

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Njuncancer			Dok.nr: 4
Framtaget av: URO-KVAST	Utgåva: Version 1.0	Fastställt: 2017-**-**	Sidor: 1(12)

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av njuncancerpreparat utformade av KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi)

Detta KVAST-dokument omfattar

I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning	1
II. Klinisk bakgrundsinformation	2
III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover	2
IV. Anamnestisk remissinformation	2
V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/utskärningsanvisningar	2
VI. Analyser	4
VII. Rekommenderade klassifikationssystem	4
VIII. Information i remissens svarsdel	6
IX. Administrativt SNOMED-koder	
X. Övrigt	6
a. KVAST-gruppens medlemmar	
b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet	
c. Länk till nationellt vårdprogram	
XI. Referenser	7
a. rekommenderade handböcker	
b. rekommenderade artiklar	
Appendix 1. Immunhistokemi	9
Appendix 2. Svarsmallar	11

II. Klinisk bakgrundsinformation

Ungefär 1000 nya fall av njurcancer diagnostiseras i Sverige varje år. Den vanligaste tumören i njuren är klarcellig njurcancer, som utgör ca 80% av alla tumörer.

Preoperativ diagnostik av njurcancer är huvudsakligen klinisk och radiologisk. Det förekommer dock att njurtumörer preoperativt diagnostiseras med njurbiopsier eventuellt inför RF (radio frekvens)-behandling. Njurtumörer ffa klarcellig njurcancer är en heterogen tumör och kräver flera biopsier om man vill ha en mer säker diagnos. Med hjälp av immunhistokemi kan man närmare diagnostisera histologisk tumörtyp.

Detta dokument omhandlar endast njurcancer hos vuxna. Den histopatologiska diagnostiken i detta dokument avser operationspreparat, partiell- och total nefrektomi.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

Operationpreparatet hanteras enligt lokala överenskommelser mellan patologavdelning och opererande klinik. Njurvenen liksom uretären bör alltid märkas ut. På preparat som inskickas i formalin kan klinkern lägga ett fixeringssnitt från lateral sidan men som ej går igenom hela njuren. Snittet får ej gå igenom hilusområdet då detta försvårar bedömningen för patologen.

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

IV. Anamnestisk remissinformation

Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter skall vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.

Adekvata och utförliga uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd.

Uppgifter om vad operationsmaterialet i sin helhet omfattar. Sidoangivelse samt uppgift om binjure medföljer.

Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk skall överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket)

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

1. Total nefrektomi.

På preparat som inkommer färskt eller i formalin läggs ett fixeringssnitt från laterala sidan om detta inte redan har gjorts.

Använd uretärstumpen för att orientera preparatet (pekar mot den nedre polen). Även förekommande binjure hjälper till med orienteringen.

Mät hela preparatet, njuren och uretärens längd.

Identifiera hilus och resektionsytor på uretär och njurven/artär.

Bedöm Gerotas fascia (resektionsyta) och ev medföljande binjure, inklusive mått.

Klyvning av njuren kan ske från hilus eller från lateral yta.

Ange antal tumörer, lokalisation, storlek och makroskopiskt utseende på snittytan, ex heterogenicitet med ex nekros, cystor och vitaktiga områden. Om multipla tumörer kan man mäta de 5 största.

Bedöm avgränsning mot omgivande strukturer (njurparenkym, njurbäcken). Relation till njurkapseln, perirenal fettväv, hilusfett, Gerotas fascia och ev medföljande binjure.

Undersök eventuell lymfkörtelförekomst i hilusfett.

Bitar till mikroskopisk undersökning:

Resektionsrand uretär.

Resektionsrand njurven/artär (hilus)

Antalet bitar från tumören som skall undersökas avhänger den makroskopiska bilden (heterogenicitet). Som tumregel ta minst 1 bit/cm av tumörens diameter. Vid heterogen tumör undersöks fler bitar, från makroskopiskt avvikande områden ex vitaktiga områden som kan vara suspekta för sarkomatös differentiering.

Ta bitar som visar tumörens relation till kapsel/perirenal fettväv, omgivande njurvävnad, njurbäcken och hilusområde samt ev tumör i njurven och binjure.

Tumörfri njurvävnad.

Binjure. En bit om den är makroskopiskt normal.

Lymfkörtlar (om sådana identifierats) bäddas i sin helhet. Om makroskopisk bedömning talar för metastas räcker en bit.

2. Partiell nefrektomi

Mät resektatet, måla resektionsytan med tusch.

Beskriv perikapsulär mjukvävnad, kapsel och njurens resektionsyta avseende radikalitet.

Ange tumörens storlek, utseende på snittytan och avgränsning mot omgivande parenkym samt relation till kapseln.

Bitar till mikroskopisk undersökning

Bitar vinkelrätt mot resektionsytan, för att bedöma radikaliteten och mot kapsel/fettväv.

Antalet bitar som skall undersökas från tumören avhänger den makroskopiska bilden. Vid heterogen tumör undersöks fler bitar.

VI. Analyser

Immunhistokemiska undersökningar är värdefulla och till stor hjälp för närmare klassifikation.

De viktigaste immunohistokemiska markörerna är:

- Vimentin – Klarcellig njurcancer och papillär njurcancer typ 1 och 2 är positiva
Kromofob njurcancer och onkocytom är negativa
- CAIX – Carbonic anhydrase 9, stark membranös positivitet, (cytoplasmatisk färgning räknas ej som positiv infärgning)
Klarcellig njurcancer är diffust, starkt membranpositiv (75-100%) och fokalt positiv (25%)
Papillär njurcancer typ 1 och 2 är vanligen negativa
Kromofob njurcancer och onkocytom är negativa
- P504S Klarcellig njurcancer är vanligen negativ
Papillär njurcancer typ 1 och 2 är vanligen positiva
- CK7 Klarcellig njurcancer är negativ
Papillär njurcancer typ 1 är positiv
Papillär njurcancer typ 2 är vanligen negativ
Kromofob njurcancer är vanligen utbrett positiv
- CD10 Klarcellig njurcancer är membranöst positiv men fokal positivitet ses i andra njurtumörer
- TFE3 Xp11 translokation RCC visar positivitet i cellkärnan. Antikropp fungerar men FISH är mer användbar.

Hale´s kolloidala järn är användbar för differentiering mellan kromofob njurcancer och andra tumörer då kromofob cancer är starkt positiv. Kromofob njurcancer visar diffus membran/cytoplasmatisk färgning. Intern kontroll finns ofta i snitt med njurparenkym då glomeruli är positivt infärgade men inte njurtubuli. Klarcellig njurcancer är negativ och onkocytom är negativ eller kan visa svag luminal infärgning.

För övrig immunhistokemi hänvisas till Appendix 1.

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av njurtumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.

Observera de nya förändringar som finns av klassifikationer, framförallt: Fuhrmangradering byter namn till WHO/ISUP gradering men är väsentligen likartad. Graderingen används såsom tidigare för klarcellig- och papillär njurcancer.

Skillnaden är att grad 1-3, i den nya klassifikationen, baseras på nukleol prominens. Grad 4 baseras på uttalad kärnpleomorfism enl nedanstående tabell.
 Man graderar enligt värsta grad, ej enligt dominerande grad.
 Det är inte klarlagt hur stort området med värsta grad ska vara för att räknas, rekommendation =1 HPF.

WHO/ISUP gradering system

G1	Inga eller små basofila nucleoler vid 400 förstoring
G2	Tydliga och eosinofila nucleoler vid 400 förstoring och synliga men ej prominenta vid 100 förstoring.
G3	Stora, prominenta och eosinofila nucleoler vid 100 förstoring.
G4	Uttalad kärnpleomorfism, flerkärna jätteceller och/eller rhabdoid och/eller sarkomatös differentiering.

Multiloculär cystisk renalcellscancer byter namn till multiloculär cystisk njurtumör med låg malignitets potential.

Papillära adenom som tidigare definierades som tumör ≤ 5 mm är nu ändrat till tumör ≤ 15 mm.

Tumörstadium

TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan.

pT0	Ingen påvisbar tumör
pT1	Tumör inom njuren ≤ 7 cm
pT1a	Tumör inom njuren ≤ 4 cm
pT1b	Tumör inom njuren > 4 cm ≤ 7 cm
pT2	Tumör inom njuren > 7 cm
pT2a	Tumör inom njuren > 7 cm ≤ 10 cm
pT2b	Tumör inom njuren > 10 cm
pT3	Tumörinväxt i större ven eller i perinefrisk vävnad men inte binjure eller genom Gerota´s fascia
pT3a	Tumörväxt i njurven eller kärlgrenar, perirenalt- och/eller renalt hilusfett men inte genom Gerota´s fascia.
pT3b	Tumörinväxt makroskopiskt i vena cava nedom diafragma
pT3c	Tumörinväxt makroskopiskt i vena cava ovan diafragma eller inväxt i kärlväggen i vena cava.
pT4	Tumörväxt genom Gerota´s fascia (inkluderande kontinuerlig växt i binjure)
NX	Inga lymfkörtlar
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i regionala lymfkörtlar

VIII. Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning: Måttangivelser och beskrivning av förändringar enl makroskopisk bedömning vid utskärningen.

Mikroskopiskt utlåtande: Tumörtyp och eventuellt gradering med Fuhrman/(WHO/ISUP grad enligt WHO 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Ange om sarkomatoid/rhabdoid komponent förekommer.

Förekomst av nekros (mer än 10% nekros i klarcellig cancer har sämre prognos)

Förekomst av tumörinfiltration i hilusfett, perirenal fettväv, Gerotas fascia

Förekomst av kärlinväxt i njurven, segmentvener eller mikrovaskulär tumörväxt

Tumörväxt i binjure (direkt överväxt eller metastas)

Beskriv övrigt njurparenkym

Radikalitetsbedömning

Eventuellt lymfkörtlar

Förslag på svarsmall var god se appendix 2

IX. Administrativt

SNOMED-koder

Klarcellig njurcancer	83103
Multilokulär cystisk njurtumör med låg malignitets potential	83161
Papillär njurcancer	82603
Kromofob njurcancer	83173
Samlingsrörscancer	83193
Oklassificerad cancer	83123
Onkocytom	82900

X. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar (sammanställande)

Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 251 87 Helsingborg

Tel: 042 – 406 33 39

E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Luiza Dorofte

Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185, Örebro

Tel: 019-6022176

E-mail: luiza.dorofte@orebroregionlan.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Klinisk patologi och genteknik Göteborg
Tel: 031 342 66 13
E-mail: christina.kabjorn@vgregion.se

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST-dokumentet är förankrat i den Nationella vårdprogramgruppen för njurcancer med representation från såväl Svensk Urologisk Förening, Svensk Förening för Urologisk Onkologi som Svensk Förening för Patologi.

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/vardprogram/>

XI. Referenser

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th ed 2016. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.

UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C

Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. Reuter VE¹, Argani P, Zhou M, Delahunt B; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Am J Surg Pathol. 2014 Aug; 38(8) e35-49

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Moch H et al. Eur Urol. 70(2016)93-105.

Rekommenderade handböcker:

AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures, 2004, Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ

Urologic Surgical Pathology 2014, Bostwick D, Cheng L

Urological Pathology 2014 by Mahul B Amin, David Grignon, John R. Srigley, John Eble

Diagnostic Pathology: Genitourinary 2016 by Mahul B. Amin, Satish K. Tickoo

Rekommenderade artiklar:

Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. Amin MB¹, Epstein JI, Ulbright TM, Humphrey PA, Egevad L, Montironi R, Grignon D, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Zhou M, Argani P, Delahunt B, Berney DM, Srigley JR, Tickoo SK, Reuter VE; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. *Am J Surg Pathol.* 2014 Aug;38(8):1017-22

Renal neoplasia: From morphologic to molecular diagnosis. Delahunt B¹, Srigley JR². *Semin Diagn Pathol.* 2015 Mar;32(2):87-9.

Appendix 1. Immunhistokemi

Klarcellig njurcancer versus papillär njurcancer

Klarcellig njurcancer visar i de flesta fall diffus, membranös infärgning för CA IX. Racemase (P504S, AMACR) och CK7 är negativa.

Papillär njurcancer typ 1 visar diffus cytoplasmatisk infärgning för CK7 och racemase. CA IX är i de flesta fall negativ.

Papillär njurcancer typ 2 visar varierande immunoprofil. Racemase är vanligtvis positiv och CK7 och CA IX är i de flesta fall negativa.

Klarcellig njurcancer versus kromofob cancer

Klarcellig njurcancer är positiv för CA IX och negativ för CK7 och CD117.

Kromofob cancer är negativ för CA IX och visar positiv cytoplasmatisk infärgning för CK7 och positiv membranös infärgning för CD117.

Klarcellig njurcancer versus klarcellig papillär njurcancer

Klarcellig njurcancer är positiv för CA IX och negativ för CK7 och racemase.

Klarcellig papillär njurcancer visar basolateral membranös infärgning för CA IX och positiv cytoplasmatisk infärgning för CK7. Racemase är negativ.

Klarcellig njurcancer versus epithelioid-angiomyolipoma (AML)

Klarcellig njurcancer är positiv för CA IX samt positiv för CKAE1/3 och EMA. Cathepsin-K, HMB45 och MelanA är negativa.

Epithelioid-AML är negativ för CA IX, CKAE1/3 och EMA. Epithelioid-AML visar cytoplasmatisk infärgning för Cathepsin-K, HMB45 och MelanA.

Klarcellig njurcancer versus MiT family translocation RCC

Klarcellig njurcancer är negativ för Cathepsin-K, TFE3 och TFEB.

Xp 11 translokationscancer visar i cirka 50% av fallen positiv cytoplasmatisk infärgning för Cathepsin-K samt nukleär positivitet för TFE3.

6;11 translokationscancer visar positiv cytoplasmatisk infärgning för Cathepsin-K och nukleär positivitet för TFEB.

Om TFE3 och TFEB immunofärgningarna ej är konklusiva (endast svag eller fokal nukleär infärgning eller stark bakgrundsinfärgning) kan FISH analys utföras. FISH analys är mer pålitlig.

Oncocytom versus kromofob cancer

Oncocytom är negativa för CK7, dock kan positiv reaktion ses i enstaka, enskilda celler eller grupper av celler i en ojämn fördelning

Kromofob cancer visar positiv membranös infärgning för CK7. Eosinofil variant av kromofob cancer visar negativ reaktion för CK7 eller positivitet endast i ett fåtal celler.

Både oncocytom och kromofob cancer visar positiv membranös infärgning för CD117.

Urotelial cancer versus samlingsrörscancer och medullär cancer

GATA3 och p63 är kärnfärgningar som är positiva i urotelial cancer och negativa i samlingsrörscancer och medullär njurcancer.

PAX8 är kärnmarkör som är negativ i urotelial cancer (dock positiv i 20% av uroteliala cancer i njurbäckenet) och positiv i samlingsrörscancer och medullär njurcancer.

Markörer för diagnostik av metastaserad njurcancer

Den mest användbara markören är PAX8 som är en kärnmarkör. Alla typer av njurcancer uttrycker PAX8, inklusive sarkomatoid njurcancer, mucinös tubulär spolcellscancer, translokationsnjurcancer.

RCC markör, CD10 och Ksp-cadherin är mindre användbara.

Appendix 2. Förslag på svarsmall för total nefrektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Nefrektomi: sida

Preparatmått (cm):

Uretär, längd (cm):

Tumörbeskrivning: (antal tumörer, lokalisation, storlek, beskrivning av snittyta, relation till hilusfett, perirenal fettväv och Gerota´s fascia).

Kärlinväxt i njurven eller segmentala förgreningar: ja/nej

Eventuell binjure (cm) och ev tumörväxt:

Förekomst av hiluslymfkörtlar:

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumörtyp (WHO):

Tumörbeskrivning: (för klarcellig njurcancer ange om nekros mer än 10%. Ange om sarkomatoid /rhabdoid komponent föreligger)

WHO/ISUP grad:

Tumörinfiltration: (ange om växt i hilusfett, perirenal fettväv/Gerota´s fascia förekommer)

Tumörväxt i njurven, segmentala grenar: ja/nej

Mikrovaskulär tumörväxt: ja/nej

Tumörväxt i binjure: (tumörövertväxt eller metastas)

Antal undersökta lymfkörtlar: (metastas/största mått/periglandulär tumörväxt)

Radikal resektion: (Ja/Nej/Ej bedömbär)

Övrig njurvävnad: (ange om annan patologi förekommer).

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Vänstersidig nefrektomi med växt av klarcellig njurcancer grad 3 med växt i vena renalis, pT3a. Radikal excision.

Förslag på standardiserat svar av partiell nefrektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Partiell nefrektomi: sida

Preparatmått (cm):

Tumörbeskrivning: (storlek, beskrivning av snittyta, relation till omgivande vävnad)

Radikal: ja/nej

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumörtyp (WHO):

Tumörbeskrivning:

WHO/ISUP grad:

Radikal resektion: ja/nej

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Vänstersidigt njurresektat med växt av klarcellig njurcancer grad 2, pT1a. Radikal excision.