



# Renalcellecarcinomer – Patologi

## Version 1.0

### **GODKENDT**

Faglig godkendelse

9. maj 2019

**Administrativ godkendelse**

10. september 2019 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. april 2020

### **INDEKSERING**

DaRenCa; Renalcellecarcinom; Patologi

# Indholdsfortegnelse

|  |    |
|--|----|
| Om denne kliniske retningslinje.....   | 2  |
| 1. Anbefalinger (Quick guide).....   | 3  |
| Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion..... | 3  |
| Dansk CancerBiobank.....   | 3  |
| Histologiske subtyper .....  | 4  |
| Gradering .....  | 4  |
| Patologirapporten .....  | 4  |
| 2. Introduktion .....  | 5  |
| 3. Grundlag .....  | 7  |
| Håndtering af et præparat fra nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorresektion.....    | 7  |
| Dansk CancerBiobank.....   | 9  |
| Histologiske subtyper .....  | 10 |
| Gradering .....  | 12 |
| Patologirapporten .....  | 13 |
| 4. Referencer .....  | 15 |
| 5. Metode .....  | 21 |
| 6. Monitoreringsplan.....  | 22 |
| 7. Bilag .....   | 23 |

## Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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](http://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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

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

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Håndtering af et præparat fra en nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorsektion

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/tumorsektion 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 fibrose 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/tumorsektionspræparat skal der udtages mindst 1 snit pr. cm maksimal tumordiameter omfattende nærmeste relation til resektionsfladen mod nyrerest, nærmeste relation til den fibrose kapsel og nærmeste relation til sinus renalis, såfremt denne er repræsenteret i præparatet (D)

### Dansk CancerBiobank

8. Fra et nefrektomi/partiel nefrektomi/tumorsektionspræparat 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 (B)
10. Et karcinom, der ikke morfologisk og/eller immunhistokemisk 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 WHO's (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](http://www.patobank.dk) (C)

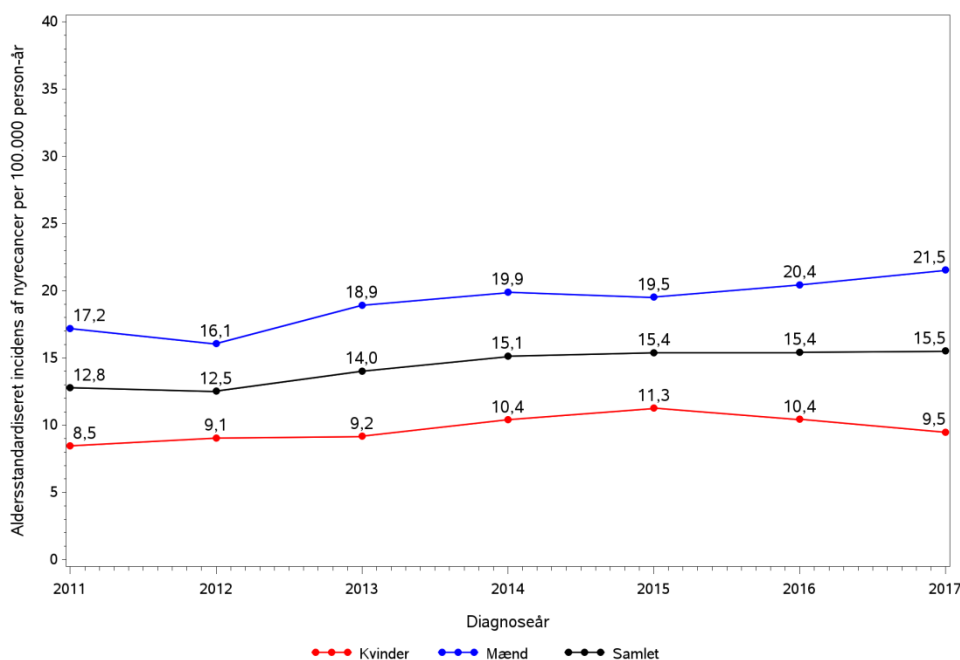
## 2. Introduktion

### Epidemiologi

I Danmark konstateres i dag der knapt 1000 nye tilfælde af renalcellecancer (RCC) om året, hvilket udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde (1, 2). Der ses overvægt af mænd i forhold til kvinder (ratio 2:1), der får stillet diagnosen. Antallet af tilfælde er stigende, og den nyeste opgørelse fra DaRenCaData viser en stigning i incidensen fra 12,8 pr. 100.000 indbyggere i 2010-11 til 16,8 pr. 100.000 indbyggere i 2017-18 (1). Den nedenstående graf er baseret på tal fra DaRenCaData (1) og viser den aldersstandardiserede incidensrate i Danmark per år fra 2011 til 2017 (aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2010). I perioden 2011 til 2017 ses en stigning fra 17,2 til 21,5 blandt mænd, mens ændringen for kvinder er fra 8,5 til 9,5.

Størstedelen af patienterne er mellem 60 og 70 år, og 46,5% opdages tilfældigt, ofte på grund af billeddiagnostik i forbindelse med anden udredning (1). Overlevelsen er betydeligt forbedret hen over de sidste 15 år nu med en observeret 1 års overlevelse på 87% og en observeret 5 års overlevelse på 61% (samlet for begge køn) (1).

**Aldersstandardiseret incidensrate af nyrecancer, 2011-2017.**  
Standardiseringsår: 2011.



### Ætiologi

Ætiologien til RCC er ikke endeligt afklaret, men rygning og fedme bliver regnet for at være etablerede risikofaktorer (3-9). Det skønnes at rygning kan forklare 20% til 30% af RCC hos mænd og mellem 10% og 20% blandt kvinder (6). Ligeledes skønnes overvægt at kunne forklare 40% af RCC tilfældene i USA og 30% af tilfældene i Europa (10). Derudover tyder det på at hypertension, visse arbejdsmiljømæssige forhold og fysisk aktivitet også at være forbundet med RCC (8, 11). Det vides ikke, hvor mange tilfælde af RCC der skyldes disse tre faktorer. Yderligere ses der en øget risiko hos patienter i dialyse pga. kronisk nyreinsufficiens

(12, 13). Mindst 5% af RCC tilfældene er arvelige, og har man har en førstegrads slægtning med RCC, er risikoen for selv at få RCC 2-3 gange forøget (4, 14, 15). Derudover er flere genetiske sygdomme og syndromer associeret med RCC (der henvises til retningslinjen om arvelige former for nyrecancer). En nylig oversigtsartikel beskriver de morfologiske karakteristika ved arvelige typer af RCC (16).

### *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 molekulære og genetiske karakteristika. Clear cell RCC er den hyppigste subtype og udgør 65-70% af alle RCC. Derefter kommer papillært RCC, type 1 og 2, der til sammen 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.

## 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 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/tumorresektions-præparat 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 nefrektomi præparater (31)[2b]. Tumor størrelsen 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 tumor størrelsen og stadiet inddeles 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 tumor størrelsen 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/tumorresektions-præparat 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 (B)**
- 10. Et karcinom, der ikke morfologisk og/eller immunhistokemisk 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 (38-49), samt en metaanalyse fra 2016 (50). Ligeledes fandt vi 4 kohorte studier, der ikke fandt subtypeinddeling som signifikant prognostisk faktor efter stratificering i forhold til tumorstadiet (51-54). Yderligere 3 kohorte studier konkluderer, at denne inddeling hovedsageligt er relevant, hvis der var tale om tumorer med sarkomatoid vækst (55-57). 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 (58).

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 (44)[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 tumorstadiet ved diagnostetidspunktet.

De nyere studier fokuserer oftest kun på sammenligning af to specifikke subtyper, såsom kromofob versus clear cell RCC, hvilket Jiang et al. har lavet en metodisk gennemgang af i 2016 (50)[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.

Vigtigheden af sarkomatoid dedifferentiering er belyst i et systematisk review og metaanalyse fra 2018 (59)[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, 60-64)[2b]. I et retrospektivt kohorte studie blev histologiske snit fra 168 RCC patienter gennemgået (58)[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. Kromofob og papillært type 1 RCC er de mindst aggressive typer, hvorimod samlerørskarcinom, clear cell og papillært type 2 RCC er de mest aggressive. Anbefalingen bygger primært på studiet beskrevet ovenfor, der finder signifikante forskelle i overlevelse mellem de histologiske subtyper uafhængigt af tumorstadiet.

### 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.

Der findes nyere studier, der peger på, at molekulære subtyper ud over de histologiske subtyper i fremtiden kan anvendes som prædiktive markører bl.a. ved personaliseret behandling (65-67). Da betydningen af disse ikke er undersøgt grundigt nok på nuværende tidspunkt, er gennemgang af de molekulære karakteristika udeladt i denne udgave af retningslinjen.

## Gradering

### **12. Alle subtyper RCC skal graderes både ved hjælp af Fuhrmans og WHO's (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 (68)[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 (69-71) 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. WHO's 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 WHO's graderingssystemer.

Den nye WHO gradering er valideret i et enkelt kohortestudie fra 2017 (72)[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 stadietildeling 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 WHO's 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 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](http://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 (73).

## 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 (74). Data fra danske patologi-afdelinger registreres i Patobanken (73), hvorefter en del af disse overføres til Landsregister for Patologi under Sundhedsdatastyrelsen. En detaljeret beskrivelse heraf er Fællesindhold til basisregistrering af patologisk-anatomiske undersøgelser (74). 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 Gruppe. DaRenCaData årsrapporter [Available from: <http://ducg.dk/darenca-nyrecancer/aarsrapporter/>].
2. Sundhedsdatastyrelsen. Cancerregisterets årsrapporter 2016 [Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>].
3. Golabek T, Bukowczan J, Szopinski T, Chlostka P, Lipczynski W, Dobruch J, et al. 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, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21.
6. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. 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, Bucciante G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *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 HH, P.A.; Ulbright, T.M.; Reuter, V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: International Agency for Research on Cancer; 2016.
19. Flanigan RC. Renal tumors: the good, the bad, and the ugly. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 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: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e35-49.
21. Delahunt B, Srigley JR, Judge MJ, Amin MB, Billis A, Camparo P, et al. Data set for the reporting of carcinoma of renal tubular origin: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology*. 2019;74(3):377-90.
22. The Royal College of Pathologists. Dataset for Histopathological reporting of adult renal parenchyma neoplasms 2017 [Available from: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g037-dataset-for-histopathological-reporting-of-adult-renal-parenchyma-neoplasms.html>].
23. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1505-17.
24. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2027-32.
25. Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(12):1594-600.
26. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *The Journal of urology*. 2005;174(4 Pt 1):1199-202; discussion 202.
27. Fleming S, Griffiths DF. Best Practice No 180. Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. *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 for pT3a Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS one*. 2016;11(2):e0149420.
30. Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*. 1985;33(8):845-53.
31. Tran T, Sundaram CP, Bahler CD, Eble JN, Grignon DJ, Monn MF, et al. 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. [Available from: <http://www.cancerbiobank.dk/>].

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, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1490-504.
35. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1469-89.
36. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer version 4.2019. 2019 04.05.2019.
37. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma Guidelines [Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>].
38. Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A. Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2003;442(4):336-42.
39. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(3):281-91.
40. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(5):612-24.
41. Frees S, Kamal MM, Knoechlein L, Bell R, Ziesel C, Neisius A, et al. Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Urology*. 2016;98:81-7.
42. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *European urology*. 2005;48(4):593-600.
43. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *The Journal of urology*. 2012;188(2):391-7.
44. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1309-15.
45. Simone G, Tuderti G, Ferriero M, Papalia R, Misuraca L, Minisola F, et al. Papillary type 2 versus clear cell renal cell carcinoma: Survival outcomes. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(11):1744-50.

46. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2132-6.
47. Wagener N, Edelmann D, Benner A, Zigeuner R, Borgmann H, Wolff I, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PloS one*. 2017;12(9):e0184173.
48. Waldert M, Haitel A, Marberger M, Katzenbeisser D, Ozsoy M, Stadler E, et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RCC) and clear cell RCC. *BJU international*. 2008;102(10):1381-4.
49. Yoo S, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH, et al. Histologic subtype needs to be considered after partial nephrectomy in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma: papillary vs. clear cell renal cell carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143(9):1845-51.
50. Jiang HM, Wei JH, Zhang ZL, Fang Y, Zhou BF, Chen ZH, et al. Does chromophobe renal cell carcinoma have better survival than clear cell renal cell carcinoma? A clinical-based cohort study and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2016;48(2):191-9.
51. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international*. 2009;103(11):1496-500.
52. Crepel M, Isbarn H, Capitanio U, Liberman D, Jeldres C, Sun M, et al. Does histologic subtype affect oncologic outcomes after nephron-sparing surgery? *Urology*. 2009;74(4):842-5.
53. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
54. Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M, et al. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;465(4):439-44.
55. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):435-41.
56. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Pompeo AC, Mosconi A, Leite KR, Srougi M. Prognostic relevance of the histological subtype of renal cell carcinoma. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2008;34(1):3-8.
57. Nguyen DP, Vilaseca A, Vertosick EA, Corradi RB, Touijer KA, Benfante NE, et al. Histologic subtype impacts cancer-specific survival in patients with sarcomatoid-variant renal cell carcinoma treated surgically. *World journal of urology*. 2016;34(4):539-44.
58. Chapman-Fredricks JR, Herrera L, Bracho J, Gomez-Fernandez C, Leveillee R, Rey L, et al. Adult renal cell carcinoma with rhabdoid morphology represents a neoplastic dedifferentiation analogous to sarcomatoid carcinoma. *Annals of diagnostic pathology*. 2011;15(5):333-7.

59. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Feng Y. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:1687-703.
60. Gokden N, Nappi O, Swanson PE, Pfeifer JD, Vollmer RT, Wick MR, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(10):1329-38.
61. Humphrey PA. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *The Journal of urology*. 2011;186(2):675-6.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Hsieh JJ, Le V, Cao D, Cheng EH, Creighton CJ. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision. *The Journal of pathology*. 2018;244(5):525-37.
66. Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(10).
67. Udager AM, Mehra R. Morphologic, Molecular, and Taxonomic Evolution of Renal Cell Carcinoma: A Conceptual Perspective With Emphasis on Updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(10):1026-37.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Patobank. Patobank kodevejledninger [Available from: <http://www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da>].

74. Sundhedsdatastyrelsen. Registrering af patologiske prøver [Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/rammer-og-retningslinjer/om-patientregistrering/registrering-specifikke-omraader/patologiske-prover>].
75. Algaba F, Trias I, Scarpelli M, Boccon-Gibod L, Kirkali Z, Van Poppel H. Handling and pathology reporting of renal tumor specimens. *European urology*. 2004;45(4):437-43.
76. Che M, Grignon DJ. Handling and reporting of tumor-containing kidney specimens. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):417-32.
77. Kirkali Z, Algaba F, Scarpelli M, Trias I, Selvaggi FP, Van Poppel H. What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens? *European urology*. 2007;51(5):1194-201.
78. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumors. Eighth Edition ed2017.
79. Union for International Cancer Control. TNM - Corrected Pages 2017 [Available from: [http://www.wileyanduiicc.com/pdf/Corrected\\_pages.pdf](http://www.wileyanduiicc.com/pdf/Corrected_pages.pdf)].
80. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1759-63; discussion 63.

## 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 patologorganisationer 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 og godkendelse

Retningslinjen er kommenteret og godkendt af alle medlemmer af DaRenCa. Input og kommentarer er gennemgået af DaRenCas patologer samt koordinatoren for DaRenCas retningslinjer og er herefter indarbejdet i teksten, hvor det blev vurderet relevant. Retningslinjen vil blive sendt til høring i den danske nyrecancer patientforening DaNyCa i løbet af 2019, men henblik på godkendelse og input til forbedringer.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant på nuværende tidspunkt.

### Behov for yderligere forskning

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

### Forfattere

- Astrid Petersen, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Charlotte Aa. Poulsen, ph.d., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital
- Anette P. Pilt, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Anne Kirstine H. Møller, overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Claus V. Jensen, overlæge, Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
- Helle W. Hendel, overlæge, ph.d., Nuklearmedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Frede Donskov, professor, overlæge, dr.med, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Lars Lund, professor, overlæge, dr.med., Urinvejskirurgisk Afdeling L, Odense Universitetshospital
- Mette L. Holm, overlæge, Urologisk Klinik, Rigshospitalet
- Mette Nørgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Morten Jønler, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Nessn Azawi, overlæge, ph.d., Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Niels Viggo Jensen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Ulla Møldrup, overlæge, Urinvejskirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital

## 6. Monitoreringsplan

### 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 stadienddeling

- I) Fuhrman gradering
- II) WHO gradering
- III) TNM-stadium
- IV) Leibovich score

#### I) Fuhrman gradering

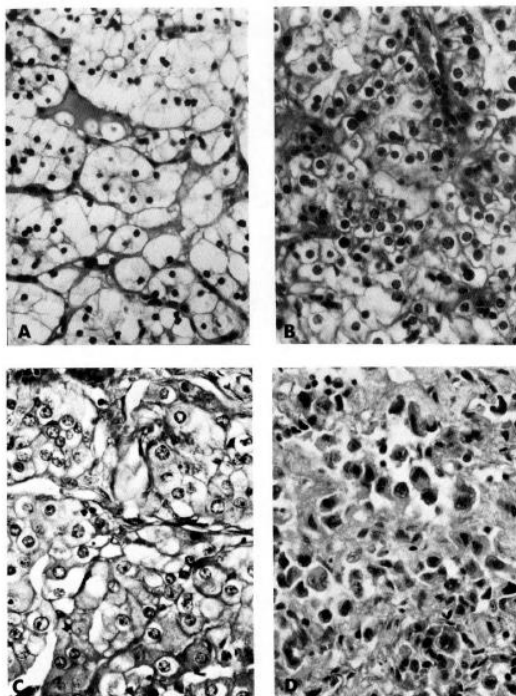
Fuhrman graderingssystem (68) med 4 grader har hidtil været anbefalet af de fleste (75-77). Det er udviklet på basis af 103 clear cell RCC og er en ren cytomorfologisk gradering baseret på kernemorfologi:

Grad 1: små, runde uniforme hyperkromatiske kerner (erythrocytstørrelse), 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

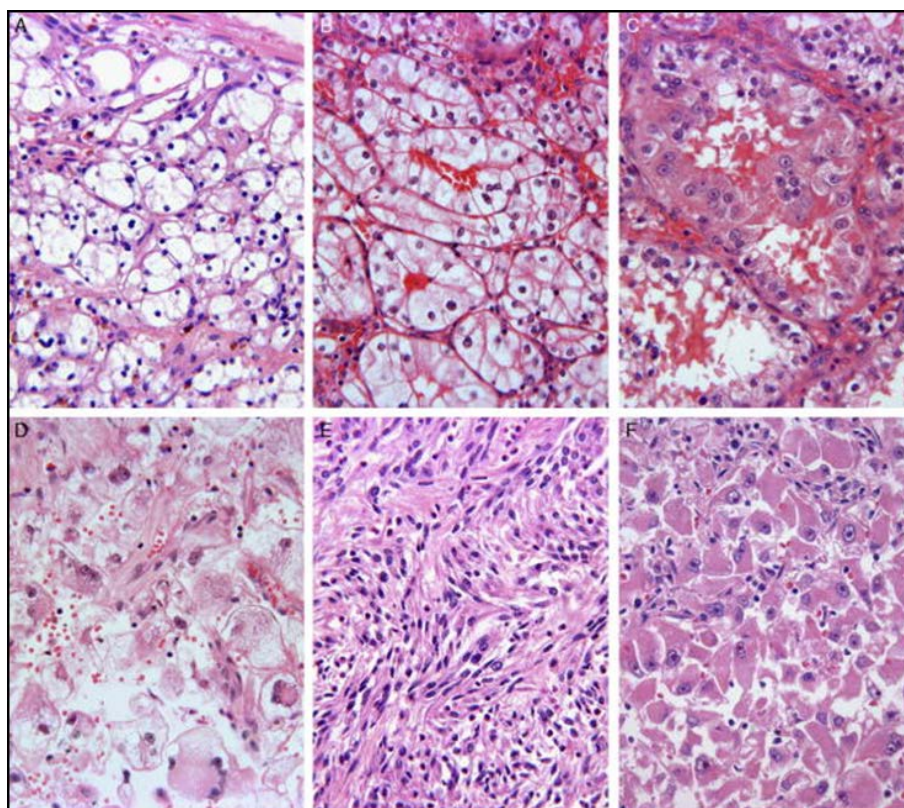
Ved ISUP konsensuskonferencen i 2012, blev et nyt 4-delt graderingssystem anbefalet (34). Dette er siden adopteret af WHO i den seneste tumorklassifikation fra 2016 (18) og benævnes herefter WHO grad. WHOs graderingssystem er 4-delt og baseres på nukleole morfologi for grad 1-3 og kernemorfologi samt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

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

Grad 2: Nukleoler er tydelige og eosinofile ved x400, men ikke prominente 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  $\leq$  7 cm og begrænset til nyren

T1a Tumor  $\leq$  4 cm

T1b Tumor  $>$  4 cm

T2 Tumor  $>$  7 cm og begrænset til nyren

T2a Tumor  $\leq$  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 cava 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 |

## 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 forstyrrer bedømmelsen af sinus renalis).
- Der udtages evt. væv til biobank eller andre specialundersøgelser. anbefalinger fra Dansk CancerBiobank om håndtering af væv bør følges (32).

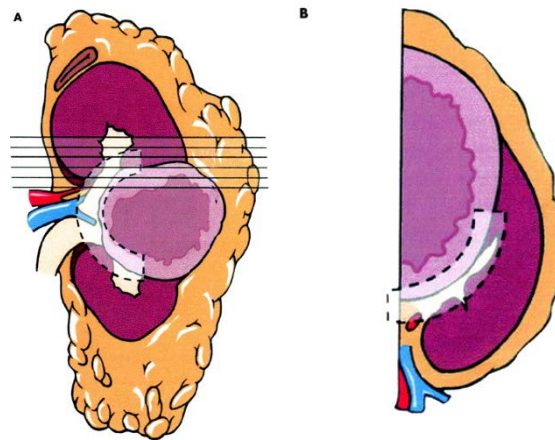
##### *Makroskopisk beskrivelse bør omfatte:*

- 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 %), homogenitet osv
- Udbredning: sinus renalis, kar (vægadhærent eller løs trombe), pelvis/calices, 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 invasionsuspekterede områder



- Tumors nærmeste relation til pelvis/calices, 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](http://www.patobank.dk) bør følges
- Ved pT3a forstås (udover invasion i pelvis):

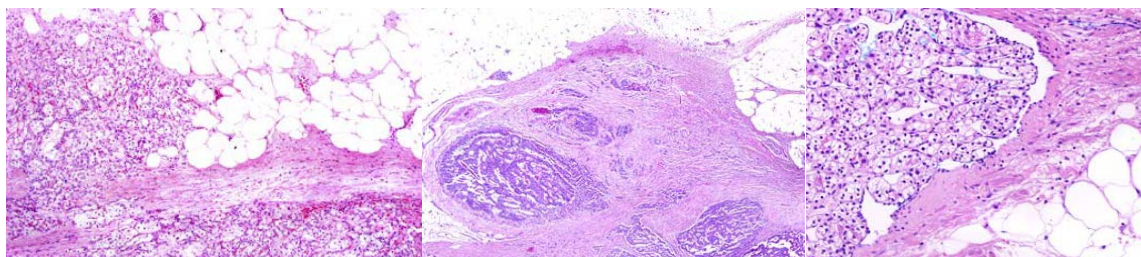
Tumor i direkte kontakt med fedt

Tumor i løst bindevæv klart

Tumor i ethvert endotelbeklædt

udenfor nyrens kontur  
I sinus renalis

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

### Bilag 3 – 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                            |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Renal cell carcinoma</i>        | <i>Pathology</i>                     | <i>Survival</i>                  |
| <i>Renal cell cancer</i>           | <i>Handling of nephrectomy</i>       | <i>Overall survival</i>          |
| <i>Renal cell neoplasm</i>         | <i>Handling of tumor</i>             | <i>Median survival</i>           |
| <i>Renal cell adenocarcinoma</i>   | <i>Handling of metastatic tissue</i> | <i>Progression free survival</i> |
| <i>Renal cell tumor</i>            | <i>Pathological investigations</i>   | <i>Disease-free survival</i>     |
| <i>Renal cell tumour</i>           | <i>Dissection</i>                    | <i>Survival analysis</i>         |
| <i>Renal cancer</i>                | <i>Pathological evaluation</i>       | <i>Survival rate</i>             |
| <i>Renal neoplasm</i>              | <i>Pathological fixation</i>         | <i>Mortality</i>                 |
| <i>Renal tumor</i>                 | <i>Role of pathologist</i>           | <i>Outcomes</i>                  |
| <i>Renal tumour</i>                | <i>Tumor resection evaluation</i>    |                                  |
| <i>Kidney carcinoma</i>            | <i>Renal sinus invasion</i>          |                                  |
| <i>Kidney adenocarcinoma</i>       | <i>Renal sinus involvement</i>       |                                  |
| <i>Kidney cancer</i>               | <i>Renal sinus fat</i>               |                                  |
| <i>Kidney neoplasm</i>             | <i>Renal fascia involvement</i>      |                                  |
| <i>Kidney tumor</i>                | <i>Renal fascia invasion</i>         |                                  |
| <i>Kidney tumour</i>               | <i>Renal vein invasion</i>           |                                  |
| <i>Nephrotic carcinoma</i>         | <i>Renal vein involvement</i>        |                                  |
| <i>Clear cell renal carcinoma</i>  | <i>Tumor cell invasion</i>           |                                  |
| <i>Papillary renal carcinoma</i>   | <i>Sarcomatoid features</i>          |                                  |
| <i>Chromophobe renal carcinoma</i> | <i>Necrosis</i>                      |                                  |
| <i>Collecting duct carcinoma</i>   | <i>Histology</i>                     |                                  |
|                                    | <i>Subtyping</i>                     |                                  |
|                                    | <i>Subtypes</i>                      |                                  |
|                                    | <i>Histological subtyping</i>        |                                  |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <i>Classification</i><br><i>WHO classification</i><br><i>Rhabdoid features</i><br><i>Sarcomatoid features</i>   |  |
|  | <i>Histological grading</i><br><i>Grading systems</i><br><i>Fuhrman</i><br><i>WHO grading</i>   |  |
|  | <i>Prognostic markers</i><br><i>Risk factors</i><br><i>Prognostic risk factors</i><br><i>Pathology report</i><br><i>Pathological reporting</i><br><i>Pathological TNM system</i><br><i>Leibovich</i><br><i>Non-tumor bearing tissue</i> |  |