter, end hvad man kunne måle i ufikseret væv ($p<0,01$). Tumordiameter i frisk væv var 4,6% større end diameteren målt efter fiksering ($p<0,01$), og slutteligt var diameteren målt i fikseret væv 7,1% større end diameteren målt mikroskopisk ($p<0,01$). De mener derfor, at denne påvirkning af vævet under præparering skal være med i overvejelserne, når tumorstørrelsen og stadieinddeling rapporteres.

I et studie fra 2004 undersøgte Bonsib et al. 100 RCC fordelt på de tre hyppigste subtyper samt en mindre andel uklassificerede RCC (25)[2b]. Fedtvævet ved sinus renalis er generelt højt vaskulariseret, og ved ekstensiv indstøbning af overgangen mellem tumor og sinus renalis viste de, at spredning til sinus renalis er den hyppigste spredningsvej både som spredning til sinusfedt og til vena renalis og dens grene. De fandt oftere invasion i sinus renalis end gennem nyrens fibrøse kapsel. Derudover så de ikke invasion gennem nyrens fibrøse kapsel, hvis der ikke også var invasion i sinus renalis. Studiet viste desuden andelen af tumorer med sinusinvasion ved forskellig tumortype og tumordiameter. Af clear cell RCC havde 49,2% sinusinvasion, mens kun henholdsvis 10% og 16,6% af papillære og kromofobe karcinomer viste invasion. Relation mellem tumordiameter og sinusinvasion er opgjort for clear cell RCC. Ingen clear cell RCC <1 cm havde sinusinvasion, mellem 1,1-4 cm havde 15% sinusinvasion, mellem 4,1-7 cm havde 70% sinusinvasion, mens 97% af tumorer >7 cm havde sinusinvasion. Dette er et veludført og grundigt studie og danner grundlaget for anbefalingen fra ISUP, samt RCPath. Året efter udgav de endnu et lignende studie med 120 RCC patienter, der yderligere understregede vigtigheden af detektion af sinus renalis invasion samt den skarpe øgning i incidensen af invasion, når tumorstørrelsen er >4 cm (26)[2b].

Der foreligger derudover enkelte studier omkring, hvor mange snit man bør udtage (27, 28). ISUP og ICCR anbefaler 1 snit ved oplagt sinusinvasion, 3 snit ved usikker sinusinvasion og 1 snit ved oplagt ikke sinusinvasion (21, 23). RCPath anbefaler primært 3 snit med supplerende udtagning, såfremt der ikke påvises invasion i de primært udtagne snit ved tumordiameter >7 cm (22).

Der ligger flere studier der har undersøgt den prognostiske signifikans af invasion i sinus renalis for forskellige patientgrupper. Dette er sammenfattet i en veludført metaanalyse fra Zhang et al. (29)[2a], hvor de sammenligner den prognostiske betydning af invasion i sinus renalis vs. gennem nyrens fibrøse kapsel, da det tyder på, at der ved invasion gennem den fibrøse kapsel også kan påvises invasion i sinus renalis, hvorimod sinus renalis invasion kan påvises uden gennemvækst af den fibrøse kapsel. I analysen er der udvalgt 6 studier med i alt 1031 patienter. De fandt, at invasion i sinus renalis var signifikant associeret med dårligere prognose end invasion gennem den fibrøse kapsel til det perirenale fedt lateralt. Studiet er veludført, men de påpeger selv, at materialet bør være større for at opnå mere solidt evidensgrundlag.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Baseret på studiet beskrevet ovenfor samt erfaringer fra blandt andet ISUP, RCPath og ICCR anbefales det at optimere fikseringen samt vurdere tumordiameter i ufikseret tilstand. Studier har vist, at spredning udenfor nyren hovedsageligt sker ind i sinus renalis, men også gennem den fibrøse kapsel. Med udgangspunkt i studierne fra Bonsib et al. (25, 26) har vi vurderet, at udtagning af snit fra sinus renalis er vigtig til at vurdere pT-stadiet med mulig spredning så præcist som muligt. Der er ikke fuld enighed om, hvor mange snit der skal udtages, men denne anbefaling læner sig op ad anbefalingen fra ISUP 2012 konsensuskonferencen, samt anbefalingerne fra RCPath og ICCR (21-23). Dette gælder også anbefalinger om, hvilke områder fra præparatet der bør indgå i den patologiske undersøgelse og beskrivelse.

Bemærkninger og overvejelser

Invasion i sinus renalis er defineret ved 3 ting: invasion direkte i fedt, invasion i det løse bindevæv klart udenfor nyrens kontur i sinus renalis eller invasion i ethvert endotelbeklædt hulrum i sinus renalis. Der henvises til bilag 2 for gennemgang af håndteringen af præparater fra nefrektomi, partiel nefrektomi og tumorresektion.

Dansk CancerBiobank

8. Fra et nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektionspræparat skal der udtages væv til Dansk Cancer Biobank, såfremt tumors størrelse og lokalisation tillader det (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ikke relevant.

Patientværdier og – præferencer

Indsamling af blod- og vævsprøver vil på længere sigt kunne bidrage til molekylær tumorkarakteristik med henblik på personaliseret behandling og blive et solidt biologisk grundlag for kræftforskning, der kan være med til at øge forståelsen og behandlingen af forskellige kræftformer.

Rationale

Dansk Cancer Biobank er et nationalt tiltag, hvis formål primært er at forbedre diagnostik og behandling af kræft og løfte den danske translationelle kræftforskning til højeste internationale niveau (32). I Danmark er vi kendte for vores gennemførte registrering og nationale registre, så som Det Centrale Personregister, Landspatientregistret og Landsregister for patologi.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Histologiske subtyper

9. Alle RCC skal så vidt muligt karakteriseres ved den specifikke subtype i henhold til seneste WHO klassifikation 2022 (B)

10. Et renalcellekarcinom, der ikke morfologisk, immunhistokemisk og/eller molekylærgenetisk kan tillægges en specifik subtype, benævnes uklassificerbart RCC (D)

11. Rhabdoid vækst opfattes som en særlig form for sarkomatoid vækst (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 9 og 10 bygger hovedsageligt på anbefalingerne fra World Health Organization (WHO) (33). De er desuden i overensstemmelse med anbefalinger fra ISUP konsensuskonference i 2012 (23, 34, 35) samt European Association of Urology (EAU) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (36, 37), hvorfor der henvises hertil for en komplet litteraturgennemgang. Derudover har vi gennemgået 12 retrospektive kohorte studier, der understøtter anbefaling 9 (38, 40-50), samt en metaanalyse fra 2016 (51). Ligeledes fandt vi 4 kohorte studier, der ikke fandt subtypeinddeling som signifikant prognostisk faktor efter stratificering i forhold til tumorstadie (52-55). Yderligere 3 kohorte studier konkluderer, at denne inddeling hovedsageligt er relevant, hvis der var tale om tumorer med sarkomatoid vækst (56-58). Anbefaling 11 bygger hovedsageligt på studiet udført af Chapman-Friedrick, der konkluderer, at rhabdoid vækst skal opfattes som en særlig type af sarkomatoid vækst, idet sarkomatoid og rhabdoid vækst begge har nogenlunde samme negative prognostiske impact (59).

Anbefaling 9 bygger hovedsageligt på et større retrospektivt kohortestudie fra 2010, hvor data fra 3062 kirurgisk behandlede patienter, der repræsenterede de tre hyppigste former for RCC (clear cell (80,5%), papillært (14,3%) og kromofobt (5,2%)), blev indsamlet og sammenlignet (45)[2b]. Her fandt man signifikante forskelle ($p<0,001$) mellem alle grupper mht. alder ved operation, køn, symptomer, tumor størrelse og grad, tumor nekrose, sarkomatoid dedifferentiering og multifokalitet. Derudover fandt man signifikante forskelle i den metastasefri overlevelse (HR 2,76, 95% CI 2,05-3,73, $p<0,001$) samt cancerspecifik overlevelse (HR 1,77, 95% CI 1,38-2,26, $p<0,001$) for clear cell subtypen sammenlignet med de to andre subtyper. Studiet er

veludført med anvendelse af grundig statistisk multivariat analyse, hvor der bl.a. tages hensyn til forskel i tumorstadie ved diagnosetidspunktet.

De nyere studier fokuserer oftest kun på sammenligning af to specifikke subtyper, såsom kromofobt versus clear cell RCC, hvilket Jiang et al. har lavet en metodisk gennemgang af i 2016 (51)[2a]. Studiet sammenligner de to subtyper i en kohorte på 1540 patienter fra bl.a. " The Cancer Genome Atlas databases" og gennemførte en metaanalyse på studier frem til 2015. De udvalgte i alt 10 studier og fandt en signifikant bedre overlevelse for patienter med kromofob RCC sammenlignet med clear cell RCC patienter. Studiet bygger på en grundig litteraturgennemgang og gode statistiske metoder.

Vedrørende papillært renalcellekarcinom har man tidligere skelnet mellem type 1 and type 2. Molekylære undersøgelser har vist at type 2 tumorer ikke er en veldefineret tumortype, men at de tidligere type 2 tumorer afspejler en lang række forskellige genotyper og har forskellig prognose. Ifølge WHO opfattes nu kun den tidligere type 1 tumor som papillært renalcellekarcinom.

Ifølge den seneste WHO klassifikation 2022 kan nyretumorer nu ikke kun klassificeres i henhold til tumors arkitektur og cytomorfologi, men flere tumortyper med afvigende morfologi kan klassificeres i henhold til molekylærgenetiske ændringer. Afhængig af tilgængelighed og validerede metoder kan disse diagnosticere ved hjælp af immunhistokemiske antistoffer eller genetiske undersøgelser typisk med Next Generation Sequencing (NGS).

Vigtigheden af sarkomatoid dedifferentiering er belyst i et systematisk review og metaanalyse fra 2018 (60)[2a]. Efter grundig litteraturgennemgang, udvalgte de 35 kohorte studier, hvoraf 1 var prospektivt, mens de resterende 34 var retrospektive studier. Metaanalysen viste at sarkomatoid dedifferentiering er signifikant associeret med blandt andet dårlig cancerfri overlevelse ($p<0,001$), samlet overlevelse ($p<0,001$) og progressionsfri overlevelse ($p<0,001$). Derudover fandt de sarkomatoid vækst var signifikant associeret med Tumor-Node-Metastasis (TNM) stadium III og IV sammenlignet med stadium I og II. På baggrund af deres analyser, kunne de konkludere, at sarkomatoid dedifferentiering er en vigtig prognostisk faktor.

Rhabdoid vækst er ligeledes blevet associeret med dårlig prognose og aggressiv tumortype i kohorte studier (34, 61-65)[2b]. I et retrospektivt kohorte studie blev histologiske snit fra 168 RCC patienter gennemgået (59)[2b]. Her fandt man områder med klassisk rhabdoid morfologi hos 10 af patienterne (6%), hvoraf man med immunhistokemi kunne associere områderne med en RCC subtype for 9 af patienterne, mens det sidste RCC var uklassificerbart. Derudover kunne man ved sammenligning af det rhabdoide område med ikke-rhabdoide områder i samme tumor finde bevis for, at begge områder udspringer fra samme subtype og dermed samme celletype. Der er altså ikke tale om to subtyper i samme RCC, men derimod et område med dedifferentiering, der minder om den dedifferentiering man ser ved sarkomatoid dedifferentiering. De mener derfor, at studiet understøtter, at rhabdoid vækst skal betragtes som sarkomatoid vækst, da der i begge tilfælde er tale om områder med dedifferentiering.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Ifølge WHO klassificeres RCC i histologiske subtyper på basis af morfologi suppleret med immunhistokemi og genetik. Inddelingen er vigtig idet de enkelte subtyper udviser forskellige kliniske forløb og har forskellig respons på forskellige typer af onkologisk behandling ved recidiv/metastatisk sygdom. Kromofobt og papillært RCC er de mindst aggressive typer, hvorimod samlerørskarcinom og clear cell RCC er de mest aggressive.

Bemærkninger og overvejelser

De forskellige RCC subtyper har til en vis grad en karakteristisk immunfænotype. En detaljeret gennemgang af immunhistokemi ved RCC er ikke denne vejlednings hensigt. En 'best practice' tilgang er publiceret af ISUP i 2014 (20), og her er anbefalede paneler angivet i lyset af den differentialdiagnostiske tilgang.

Gradering

12. Alle subtyper RCC skal graderes både ved hjælp af Fuhrmans og WHOs (ISUP) graderingssystem (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger hovedsageligt på anbefalingerne fra ISUP konsensuskonference i 2012, RCPath, ICCR og WHO (18, 21, 22, 35) samt på litteraturgennemgang foretaget af blandt andet EAU, der dog ikke formulerer en klar anbefaling om hvilken gradering, der skal anvendes (37).

Fuhrman graderingen blev udviklet i 1982 på baggrund af 103 patienter med clear cell RCC indsamlet i perioden 1961-1974 (66)[2b]. Tumorerne blev klassificeret efter stadie, tumorstørrelse og gradering af cellekernerne. Studiet definerer et graderingssystem baseret på kræftcellernes kernemorfologi. De finder, at denne gradering er en uafhængig prognostisk faktor specielt for stadie 1 tumorer. Der findes enkelte studier, der validerer klassifikationssystemet, men der er også rapporteret om intra- og inter-observatør diskrepanser. Enkelte studier (67-69) har påpeget mulige forsimplede graderingssystemer, men ingen af dem har for alvor vundet indpas. Ved ISUP konsensuskonferencen i 2012 blev Fuhrman graderingen evalueret, og der blev foreslået et nyt graderingssystem (34). Dette er siden adopteret af WHO i den seneste tumorklassifikation fra 2016 (18) og benævnes derfor i dag WHO grad. WHOs graderingssystem er 4-delt og baseres på nukleolemorfologi for grad 1-3 og kernemorfologi samt sarkomatoid/rhabdoid dedifferentiering for grad 4. Der henvises til bilag 1 for oversigt over Fuhrman og WHOs graderingssystemer.

Den nye WHO gradering er valideret i et enkelt kohortestudie fra 2017 (70)[2b]. Her blev 681 patienter, der blev behandlet for clear cell RCC i perioden 2008-2015, vurderet ud fra Fuhrman gradering og WHO gradering. I 144 tilfælde (mere end 20%) kunne man ikke tildele en Fuhrman grad på grund af overlappende karakteristika. WHO graderingen kunne derimod bruges til alle tumorer og gav generelt en lavere gradering end Fuhrman og var en bedre prognostisk markør end Fuhrman. Studiet er veludført, men der mangler yderligere valideringsstudier, der inkluderer alle RCC subtyper, før WHO graderingen kan anbefales som

erstatning for Fuhrman. Mange internationale behandlingsprotokoller bygger desuden fortsat på Fuhrman grad. På nuværende tidspunkt anbefales det derfor at anvende begge graderinger.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Fuhrmans graderingssystem har længe været det anvendte system til RCC. Ved en konsensuskonference i 2012 afholdt af ISUP, blev et nyt 4-delt graderingssystem anbefalet. Dette er sidenhen adopteret af WHO i den seneste tumorklassifikation fra 2016 og benævnes herefter WHO grad. WHO graderingen er dog ikke valideret for alle subtyper, men DaRenCa anbefaler på nuværende tidspunkt at gradere alle subtyper både ved hjælp af Fuhrman og WHO i en periode på mindst 2 år med henblik på at sammenligne de to graderingssystemer og belyse betydningen for overgang til WHO graderingssystemet i den kliniske hverdag ved for eksempel stadieinddeling og brug af Leibovich score. Resultaterne vil i samarbejde med landets patologiafdelinger og vores svenske patologkolleger, som også har bestemt at gradere dobbelt, kunne danne grundlag for en videnskabelig publikation

Bemærkninger og overvejelser

Vi forventer, at der i de kommende år vil komme flere valideringsstudier af WHOs graderingssystem, hvilket vil medføre, at Fuhrman graderingen vil udfases på sigt. For oversigt over de to graderingssystemer, henvises der til bilag 1.

Patologirapporten

13. Ved beskrivelse af præparat fra en nefrektomi, partiel nefrektomi og tumorresektion skal patologirapporten indeholde oplysninger om tumortype (WHO), Fuhrman grad, WHO (ISUP) grad, tumordiameter, nekrose, sarkomatoid/rhabdoid vækst, pT-, pN- og evt. pM-stadium, Leibovich score, forandringer i ikke-tumorbærende nyrevæv (kun ved nefrektomi), indgrebets radikalitet og præparattype (C)

14. Patoanatomiske besvarelser omhandlende nyrecancer skal følge kodevejledningen på www.patobank.dk (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne bygger hovedsageligt på anbefalingerne udarbejdet ved ISUP konsensuskonference i 2012, anbefalinger fra International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) samt konsensus anbefalinger fra RCPath (21-23, 34, 35). Der henvises hertil for grundig evidensgennemgang.

Kodevejledningens indhold er en direkte "oversættelse" til SNOMED-koder (Systematized Nomenclature of Medicine) af de anbefalinger til patologirapporten, som er beskrevet i anbefaling 13 (71).

Patientværdier og – præferencer

Korrekt rapportering og registrering vil være en stor fordel for patienterne, da denne registrering giver et unikt overblik over for eksempel den årlige incidens, fordeling af tumortyper, tumorstadier og patientoverlevelse. Hermed identificeres indsatsområder, og procedurer optimeres løbende. Forskere har derudover mulighed for at gennemføre større populationsstudier og bl.a. forbedre behandling og forebyggelse.

Rationale

Anbefaling til opbygning af patologirapporten og kodevejledningen bygger på og følger derfor ISUP 2012 konsensuskonferencens anbefalinger, konsensusanbefalingerne fra RCPath og ICCR.

Danmark er kendt for deres veludviklede og omfattende registre, der anvendes til statistik og robust populationsbaseret forskning. Ligeledes er det med til at sikre en ensartet høj kvalitet af de patologirapporter, patienternes videres forløb baseres på. I Danmark er det obligatorisk at indberette forskellige informationer om procedurer og diagnoser fra patoanatomiske undersøgelser af bl.a. kræftvæv (72). Data fra danske patologiafdelinger registreres i Patobanken (71), hvorefter en del af disse overføres til Landsregister for Patologi under Sundhedsdatastyrelsen. En detaljeret beskrivelse heraf er Fællesindhold til basisregistrering af patologisk-anatomiske undersøgelser (72). Selve kodevejledningen er udarbejdet af DaRenCas patologer i samarbejde med de øvrige specialer repræsenteret i DaRenCa med henblik på at optimere dataoverførsel til DaRenCaData.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til bilag 2 for gennemgang af håndtering af præparater fra nefrektomi, partiel nefrektomi samt metastasektomi.

4. Referencer

1. Dansk Urologisk Cancer G. DaRenCaData årsrapporter.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisterets årsrapporter 2016. 2016.
3. Golabek T, Bukowczan J, Szopinski T, Chlosta P, Lipczynski W, Dobruch J. Obesity and renal cancer incidence and mortality--a systematic review of prospective cohort studies. Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM. 2016;23(1):37-43.
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
5. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S. The epidemiology of renal cell carcinoma. European urology. 2011;60(4):615-21.
6. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. International journal of cancer. 1995;60(2):194-8.
7. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Seminars in oncology. 2006;33(5):527-33.
8. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. Urologic oncology. 2012;30(2):220-4.
9. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. Nature clinical practice Urology. 2007;4(4):205-17.
10. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. British journal of cancer. 2001;85(7):984-90.
11. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. British journal of cancer. 2013;108(4):798-811.
12. Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. The Journal of urology. 2005;174(5):1749-53.
13. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2003;14(1):197-207.
14. Gaur S, Turkbey B, Choyke P. Hereditary Renal Tumor Syndromes: Update on Diagnosis and Management. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2017;38(1):59-71.
15. Noordzij MA, Mickisch GH. The genetic make-up of renal cell tumors. Urological research. 2004;32(4):251-4.
16. Moch H, Ohashi R, Gandhi JS, Amin MB. Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. Seminars in diagnostic pathology. 2018;35(3):184-92.
17. Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. Seminars in cancer biology. 2013;23(1):3-9.
18. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of Tumours, 5th edition. Urinary and Male Genital Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2022.
19. Flanigan RC. Renal tumors: the good, the bad, and the ugly. International journal of urology. 2007;14(7):575-80.
20. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors. The American journal of surgical pathology. 2014;38(8):e35-e49.
21. Delahunt B, Srigley JR, Judge MJ, Amin MB, Billis A, Camparo P. Data set for the reporting of carcinoma of renal tubular origin. Histopathology. 2019;74(3):377-90.
22. The Royal College of P. Dataset for Histopathological reporting of adult renal parenchyma neoplasms. 2017.

23. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A. Handling and staging of renal cell carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2013;37(10):1505-17.
24. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes. The Journal of urology. 2009;181(5):2027-32.
25. Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway. The American journal of surgical pathology. 2004;28(12):1594-600.
26. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity. The Journal of urology. 2005;174(4 Pt 1):1199-202.
27. Fleming S, Griffiths DF. Best Practice No 180. Nephrectomy for renal tumour. Journal of clinical pathology. 2005;58(1):7-14.
28. Griffiths DF, Nind N, O'Brien CJ, Rashid M, Verghese A. Evaluation of a protocol for examining nephrectomy specimens with renal cell carcinoma. Journal of clinical pathology. 2003;56(5):374-7.
29. Zhang Z, Yu C, Velet L, Li Y, Jiang L, Zhou F. The Difference in Prognosis between Renal Sinus Fat and Perinephric Fat Invasion. PloS one. 2016;11(2):e0149420.
30. Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. The journal of histochemistry and cytochemistry. 1985;33(8):845-53.
31. Tran T, Sundaram CP, Bahler CD, Eble JN, Grignon DJ, Monn MF. Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size. Journal of Cancer. 2015;6(8):759-66.
32. DanskCancerBiobank. 2025.
33. 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. European Urology. 2016;70(1):93-105.
34. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J. The ISUP grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1490-504.
35. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D. ISUP Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.
36. National Comprehensive Cancer N. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer version 4.2019. 2019 2019-05-04.
37. European Association of U. Renal Cell Carcinoma Guidelines. 2025.
38. Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A. Papillary renal cell carcinoma: Prognostic value of morphological subtypes. Virchows Archiv. 2003;442(4):336-42.
39. Akgul M, Williamson SR. Immunohistochemistry for the diagnosis of renal epithelial neoplasms. Semin Diagn Pathol. 2022;39(1):1-16.
40. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Venturina M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms. Am J Surg Pathol. 2002;26(3):281-91.
41. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Prognostic features among histologic subtypes of RCC. Am J Surg Pathol. 2003;27(5):612-24.
42. Frees S, Kamal MM, Knoechlein L, Bell R, Ziesel C, Neisius A. Survival of Patients With Chromophobe vs Clear Cell RCC. Urology. 2016;98:81-7.
43. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of RCC. Eur Urol. 2005;48(4):593-600.
44. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated RCC. The Journal of urology. 2012;188(2):391-7.
45. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML. Histological subtype and RCC outcome. The Journal of urology. 2010;183(4):1309-15.

46. Simone G, Tuderti G, Ferriero M, Papalia R, Misuraca L, Minisola F. Papillary type 2 versus clear cell RCC: Survival outcomes. Eur J Surg Oncol. 2016;42(11):1744-50.
47. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE. Prognostic impact of subtype on localized RCC. The Journal of urology. 2009;182(5):2132-8.
48. Wagener N, Edelmann D, Benner A, Zigeuner R, Borgmann H, Wolff I. Outcome of papillary vs clear cell RCC. PLoS One. 2017;12(9):e0184173.
49. Waldert M, Haitel A, Marberger M, Katzenbeisser D, Ozsoy M, Stadler E. Comparison of type I and II papillary RCC and clear cell RCC. BJU international. 2008;102(10):1381-8.
50. Yoo S, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH. Histologic subtype after partial nephrectomy in T1a RCC. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(9):1845-51.
51. Jiang HM, Wei JH, Zhang ZL, Fang Y, Zhou BF, Chen ZH. Survival of chromophobe vs clear cell RCC. International urology and nephrology. 2016;48(2):191-9.
52. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF. Prognostic value of RCC histological subtypes. BJU international. 2009;103(11):1496-502.
53. Crepel M, Isbarn H, Capitanio U, Liberman D, Jeldres C, Sun M. Histologic subtype and nephron-sparing surgery outcomes. Urology. 2009;74(4):842-8.
54. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A. Prognostic value of histologic subtypes: multicenter experience. J Clin Oncol. 2005;23(12):2763-71.
55. Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M. Chromophobe RCC less aggressive than clear cell RCC. Virchows Archiv. 2014;465(4):439-44.
56. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I. Sarcomatoid RCC: Subtypes and patient outcome. Am J Surg Pathol. 2004;28(4):435-41.
57. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Pompeo AC, Mosconi A, Leite KR, Srougi M. Prognostic relevance of histologic subtype in RCC. Int Braz J Urol. 2008;34(1):3-8.
58. Nguyen DP, Vilaseca A, Vertosick EA, Corradi RB, Touijer KA, Benfante NE. Histologic subtype and cancer-specific survival in sarcomatoid RCC. World journal of urology. 2016;34(4):539-44.
59. Chapman-Fredricks JR, Herrera L, Bracho J, Gomez-Fernandez C, Leveillee R, Rey L. RCC with rhabdoid morphology as dedifferentiation. Ann Diagn Pathol. 2011;15(5):333-7.
60. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Feng Y. Prognostic value of sarcomatoid differentiation in RCC. Cancer Manag Res. 2018;10:1687-93.
61. Gokden N, Nappi O, Swanson PE, Pfeifer JD, Vollmer RT, Wick MR. RCC with rhabdoid features. Am J Surg Pathol. 2000;24(10):1329-36.
62. Humphrey PA. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. The Journal of urology. 2011;186(2):675-6.
63. Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H, Oshiro Y, Tamiya S, Oda Y, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. Histopathology. 2002;41(6):538-48.
64. Leroy X, Zini L, Buob D, Ballereau C, Villers A, Aubert S. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2007;131(1):102-6.
65. Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, Campbell S, Zhou M, Karafa MT, et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. The American Journal of Surgical Pathology. 2014;38(9):1260-5.
66. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology. 1982;6(7):655-63.
67. Hong SK, Jeong CW, Park JH, Kim HS, Kwak C, Choe G, et al. Application of simplified Fuhrman grading system in clear-cell renal cell carcinoma. BJU international. 2011;107(3):409-15.
68. Smith ZL, Pietzak EJ, Meise CK, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. The Canadian journal of urology. 2015;22(6):8069-73.

69. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Arjane P, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. European Urology. 2009;56(5):775-81.
70. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. Histopathology. 2017;71(6):918-25.
71. Patobank. Patobank kodevejledninger.
72. Sundhedsdatastyrelsen. Registrering af patologiske prøver.

5. Metode

Anbefalingerne i denne retningslinje er udarbejdet af DaRenCas patologer, hvorefter tilpasning til denne skabelon samt supplerende søgninger er udarbejdet af retningslinjekoordinatoren.

Litteratursøgning

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af EAU, NCCN, WHO og IUCC samt internationale patologiorganisationer så som ISUP, RCPath og ICCR, hvorfor der henvises hertil for en grundigere litteraturgennemgang. Derudover baseres de på de eksisterende danske bestemmelser samt DaRenCas patologers egne kliniske erfaringer. Mindre supplerende søgninger er derefter udført i PubMed, Embase og Cochrane afgrænset til engelsksproget litteratur. Der er derudover ikke anvendt specifikke in- og eksklusionskriterier.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er grovsorteret og gennemgået af retningslinjekoordinator samt af DaRenCas patologer. Der er lagt vægt på gennemarbejdede systematiske reviews samt større veludførte kohortestudier. Evidensen er hovedsageligt blevet vurderet af retningslinjekoordinatoren.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af DaRenCas patologer og bygger hovedsageligt på EAU, WHO og IUCC retningslinjer, anbefalinger fra ISUP konsensuskonferencen 2012, fra RCPath og ICCR samt ekspertkonsensus fra danske patologer. Litteraturen på de relevante områder er derefter gennemgået for at sikre høj kvalitet af retningslinjen.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet uden patientinvolvering og uden direkte involvering fra andre patologer end DaRenCas egne. Dog er anbefalingerne bygget på konsensusanbefalinger fra anerkendte patologisammenslutninger.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er kommenteret og godkendt af alle medlemmer af DaRenCa. Input og kommentarer er gennemgået DaRenCas patologer samt koordinatoren for DaRenCas retningslinjer og er herefter indarbejdet i teksten, hvor det blev vurderet relevant.

Administrativ godkendelse:
12. maj 2025

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant på nuværende tidspunkt.

Behov for ydereliger forskning

Der er stadigvæk behov for validering af WHO graderingen. Derudover forskes der meget i at identificere molekylære markører med prognostisk og/eller prædiktiv værdi. Yderligere forskning i dette kan på sigt få betydning for behandling med "personlig medicin".

Forfattere og habilitet

- Kirsten Madsen, overlæge, Patologisk afdeling Odense Universitetssygehus. Ingen interessekonflikter
- Anette P. Pilt, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde. Ingen interessekonflikter
- Anne Kirstine Møller Darras, overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital Ingen interessekonflikter
- Niels Fristup, Afdelingslæge. Ph d Onkologisk Afdeling Aarhus universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Ulla Germer, overlæge, Radiologisk Klinik, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter
- Helle W. Hendel, overlæge, ph.d., Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter
- Mette L. Holm, overlæge, Urologisk Klinik, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Niels Viggo Jensen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
  Morten Jønler, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Lars Lund, professor, overlæge, dr.med., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Malene Lundsgaard, Overlæge Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Ulla Møldrup, overlæge, Urinvejskirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Mette Nørgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter

- Søren Petersen, patient repræsentant, Danyca. Ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i DaRenCa regi i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaRenCa i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Udvalgte patologidata indgår som indikatorer og i deskriptive tabeller i DaRenCaData. For de data, som opgøres som indikatorer, er der en defineret standard for målopfyldelse.

Plan for audit og feedback

DaRenCaDatas årsrapport gennemgås ved national audit af DaRenCaDatas styregruppe, og regionalt afholdes ligeledes audit af de respektive regioners resultater. Ved behov for nye kortlægninger til databasen, kan der oprettes SNOMED-koder, der beskriver forandringerne med henblik på overførsel til databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Gradering og stadieinddeling

I) Fuhrman gradering

II) WHO gradering

III) TNM-stadium

IV) Leibovich score

I) Fuhrman gradering

Fuhrman graderingssystem (68) med 4 grader har hidtil været anbefalet af de fleste (75-77). Det er udviklet på basis af 103 clear cell RRC og er en ren cytomorfologisk gradering baseret på kernemorfologi:

Grad 1: små, runde uniforme hyperkromatiske kerner (erytrocytstørrelse), ingen nukleoler

Grad 2: Mellemstore let irregulære kerner, nukleoler ses ikke ved x10 objektiv

Grad 3: Mellemstore irregulære kerner, nukleoler ses ved x10 objektiv

Grad 4: Atypiske multinukleære pleomorfe celler, hyperkromatiske kerner med grad 3 karakteristika og evt. makronukleoler

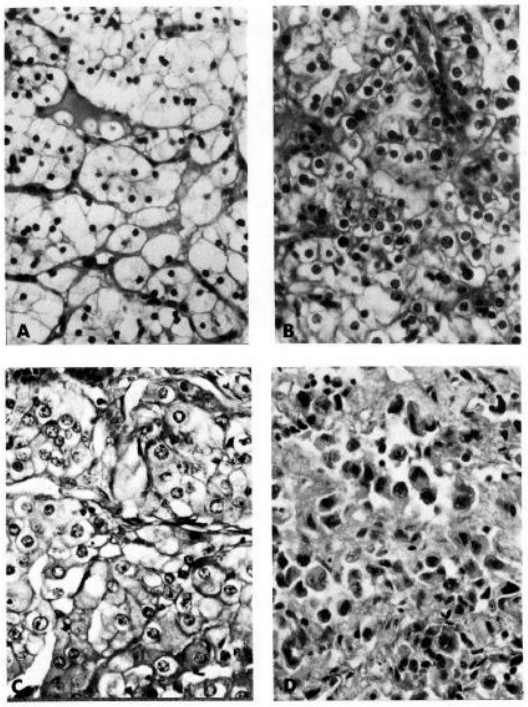


FIGURE 1
(*A*) Grade 1 renal cell carcinoma. There is a solid arrangement of clear cells which exhibit regular, uniform round nuclei comparable in size to the red blood cells seen in the field. Nucleoli are absent. (*B*) Grade 2 renal cell carcinoma. Solid sheet of cells with nuclei varying in size, generally larger than in the grade 1 tumors. The nuclear outlines are slightly irregular and nucleoli are frequently visible at high power. (*C*) Grade 3 renal cell carcinoma. Cells exhibit large nuclei with hyperchromasia along with marked variability in size and shape. Nucleoli are large and conspicuous. (*D*) Grade 4 renal cell carcinoma. Solid clusters of cells which have large pleomorphic nuclei, with extremely irregular outlines, often multilobed and with chromatin clumping and conspicuous nucleoli.

II) WHO (ISUP) gradering

Ved ISUP konsensuskonferencen i 2012, blev et nyt 4-delt graderingssystem anbefalet (34). Dette er siden adopteret af WHO i den seneste tumorklassifikation fra 2016 (18) og benævnes herefter WHO grad. WHOs graderingssystem er 4-delt og baseres på nukleolemorfologi for grad 1-3 og kernemorfologi samt sarkomatoid/rhabdoid dedifferentiering for grad 4.

Grad 1: Nukleoler er fraværende eller ubetydelige og basefile ved x400 (A)

Grad 2: Nekleoler er tydelige og eosinofile ved x400, men ikke prominerende ved x100 (B)

Grad 3: Nukleoler er tydelige og eosinofile ved x100 (C)

Grad 4: Ekstrem kernepleomorfi, multinukleære kæmpeceller (D) og /eller sarkomatoid (E) og/eller rhabdoid (F)

III) TNM-stadium

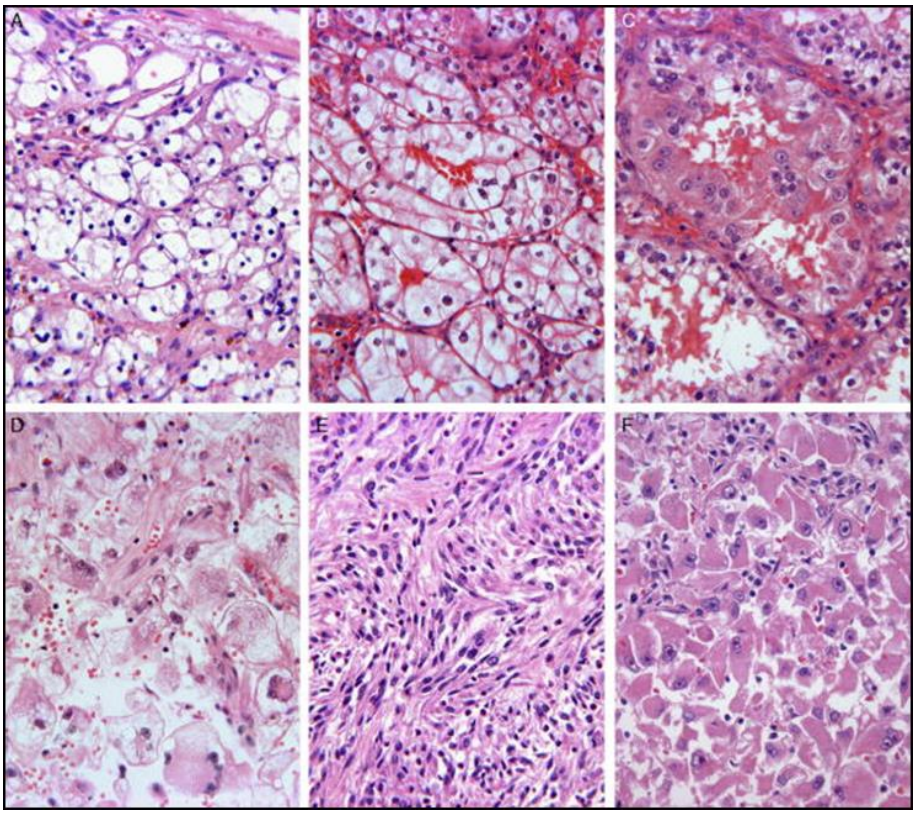
Den vigtigste anatomiske prognostiske faktor er TNM-stadium. Nedenstående klassifikation er TNM 8th fra 2017 (78) med en senere korrektion til den trykte udgave (79). Et p foran T, N og M betyder 'patologisk' eller 'postkirurgisk'.

T0 Ingen primærtumor

T1 Tumor ≤ 7 cm og begrænset til nyren

T1a Tumor ≤ 4 cm

T1b Tumor > 4 cm



T2 Tumor > 7 cm og begrænset til nyren

T2a Tumor ≤ 10 cm

T2b Tumor > 10 cm

T3 Invasion i store vener eller perirenalt, men ikke til binyre eller gennem fascia renalis

T3a Invasion perirenalt og/eller i sinus renalis fedt, invasion i vena renalis inkl. dennes grene eller invasion i pelvis/calyces

T3b Invasion i vena cava inferior under diafragma

T3c Invasion i vena cava inferior over diafragma eller invasion i vena cavas væg

T4 Invasion gennem fascia renalis (Gerotas fascie) eller invasion i samsidig binyre

Tx Stadium ikke fastlagt/kan ikke fastlægges

N0 Ingen lymfeknuder metastaser påvist mikroskopisk

N1 Regionale lymfeknudemetastase påvist mikroskopisk

Nx Lymfeknuder ikke undersøgt/lymfeknudestatus ukendt

M0 Ingen fjernmetastaser påvist mikroskopisk

M1 Mikroskopisk verificerede fjernmetastaser

IV) Leibovich score

Leibovich score er udviklet på basis af nefrektomerede patienter med clear cell RCC og bygger på TNM 6th 2002. Det er en sum af 5 histologiske parametre: pT-stadium, pN-stadium, tumorstørrelse, Fuhrman grad og nekrose (80). Kan dog uden problemer anvendes med TNM 8th (78, 79).

pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-4	4
pNx-pN0	0
pN1	2
Tumorstørrelse <10 cm	0
Tumorstørrelse ≥10 cm	1
Fuhrman grad 1-2	0
Fuhrman grad 3	1
Fuhrman grad 4	3
Ingen nekrose	0
Nekrose	1

Såfremt der inden en nefrektomi er givet medicinsk onkologisk eller ablativ behandling, skal der kun kodes med ypTNM-koderne. Der skal ikke graderes eller Leibovich scores.

Bilag 2 – Håndtering af præparater fra nefrektomi, partiel nefrektomi, tumorresektion og metastasektomi

I) Håndtering af et nefrektomipræparat

II) Håndtering af et partiel nefrektomi/tumorresektionspræparat

III) Håndtering af en metastasektomi

I) Håndtering af et nefrektomipræparat

Urologens opgave

Præparatet fremsendes optimalt intakt og ufikseret. Evt. vacuumpakket, hvis lang transportvej/-tid.

Oplysninger om klinisk T-, N- og M-stadium.

Markering af vena renalis' resektionsrand.

Såfremt der er tæt relation til områder med muligt efterladt tumorvæv, skal dette markeres eller angives.

Såfremt hilusfedtet omfatter en regional lymfadenektomi, skal dette fremgå af rekvisitionen.

Patologens opgave

Håndtering ved modtagelse:

Vena renalis' resektionsrand identificeres.

Områder med mulig ikke-fri resektionsrand identificeres og blækmarkeres.

Flækning med kapslen intakt let asymmetrisk medialt fra hilus gående lateralt.

Yderligere dybe fikseringsfremmende snit fra den derved opståede flade med 1 cm mellemrum horisontalt gennem tumor

Tumors maksimale diameter i ufikseret tilstand.

Vena renalis opklippes ved modtagelsen eller i forbindelse med den definitive udskæring.

Pelvis og ureter opklippes (ikke obligat; bør undgås, hvis dette forstyrre bedømmelsen af sinus renalis).

Der udtages evt. væv til biobank eller andre specialundersøgelser. Anbefalinger fra Dansk CancerBiobank om håndtering af væv bør følges (32).

Makroskopisk beskrivelse bør omfatte:

Nyren: Mål i 3 dimensioner

Tumor: Størrelse (max diameter) i mm, evt. justering hvis større end bedømt ved modtagelsen

Lokalisation

Udseende: farve, nekrose (skal kvantiteres i %), homogenicitet osv

Udbredning: sinus renalis, kar (vægadhærent eller løs trombe), pelvis/calyces, fibrøs kapsel, fascia renalis, binyreinvolvering, resektionsrand(-e)

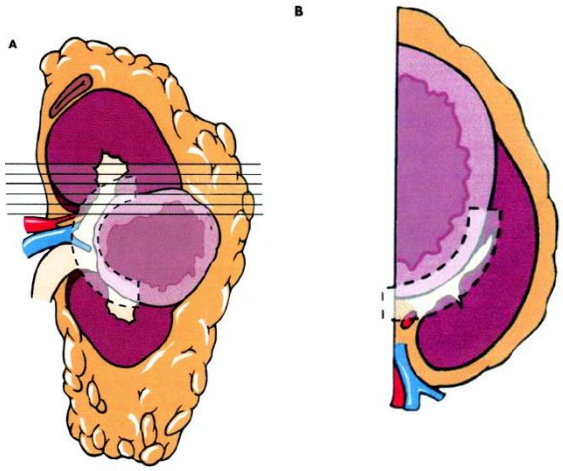
Ikke-tumorbærende nyrevæv langt fra tumor

Fedt/lymfeknuder: Antal lymfeknuder/tumornoduli identificeret makroskopisk, evt. sendt som separat præparat

Snitudtagning bør omfatte:

Mindst 1 snit pr. cm, som tumors største diameter andrager. Dog mindst 3 snit. Disse skal belyse:

Tumor-sinus renalis overgangen (figur A og B fra (23)) med overgangen totalindstøbt eller 1 snit pr. cm, overgangen måler, dog mindst 3 snit, fra de mest invasionssuspekte områder



Tumors nærmeste relation til pelvis/calyces, fibrøs kapsel, fascia renalis, evt. binyre

Tumors nærmeste relation til resektionsrand i perirenalt/peripelvint fedt

Snit fra områder med nekrose og mistænkt sarkomatoid/rhabdoid vækst

Hvis karinvasion med tumortrombe, skal disse områder indstøbes

Resektionsrand i vena renalis

Snit fra ikketumorbærende nyrevæv langt fra tumor

Lymfeknuder/tumornoduli i hilusfedt eller sendt separat som lymfadenektomi

Mikroskopisk beskrivelse bør omfatte:

Tumortype jf. WHO 2016, om nødvendigt karakteristik vha. immunhistokemi

Fuhrman og WHO grad

Sarkomatoid og/eller rhabdoid vækst (til stede/ikke til stede)

Nekrose (skønnet andel på basis af makroskopi og mikroskopi i %)

Udbredning (se nedenfor vedrørende definition af pT3a

Mikroskopisk verifikation af makroskopisk mistænkt karinvasion

Marginstatus: Hvis karinvasion omfatter det også vena renalis' resektionsrand (jf. ISUP er dette vægadhærent karcinomtrombe i resektionsranden. Hvis præparat er fra partiel nefrektomi er dette den kirurgiske margin mod nyreresten

pT, pN, evt. pM-stadium

En lymfeknude defineres som en nodulær ansamling af lymfatisk væv med sinusgang og/eller kapsel.

En lymfeknudemetastase uden rest af normal lymfeknude defineres som en tumornodulus med form som en lymfeknude

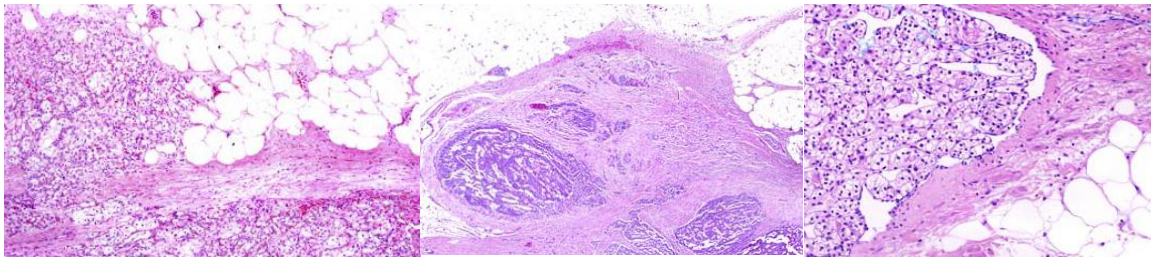
Leibovich score

Forandringer i ikke tumorbærende nyrevæv

Kodevejledningen på www.patobank.dk bør følges

Ved pT3a forstås (udover invasion i pelvis):

Tumor i direkte kontakt med fedt	Tumor i løst bindevæv klart udenfor nyrens kontur I sinus renalis	Tumor i ethvert endotelbeklædt hulrum i sinus renalis



II) Håndtering af præparat fra en partiel nefrektomi/tumorresektion

Håndtering ved modtagelsen på Patologisk Afdeling:

Resektionsrand mod restnyren blækmarkeres

Den øvrige overflade blækmarkeres evt. med anden farve (ikke obligatorisk)

Makroskopisk beskrivelse bør omfatte:

Type af resektat

Mål på metastasen(-erne)

Bedømmelse af den kirurgiske resektionsrand.

Snitudtagning bør omfatte:

Mindst 1 snit pr. cm maximum tumordiameter omfattende nærmeste relation til den kirurgiske resektionsrand

Snit med mulig ekstrarenal spredning

Snit visende relation til sinusfedt (såfremt dette er med)

Mikroskopisk beskrivelse bør omfatte:

Som nefrektomipræparat bortset fra, at forandringer i ikke-tumorbærende nyreparenkym ikke skal beskrives.

III) Håndtering af en metastasektomi

Makroskopisk beskrivelse bør omfatte:

Type af resektat

Mål på metastasen(-erne)

Bedømmelse af den kirurgiske resektionsrand.

Snitudtagning bør omfatte:

Mindst 1 snit pr. cm maximum tumordiameter omfattende nærmeste relation til den kirurgiske resektionsrand

RENALCELLETUMORER	GENETISKE ÆNDRINGER
Clear celle tumorer	
Clearcelle karcinom	VHL kompleks inaktivering
Multilokulær cystisk clearcelle neoplasi af lavt malignitetspotentiale	
Papillære tumorer	
Papillært adenom	
Papillært renalcellekarcinom	
Onkocytære og chromofobe tumorer	
Onkocytom	
Chromofobt renalcellekarcinom	
Andre onkocytære tumorer	
Samlerørskarcinom	
Andre nyretumorer	
Clear cell papillær renalcelle tumor	
Mucinøst tubulært og spindlecellekarcinom	
Tubulocystisk renalcellekarcinom	
Erhvervet cystisk nyresygdom associeret renalcellekarcinom	
Eosinofil solid og cystisk renalcellekarcinom	TSC1 eller TSC2 ændringer
Renalcellekarcinom, NOS	
Molekylært definerede tumorer	
TFE3-rearrangeret renalcellekarcinom	TFE3 genfusion
TFEB renalcellekarcinm	TFEB rearrangement eller amplification
ELOC muteret renalcellekarcinom	ELOC (TCEB1) mutation
Fumarat-hydratase deficient renalcellekarcinom	FH gen mutation
Succinat-dehydrogenase deficient renalcellekarcinom	Mutation i SDHB gener
ALK rearangeret renalcellekarcinom	ALK rearrangement
SMARCB1 deficient medullært karcinom	SMARCB1 inaktivering

Bilag 4

	Prognose *
Clear cell renalcellekarcinom	Aggressiv
Multilokulær cystisk clearcelle neoplasi af lavt malignitetspotentiale	Indolent
Papillært adenom	Indolent
Papillært renalcellekarcinom	Intermediær (ved definition af PRCC iht. WHO 2022)
Oncytom	Indolent
Chromofobt renalcellekarcinom	Intermediær
Andre onkocytære tumorer	Begrænsede data
Samlerørskarcinom	Aggressiv
Clear cell papillær renalcelle tumor	Indolent
Mucinøst tubulært og spindle celle karcinom	Intermediær
Tubulocystisk renalcellekarcinom	Indolent/ Intermediær
Acquired cystic disease-associeret RCC	Vekslende
Eosinofil solid og cystisk RCC	Formentlig indolent
Renalcellekarcinom NOS	Aggressiv
TFE3 re-arrangeret RCC	Aggressiv
TFEB renalcellekarcinom	Intermediær /Aggressiv
ELOC muteret RCC	Indolent
FH deficient RCC	Aggressiv
Succinat-dehydrogenase deficient RCC	Intermediær
ALK re-arrangeret RCC	Begrænsede data
SMARCB1 deficient medullært karcinom	Aggressiv
	*Afhængig af faktorer som høj kernegrad, nekrose, stadium

Bilag 5 – Søgestrategi

Anbefalingerne tager udgangspunkt i eksisterende internationale retningslinjer udarbejdet af EAU, NCCN, WHO og IUCC samt internationale patologiorganisationer så som ISUP, RCPath og ICCR. Der tages derfor udgangspunkt i studier fra deres grundige litteratursøgninger, hvorfor der henvises hertil for en grundigere litteratursøgnings strategier. Herudover er der lavet ad hoc søgninger og anvendt kendt litteratur.

Ad hoc søgninger er lavet som 2 eller 3 bloksøgninger (både MESH og fritekst) alt efter formålet.

Blok 1	Blok 2 A, B, C og D	Blok3
Renal cell carcinoma	*Pathology*	*Survival*
Renal cell cancer	*Handling of nephrectomy*	*Overall survival*
Renal cell neoplasm	*Handling of tumor*	*Median survival*
Renal cell adenocarcinoma	*Handling of metastatic tissue*	*Progression free survival*
Renal cell tumor	*Pathological investigations*	*Disease-free survival*
Renal cell tumour	*Dissection*	*Survival analysis*
Renal cancer	*Pathological evaluation*	*Survival rate*
Renal neoplasm	*Pathological fixation*	*Mortality*
Renal tumor	*Role of pathologist*	*Outcomes*
Renal tumour	*Tumor resection evaluation*	
Kidney carcinoma	*Renal sinus invasion*	
Kidney adenocarcinoma	*Renal sinus involvement*	
Kidney cancer	*Renal sinus fat*	
Kidney neoplasm	*Renal fascia involvement*	
Kidney tumor	*Renal fascia invasion*	
Kidney tumour	*Renal vein invasion*	
Nephrotic carcinoma	*Renal vein involvement*	
Clear cell renal carcinoma	*Tumor cell invasion*	
Papillary renal carcinoma	*Sarcomatoid features*	
Chromophobe renal carcinoma	*Necrosis*	

Collecting duct carcinoma	*Histology* *Subtyping* *Subtypes* *Histological subtyping* *Classification* *WHO classification* *Rhabdoid features* *Sarcomatoid features*	
	Histological grading *Grading systems* *Fuhrman* *WHO grading*	
	Prognostic markers *Risk factors* *Prognostic risk factors* *Pathology report* *Pathological reporting* *Pathological TNM system* *Leibovich* *Non-tumor baring tissue*	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.