

S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms

des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

2. Auflage

Vorwort

Die 2. Auflage der S1-Leitlinie „Anleitungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms“ orientiert sich an der 2016 Klassifikation der WHO¹, der TNM-Klassifikation der UICC², den neuen S3-Leitlinien zum Nierenkarzinom³ und den 2016 publizierten Daten der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)⁴. Hinzugezogen wurden die im Literaturverzeichnis erwähnten Publikationen und Protokolle. Diese S1-Leitlinie erfolgte in Abstimmung zu Publikationen der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie verschiedenen Monographien zum Thema.

Eine S1-Leitlinie („Anleitung“) dient zur Orientierung über eine notwendige und sinnvolle Aufarbeitung des Einsendungsmaterials sowie der strukturierten Berichterstattung an den Einsender. Diese „Anleitung“ berücksichtigt daher die oben erwähnten Evidenz-basierten Leitlinien (S3-Leitlinie und ICCR-Daten-Set), hat jedoch eine niedrigere Evidenz-Stufe, da manche Empfehlungen weder einem systematischen Review entsprechen noch auf Ergebnissen validierender Kohorten-Studien beruhen. Es handelt sich somit um „Expertenmeinungen“ (Evidenz-Stufe 5).

Die S1-Leitlinie gibt Pathologen, aber auch Urologen und Onkologen eine Hilfestellung für die optimale Registrierung, Bearbeitung und Befunderhebung von Biopsien, partiellen Nephrektomiepräparaten und radikalen Nephrektomien. In der Anleitung werden für die einzelnen Untersuchungsmaterialien folgende Themen abgehandelt:

- Materialentnahme und Materialbehandlung
- Information für den Pathologen
- Makroskopische Beschreibung
- Makropräparation („Zuschneiden“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung
- Mikroskopische Begutachtung (einschliesslich Kriterien der Klassifikation)
- Dokumentation

Angeführt sind **allgemeine Erläuterungen**, die für alle Untersuchungsmaterialien gelten und **spezielle Erläuterungen** für spezifische Untersuchungsmaterialien. Dabei werden insbesondere die Anwendung von Tumorklassifikationen, morphologische Hintergründe und mögliche Unklarheiten behandelt.

Die Herausgeber

A. Untersuchungsmaterial

Gewebe oder zytologisches Material von Tumoren des Nierenparenchyms kommt in den folgenden Formen zur pathomorphologischen Untersuchung:

1. Urin (Spülflüssigkeit) Ureter
2. Inzisionsbiopsien (Keil- oder Stanzbiopsien) sowie Schnellschnittuntersuchungen
3. Lokale Exzisionen (Nierenteilresektionen, Enukeationen)
4. Nephrektomien

B. Vorgehen bei den einzelnen Untersuchungsmaterialien

B.1. Zytologische Untersuchungen

B.1.1. Indikationen, Materialentnahme und Materialbehandlung

Die zytologische Untersuchung von Urin (Spülflüssigkeit) aus dem Ureter hat für die Diagnostik von Nierenparenchymtumoren keine Bedeutung. Sehr selten können bei der Punktion einer klinisch als benigne angesehenen Zyste im Punktat zytologisch Tumorzellen gefunden werden. Bei solchen Befunden ist äusserste Zurückhaltung seitens des Pathologen erforderlich. Die Biopsie kleiner Tumoren kann als Stanz- oder Aspirationsbiopsie durchgeführt werden, wobei die diagnostische Sicherheit bei Stanzbiopsien in der Regel höher, die Interpretation weniger untersucherabhängig und die Beurteilung von Grad und Subtyp häufiger möglich ist.

B.1.2. Information des Pathologen

(siehe Abbildung 1 und Allgemeine Erläuterungen 2.)

B.1.3. Makroskopische Beschreibung

Menge und Zustand der erhaltenen Flüssigkeit.

B.1.4. Makropräparation

Präparation analog den im Labor üblichen Vorgehensweisen.

B.1.5. Mikroskopische Bearbeitung

Anfertigen von Ausstrichpräparationen und Zytozentrifugationspräparaten.

B.1.6. Mikroskopische Begutachtung

Aussagen zur Repräsentativität des Materials, gutartig, Verdacht auf Tumor, sicherer Tumor.

B.1.7. Dokumentation

Dokumentiert werden sollten Aussagen zum Entnahmeort, histologischer Tumortyp und zum Ergebnis der zytologischen Untersuchung.

Abbildung 1. Intraoperativer Befund bei Teilresektaten oder Nephrektomie-Präparaten bei Nierenparenchymkarzinomen

Name des Patienten Operateur

Neoadjuvante Therapie? Nein Ja

Perforation/Einriss
- im Tumorbereich

Nein

iatrogen

Spontan

F.A.

Schnitt in/durch Tumorgewebe

Nein

Ja

F.A.

cTNM-Klassifikation

cT

cN

cM

Klinische R-Klassifikation

Makroskopischer Residualtumor?

Nein

Ja

Wenn ja: Lokalisation des Residualtumors

Lokoregionär

Fernmetastasen

Lokalisation der Fernmetastasen:

Tumorlokalisierung und Operationsausmaß

Tumorgroße, Erfassen von Nachbarstrukturen

Bitte einzeichnen:

1. Tumorlokalisierung

rechte Niere

linke Niere

2. Resektionsgrenzen am Präparat

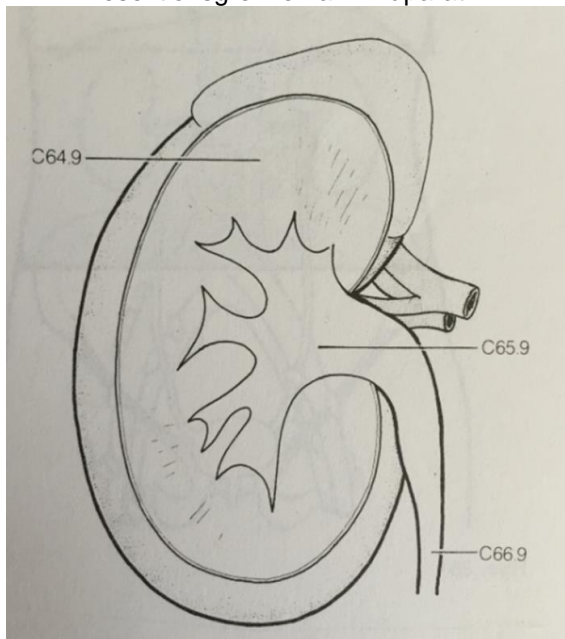


Abbildung 2. Pathologie-Erhebungsbogen für Nierenbiopsien (ICCR-Bogen)

Name des Patienten Biopsierender Arzt
 Geschlecht männlich weiblich Geburtsdatum DD – MM – JJJJ
 Patienten-Identifikationsnummer Datum der Anforderung DD – MM –JJJJ

Seitenlokalisation Tumorlokalisation(en)

Nicht angegeben

- Oberer Pol
 Links Rechts Mittlere Zone
 Unifokal Unifokal Unterer Pol
 Multifokal Multifokal Andere Bereiche, z. B. Medulla
 Nicht angegeben

Unifokal in beiden Nieren.....

Multifokal in einer Niere

Multifokal in beiden Nieren ...

.....

.....

Andere, z. B. Hufeisenniere

Unifokal

Multifokal

Histologischer Tumortyp**

Nach WHO-Klassifikation von 2016

** gelegentlich wird mehr als ein histologischer Typ beobachtet.

Jeder Subtyp sollte separat angegeben werden.

Nicht diagnostisch (mit Angabe warum nicht)

Art der Biopsie Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Nadelbiopsie

.....

Stanze Nr..... Länge (in mm)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Wedge-Biopsie

Anzahl der Wedgebiopsien

.....

.....

.....

.....

Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom

Andere Art der Entnahme (bitte angeben)

Multilokuläre zystische Neoplasie mit geringem malignen Potential

Papilläres Nierenzellkarzinom

Typ 1

Typ 2

Onkozytär

NOS

Chromophobes Nierenzellkarzinom

Hybrider onkozytärer/chromophober Tumor

Onkozytom

Sammelrohrkarzinom

Medulläres Nierenzellkarzinom

MIT Familie der Translokationskarzinome

Xp11 Translokationskarzinom

t(6;11) Nierenzellkarzinom

Andere (spezifizieren)

Tubulozystisches Nierenzellkarzinom

Hellzelliges papilläres/tubulopapilläres Nierenzellkarzinom

Hereditäres Leiomyomatosis- und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Succinat-Dehydrogenase (SDH) defizientes Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinom, unklassifiziert

Andere (spezifizieren)

Fortsetzung Abbildung 2. Pathologie-Erhebungsbogen für Nierenbiopsien

HISTOLOGISCHER TUMORGRAD

- Nicht anwendbar
- Kann nicht beurteilt werden
- Grad 1** – Fehlende oder unverdächtige Nukleolen, basophil bei 400x Vergrößerung
- Grad 2** – Nukleolen prominent und eosinophil bei 400x Vergrößerung, sichtbar aber nicht deutlich bei 100x Vergrößerung
- Grad 3** – Nukleolen prominent und eosinophil bei 100x Vergrößerung
- Grad 4 – Extremer nukleärer Polymorphismus und/oder multinukleäre Riesenzellen und/oder sarkomatoide/rhabdoide Differenzierung

Zusätzliche Untersuchungen

- Nicht durchgeführt
- Durchgeführt

Angabe des Tests und Ergebnisses

Sarkomatoide Morphologie

- Vorhanden
- Nicht vorhanden

Rhabdoide Morphologie

- Vorhanden
- Nicht vorhanden

Nekrosen

- Vorhanden
- Nicht vorhanden

Lymphovaskuläre Invasion (Invasion von Lymphgefäßen/Venen)

- Vorhanden
- Nicht vorhanden

Zusätzliche pathologische Veränderungen in nichtneoplastischer Niere

- Keine identifizierbar
- Nicht genügend Gewebe für eine Beurteilung
- Glomeruläre Erkrankung
Typ spezifizieren

- Tubulointerstitielle Erkrankung

Typ spezifizieren

- Vaskuläre Erkrankung

Typ spezifizieren

- Zysten

Typ spezifizieren

- Tubuläre (papilläre) Adenome

- Andere Erkrankungen

Typ spezifizieren

B.2. Inzisionsbiopsien (Keil- oder Stanzbiopsien) sowie Schnellschnittuntersuchungen

B.2.1. Indikation, Materialentnahme und Materialbehandlung

Inzisionsbiopsien im Sinne einer perkutanen Stanzbiopsie oder Keilbiopsie der Niere werden wieder häufiger durchgeführt zur Frage der Abklärung einer organerhaltenden Therapie. Die Indikationen zur Schnellschnittuntersuchung sind zurückhaltend zu stellen^{3, 5}. Gelingt durch bildgebende Verfahren keine eindeutige Diagnose, ist die operative Freilegung und ggf. Schnellschnittdiagnostik angezeigt. Im Rahmen der organerhaltenden Therapie werden Resektionsränder bei Eukleationen untersucht, solide Nierentumoren bei unklarem klinischen oder radiologischen Befund, synchrone renale und extrarenale Tumoren, multiple Nierentumoren, solide Anteile in multiplen zystischen Nierenläsionen und die Abklärung einer Nierenverletzung. Die Biopsie zystischer Läsionen wird gemäss S3-Richtlinien nicht empfohlen.

Materialentnahme

Perkutane Biopsie aus dem Tumor (tumorverdächtige Areale)

Materialbehandlung

Fixation der Biopsien in Formalin (4%, siehe allgemeine Erläuterung)

B.2.2. Information des Pathologen (siehe allgemeine Erläuterung 2.)

B.2.3. Makroskopische Beschreibung

Zahl und Grösse der erhaltenen Stanzzyylinder. Ggf. Erwähnung anderer Fixativa.

B.2.4. Makropräparation

Vollständige Einbettung der Stanzzyylinder

B.2.5. Mikroskopische Bearbeitung

Anfertigen von Stufenschnitten (jeweils mindestens drei Ebenen der Blöcke).

B.2.6. Mikroskopische Begutachtung

Mikroskopische Begutachtung analog der aktuellen Klassifikation der WHO (siehe allgemeine Erläuterungen 3. und Tabelle 1)

B.2.7. Dokumentation

Dokumentiert werden sollten Aussagen zum Entnahmeort, histologischen Tumortyp und zum Differenzierungsgrad.

B.3 Nierenteilresektion / Nephrektomiepräparate

Die Häufigkeit von Nierenteilresektionen bei Nierentumoren hat in den letzten Jahren zugenommen. Gemäss S3-Leitlinien sollen lokal begrenzte Tumoren im klinischen Stadium T1/2 nierenerhaltend operiert werden.

Fortgeschrittene Nierenparenchymkarzinome werden operativ offen oder endoskopisch entweder durch die klassische radikale Tumornephrektomie (einschliesslich wechselnd ausgedehnter regionärer Lymphknotendissektion), aber auch durch organerhaltende Eingriffe (Enukleationen, Teilnephrektomien) behandelt.

B.3.1. Materialbehandlung (durch den einsendenden Arzt)

Siehe allgemeine Erläuterungen 1.

Übergabe des frischen Präparates in unversehrtem Zustand an den Pathologen. Bei organerhaltenden Eingriffen empfiehlt sich eine Markierung der Schnittränder mit formalinresistenter Tinte (oder ähnlichem Material) zur topographischen Orientierung sowie eine zusätzliche Markierung von Stellen mit Verdacht auf fehlende Radikalität.

Bei Lymphadenektomie en bloc mit der Nephrektomie sollen die Grenzen zwischen den verschiedenen Lymphknotenstationen durch den Operateur markiert werden, um eine entsprechende Zuordnung seitens des Pathologen zu ermöglichen. Getrennt eingesandte Lymphknotenstationen sind entsprechend zu bezeichnen.

Bei der Einsendung auf dem Postweg muss eine Fixation in gepuffertem 4% Formalin (ausreichende Menge: Relation Volumen des Gewebes zu Volumen der Fixationsflüssigkeit mindestens 1:8, besser 1:10) erfolgen. Bei der Fixation des unversehrten Präparates besteht die Gefahr, dass nur die äusseren Anteile gut fixiert werden, die inneren jedoch teilweise der Autolyse unterliegen. Daher sollte mit dem örtlichen Pathologen besprochen werden, in welchen Fällen die Präparate vor der Fixation durch einen frontalen Schnitt in der Längsachse der Nieren halbiert werden sollten (auf Strukturen des Nierenhilus und auf die Nierennerven achten!).

B.3.2. Information des Pathologen (siehe allgemeine Erläuterungen 2.)

B.3.3. Makroskopische Beschreibung (siehe allgemeine Erläuterungen 3.)

- Grösse des gesamten Nieren- oder Nierenteilresektates,
- Bei Nierenteilresektaten: Angabe, ob Entfernung in einem Gewebestück (Exzision en bloc)

- Orientierung (wenn vom Operateur Markierungen angebracht) und Identifikation sonstiger Strukturen
- Angaben zum Tumor: Lokalisation, Form, Farbe, Grösse (dreidimensional), Uni- oder Multifokalität, evtl. makroskopisch erkennbaren Nekrosen, Sicherheitsabstand (minimale Distanz zum Resektionsrand), bzw. Angaben, ob Resektionsrand makroskopisch mit Tumorbefall
- Angaben zum mitresezierten perirenal Gewebe, Dicke, eventuell vorhandene Anteile der Gerota'schen Faszie
- Bei Nephrektomiepräparaten: Zusätzlich Angabe zu mitentfernten Organen (Nebenniere, Vena cava)
- Tumorlokalisation (Oberpol, Mittelpol, Unterpol)
- Grösster Tumordurchmesser (bei multiplen Tumoren Angabe des Durchmessers der 5 grössten Tumoren)
- Makroskopische Ausdehnung der Invasion (perirenales Gewebe, Nierenhilus, über die Gerota'sche Faszie, grosse Nierenvenen oder ihre Segmente, Nierenbecken)
- Nebenniere (kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Nachweis von Knoten im Hilusfettgewebe (Lymphknoten)
- Anzahl und Lokalisation der entnommenen Lymphknoten
- Länge des entfernten Harnleiters

B.3.4. Minimalprogramm der Makropräparation (Zuschneiden)

Bei Teilnephrektomien: nach Markierung der Resektionsränder mit Tusche (oder anderen Substanzen wie Latex, Tipp-ex oder Silbernitratlösung) parallele Scheiben senkrecht zur Resektionsfläche. Untersuchung des tiefsten intraparenchymatösen Randes und der Grenze zum perirenal Fettgewebe.

Für Typisierung und Grading

- Einbetten je eines Blockes pro cm Tumordurchmesser von farblich unterschiedlichen Arealen des Tumors.
- Einbettung von Arealen mit makroskopischem Verdacht auf Nekrosen.
- Einbettung eines Blockes zum Nierenbecken/-hilus.

Für pT-Klassifikation

- Mindestens ein Block von Tumor mit Nierenkapsel bzw. perirenalem Fettgewebe
- Einbettung von einem Block Tumor mit Übergang zu Normalgewebe
- Bei makroskopischem Verdacht auf Nebenniereninfiltration: Nebenniere

Für pN-Klassifikation

In der pN-Klassifikation von 2017 ist für pN1 nur relevant, ob regionäre Lymphknoten mit Metastasen vorhanden sind. Alle Lymphknoten einbetten und den grössten Durchmesser der Metastasen und die Anzahl der befallenen LK angeben. Zusätzlich: Angabe der extrakapsulären Ausbreitung.

Für R-Klassifikation

Makroskopisch auf tumorverdächtige Stellen an der Resektatoberfläche achten (entweder vom Urologen markiert oder nach makroskopischem Befund des Pathologen) und verdächtige Areale für die histologische Untersuchung einbetten

B.3.5. Mikroskopische Bearbeitung

Üblicherweise ist die Anfertigung von einem HE-Schnitt pro Block von Tumorgewebe und Normalgewebe ausreichend. Stufenschnitte sind nicht erforderlich. Bei Schwierigkeiten in der Diagnose am HE-Schnitt können immunhistochemische Untersuchungen zur Tumortypisierung erforderlich werden.

B.3.6. Mikroskopische Begutachtung

Die Angaben in den Befunden von Karzinomen sollten sich an dem Datenset der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) orientieren⁴. Die notwendigen Angaben betreffen:

- Lokalisation
- Histologischer Typ (WHO), siehe allgemeine Erläuterungen 3 (Tabelle 1).
- Histologischer Differenzierungsgrad nach WHO/ISUP (siehe Allgemeine Erläuterungen 4)
- Sarkomatoide Morphologie (in % des Tumors)
- Rhabdoide Morphologie (in % des Tumors)
- Vorhandensein von Nekrosen (in % des Tumors)
- Mikroskopisches Ausmass der Invasion (Infiltration über Nierenkapsel, in Nierenhilus, in grosse Venen, in Nierenvenenwand, in Nebenniere)
- Lymphgefäss- und/oder Veneninvasion im Nierenhilus
- pT-Klassifikation (siehe Allgemeine Erläuterungen 5 Tabelle 3)
- Vollständigkeit der Resektion (R0 versus R1)
- Regionärer Lymphknotenstatus (Anzahl der untersuchten Lymphknoten und Anzahl der befallenen Lymphknoten; Durchmesser der größten Metastase; extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastase)
- Einbruch in Nierenbecken
- Status der Resektionsränder (Angabe, welche untersucht wurden)
- R-Klassifikation

- Pathologie in normalem Nierengewebe
 - Glomeruläre Erkrankungen
 - Tubulo-interstitielle Erkrankungen
 - Vaskuläre Erkrankungen
 - Zysten
 - Adenome

Abbildung 3. Pathologie-Erhebungsbogen für Karzinome des renalen Tubulussystems (ICCR-Bogen)

1. Name des Patienten
 2. Geschlecht männlich weiblich Geburtsdatum DD – MM – JJJJ
 3. Patienten-Identifikationsnummer Datum der Anforderung DD – MM –JJJJ

Angaben in **Fettdruck** sind obligat, Angaben in normalem Text sind fakultativ

Präoperative Behandlung (Anmerkung 1) **Tumorlokalisationen** (Anmerkung 5)

- Tumoremboisation Nicht angegeben Oberer Pol
 Kryoablation Mittlere Zone
 Radiofrequenzablation Unterer Pol
 Externe Beam Strahlentherapie (EBRT) Cortex
 Andere (spezifizieren) Medulla
 Andere (spezifizieren)

Seitenangabe zum Präparat (Anmerkung 2)

- Links
 Rechts
 Andere, z. B. Hufeisenniere (spezifizieren) **Tumorherde** (Anmerkung 6)
 Unifokal Nicht bestimmbar
 Multifokal (wenn möglich Anzahl der Tumoren angeben)

Operationsverfahren (Anmerkung 3)

- Radikale Nephrektomie **Maximaler Tumordurchmesser** (Anmerkung 7)
 (Wenn multiple Tumoren vorhanden sind, sollen die maximalen Durchmesser der größten 5 Tumoren angegeben werden).

- Einfache Nephrektomie Tumor 1 mm Tumor 4 mm
 Partielle nephrektomie Tumor 2 mm Tumor 5 mm
 Andere (spezifizieren) Tumor mm

Mitentfernte Strukturen

- Nebenniere Keine eingesandt
 Lymphknoten (detaillierte Angaben)

Andere Organe (detaillierte Angaben) **HISTOLOGISCHER TUMORGRAD**

- Nicht anwendbar

Gewebeentnahme aus dem Präparat vor Einsendung (Anmerkung 4)

- Nein Nicht festgestellt
 Ja (detaillierte Angaben)

SCHLÜSSEL ZUR IDENTIFIZIERUNG

DER GEWEBEBLÖCKE

- Kann nicht beurteilt werden
 Grad 1 – Fehlende oder unverdächtige Nukleolen, basophil bei 400x
 Grad 2 – Nukleolen prominent und eosinophil, bei 400x Vergrößerung, sichtbar aber nicht deutlich bei 100x Vergrößerung
 Grad 3 – Nukleolen prominent und eosinophil bei 100x Vergrößerung
 Grad 4 – Extremer nukleärer Polymorphismus, und/oder multinukleäre Riesenzellen und/oder sarkomatoide/rhabdoide Differenzierung

Fortsetzung Abbildung 3. Pathologie-Erhebungsbogen für Karzinome des renalen Tubulussystems

HISTOLOGISCHER TUMORTYP (Anmerkung 9)

(WHO-Klassifikation 2016 [Moch et al. 2016])

Gelegentlich wird mehr als ein histologischer

Typ beobachtet. Jeder Subtyp sollte separat

angegeben werden.

- Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Multilokuläre zystische Neoplasie mit geringem malignen Potential
- Papilläres Nierenzellkarzinom
- Typ 1
- Typ 2
- Onkozytär
- NOS
- Chromophobes Nierenzellkarzinom
- Hybrider onkozytärer/chromophober Tumor
- Onkozytom
- Sammelrohrkarzinom
- Medulläres Nierenzellkarzinom
- MIT Familie der Translokationskarzinome
- Xp11 Translokations- Nierenzellkarzinom
- t(6;11) Nierenzellkarzinom
- Andere (spezifizieren)
- Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom
- Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
- Hellzelliges papilläres/tubulopapilläres Nierenzellkarzinom
- Hereditäres Leiomyomatosis und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Succinat-Dehydrogenase (SDH)- defizientes Nierenzellkarzinom
- Nierenzellkarzinom, unklassifiziert
- Andere (spezifizieren)

SARKOMÄHNLICHE MORPHOLOGIE (Anmerkung 10)

Nicht nachweisbar

Vorhanden

Ausmass der sarkomatösen
Anteile (Anmerkung 11) %

RHABDOIDE MORPHOLOGIE (Anmerkung 12)

Nicht nachweisbar

Vorhanden

Ausmass der rhabdoiden
Anteile (Anmerkung 13) %

NEKROSEN (Anmerkung 14)

Nicht nachweisbar Nicht beurteilbar

Vorhanden

Mikroskopische Koagulationsnekrosen

Makroskopische Tumornekrosen

Ausmass der Nekrosen
(Anmerkung 15) %

AUSMASS DER INVASION (Anmerkung 16)

Tumor auf Niere begrenzt

Tumorausbreitung jenseits der Nierenkapsel

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Tumor im Nierenhilus

Nicht nachweisbar Nicht beurteilbar

Im Fett nachweisbar

In Gefäßen nachweisbar

Nachweisbar im Fett und Gefäßen

Tumor breitet sich jenseits der Gerota'schen Faszie aus

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Tumor in größeren Venen (Nierenvene oder ihre Segmentäste, Vena cava inferior)

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Tumor in der Wand der Nierenvene

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Tumor im Nierenbeckenkelchsystem

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Tumor in Nebenniere

Nicht nachweisbar Nicht beurteilbar

Nicht identifiziert

Vorhanden, direkte Invasion

Vorhanden, Metastasen

Tumor in anderen Organen/Strukturen

Nicht nachweisbar Nicht beurteilbar

Nicht identifiziert

Vorhanden (spezifizieren)

Lymphovaskuläre Invasion (Anmerkung 17)

(Invasion von Lymphgefäßen/Venen)

Nicht identifiziert

Vorhanden

STATUS DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN

(Anmerkung 18)

Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Anzahl der befallenen Lymphknoten
oder

Anzahl kann nicht bestimmt werden

Durchmesser des größten Herdes mm

Extranodale (extrakapsuläre) Ausbreitung

Nicht nachweisbar Vorhanden Nicht beurteilbar

Fortsetzung Abbildung 3. Pathologie-Erhebungsbogen für Karzinome des renalen Tubulussystems

STATUS DES RESEKTIONSRAANDES

(Anmerkung 19)

- Nichtbeurteilbar
 Nicht befallen
 Befallen

Angabe zur Lokalisation

- Renaler Parenchymrand (partielle Nephrektomie)
 Renaler Kapselrand (partielle Nephrektomie)
 Perinephrischer Fett-Rand (partielle Nephrektomie)
 Resektionsrand der Gerota'schen Faszie
 Resektionsrand der Nierenvene
 Resektionsrand des Ureters
 Andere (spezifizieren)

ZUSÄTZLICHE PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IN NICHT-NEOPLASTISCHER NIERE (Anmerkung 20)

- Keine identifizierbar
 Nicht genügend Gewebe für eine Beurteilung (< 5 mm Gewebe am Tumor)
 Glomeruläre Erkrankung

Typ spezifizieren

- Tubulointerstitielle Erkrankung

Typ spezifizieren

- Vaskuläre Erkrankung

Typ spezifizieren

- Zysten

Typ spezifizieren

- Tubuläre (papilläre) Adenome

- Andere Erkrankungen

Typ spezifizieren

ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN

(Anmerkung 21)

- Nicht durchgeführt
 Durchgeführt

Angabe des Tests und Ergebnisses

PATHOLOGISCHES STAGING (TNM 8. Auflage)

TNM Deskriptoren (wenn anwendbar)

- m – Multiple Primärtumoren in einer Lokalisation
 r – Rezidivtumor nach einem Krankheits-freien Intervall
 y – Klassifikation während oder nach multimodaler Therapie

Primärtumor (pT)

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
 T1 Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Niere
 T1a Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf Niere
 T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm, begrenzt auf Niere
 T2 Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Niere
 T2a Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm, begrenzt auf Niere
 T2b Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Niere
 T3 Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltrierte direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
 T3a Tumor mit Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste oder Tumor mit Invasion des Nierenbeckenkelchsystems oder Tumor infiltrierte das perirenale und/oder Fettgewebe der Sinus (peripelvines Fettgewebes), aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
 T3b Tumor mit Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
 T3c Tumor mit Ausbreitung in die Vena cava Oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
 T4 Tumor infiltrierte über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

Regionäre Lymphknoten (pN)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
 N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
 N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (pM)

- Nicht anwendbar
 M1 Fernmetastasen

mit der Erlaubnis des American Joint Committee on Cancer (AJCC) AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer, New York

Fortsetzung Abbildung 3. Pathologie-Erhebungsbogen für Karzinome des renalen Tubulussystems

Anmerkungen

Anmerkung 1 – Präoperative Behandlung

Präoperative Behandlungen können das makroskopische und mikroskopische Erscheinungsbild des Tumors erheblich verändern.

Anmerkung 2 – Seitenbezeichnung der Präparate

Diese Bezeichnung(en) sind notwendig für die Identifikation und die Patientensicherheit.

Anmerkung 3 – Operative Verfahren

Die Art des operativen Verfahrens ist wichtig für die Bestimmung der chirurgischen Resektionsränder. Speziell im Falle partieller Nephrektomien ist es wichtig, dass der intrarenale Resektionsrand sorgfältig untersucht wird, um sicherzustellen, dass kein Residualtumor in der verbleibenden Niere übrig ist.

Anmerkung 4 - Gewebeentnahme aus dem Präparat vor Einsendung

Die Untersuchung durch die Pathologie erfordert eine genaue Untersuchung des vollständigen Resektates. Wenn Gewebe vor dieser Untersuchung durch die Pathologie entfernt worden ist, kann dies die Diagnose, die Stadienbestimmung und die Prognoseabschätzung beeinflussen.

Anmerkung 5 – Tumorlokalisationen

Die Lage des Tumors in Beziehung zu den Grenzen der Nieren und zum chirurgischen Resektionsrand sowohl für die radikale Nephrektomie als auch für die partielle Nephrektomie ist wichtig für Stagingzwecke. Die Lage des Tumors in Bezug zur Nierenrinde oder zum Nierenmark kann diagnostisch wichtig sein. Dies ist insbesondere bei kleinen Tumoren wichtig bei denen die Ausgangspunkte innerhalb der Medulla hinweisend auf die Diagnose eines Psammomkarzinoms oder eines medullären Karzinoms sein kann.

Lokalisation in der Medulla und in der Nierenrinde sollten unter andere "erwähnt" werden.

Anmerkung 6 - Tumorfokalität - mehrere Tumoren

Nierenzellkarzinome kommen üblicherweise einzeln vor. Wenn jedoch multifokale Tumoren nachweisbar sind muss dies unbedingt festgehalten werden. Karzinome in Kombination mit erworbenen Nierenzysten sind oft multifokal. Multifokalität kann auch ein Hinweis sein, dass man es mit hereditären Nierenzellkarzinomen zu tun hat. Von-Hippel-Lindau-Syndrome, Birt-Hogg-Dubé-Syndrome und hereditäre papilläre Karzinomsyndrome sind charakteristischerweise mit multiplen Tumoren assoziiert.

Im Falle multipler Karzinome ist es wichtig, die diagnostischen und prognostischen Parameter, die mit dem signifikantesten Tumor (größte, höchste pT-Kategorie, höchster Grad) assoziiert sind aufzulisten. Der histologische Subtyp des Tumors kann ähnlich oder verschieden sein und gelegentlich werden verschiedenartige morphologische Subtypen gefunden. Falls zahlreiche Karzinome nachweisbar sind haben einige Autoren vorgeschlagen, dass die Details der fünf größten Tumoren dokumentiert werden.

Anmerkung 7 - maximale Tumorausdehnung

Die maximale Tumorausdehnung eines Tumors wird für das Staging benötigt, da sie das Element darstellt, das für die pT1- oder pT2-Kategorien der TNM-Klassifikation entscheidend ist. Es wurde weiterhin für hellzellige Nierenzellkarzinome gezeigt, dass die Tumorgöße als kontinuierliche Variable mit dem Ausgang der Erkrankung korreliert.

Die Bestimmung der Größe sollte nach einer detaillierten Sektion des makroskopischen Präparats erfolgen, dabei sollte die größte Ausdehnung festgehalten werden. Eine Tumorausbreitung in extrakapsuläres Gewebe und/oder in das Nierensinussystem in Verbindung mit dem Primärtumor sollte in die Messungen eingeschlossen werden. Tumor innerhalb einer richtigen Vene sollte nicht in diese Messung aufgenommen werden. Wenn multiple Tumoren vorhanden sind, dann sollte die größte Ausdehnung der fünf größten Tumoren festgehalten werden.

Anmerkung 8 - histologischer Tumorgrad- WHO/ISUP

Der Grad sollte bestimmt werden basierend auf einem high-power-field mit dem größten Ausmaß der nukleären Polymorphie.

Das Grading-System ist das WHO/ISUP-Grading-System für Nierenzellkarzinome, welches in der 2016 WHO-Klassifikation empfohlen wird. Dieses System wurde als prognostischer Parameter für hellzellige und für papilläre Nierenzellkarzinome validiert. Es wurde nicht für andere histologische Typen der Nierenzellkarzinome validiert, kann aber für beschreibende Zwecke verwendet werden. Die derzeit empfohlene Vorgehensweise sind chromphobe Nierenzellkarzinome nicht zu graden.

Anmerkung 9 - histologischer Tumortyp

Viele der verschiedenen Subtypen renaler epithelialer Neoplasien weisen ein unterschiedliches klinisches Verhalten und unterschiedliche Prognose auf. Dies wurde durch größere Einzelzentrum- und multizentrische Studien für die Haupttumorsubtypen nachgewiesen.

Mehrere Serien haben ebenso klar gezeigt, dass viele der neu beschriebenen Entitäten von renalen malignen Tumoren eine Prognose haben, die sich von denen hellzelliger Nierenkarzinome unterscheidet. Zusätzlich zu diesen unterschiedlichen Prognosen unterscheiden sich die Protokolle für die adjuvante antiandrogene Therapie verschiedener Subtypen dadurch dass sie auf Subtypen zugeschnitten sind.

Die 2013er ISUP Vancouver Klassifikation erwachsener renaler Tumoren identifizierte eine besondere Kategorie von Nierenzellkarzinomen (RCC), diese Tumoren scheinen eine distinkte Identität zu sein, sind aber weder vollständig hinsichtlich der Morphologie der Immunhistochemie und molekularer Studien charakterisiert. Diese Kategorie wurde in die 4. Auflage der WHO-Klassifikation renaler Neoplasien eingeschlossen. In der WHO-Klassifikation wird das onkozytoide Postneuroblastom RCC, das thyreoidähnliche follikuläre RCC, das anablastische Lymphomkinase (ALK) rearranged mit assoziierter RCC und RCC mit angioleiomyomatosem Stroma eingeschlossen. Diese Entitäten sollten u.a. klassifiziert oder aufgelistet werden mit Spezifikation des Namens.

Papilläre Nierenzellkarzinome werden traditionell in Typ 1 und Typ 2 unterteilt. Neuere Studien haben gezeigt, dass diese Tumoren klinisch und biologisch verschieden sind. Typ 1- Tumoren sind assoziiert mit Zugewinnen im Chromosom 7p und 17 während Typ 2- Tumoren Verluste der Chromosomen 1, 3p, 5q, 6, 8, 9p, 10, 11, 15, 18 und 22 aufweisen können. Auf der Basis molekularer Eigenschaften könne Typ 2-Karzinome in mindestens drei Subtypen unterteilt werden. Typ 1- und Typ 2- Tumoren zeigen ein unterschiedliches immunhistochemischen Färbeverhalten, wobei Typ 1- Tumoren häufiger eine Immunreaktivität für Zytokeratin 7 haben im Vergleich zu Typ 2.

Onkozytische papilläre renale Karzinome werden in der 4. Auflage der WHO-Klassifikation renaler Tumoren erwähnt. Obwohl dieser Tumor noch nicht vollständig charakterisiert ist wird er zweckmäßiger Weise in diese breite Kategorie papillärer Tumoren eingeordnet.

Patienten mit papillären Nierenzellkarzinomen zeigen eine bessere Prognose als Patienten mit hellzelligen Nierenzellkarzinomen (CCRCC), Sammelrohrkarzinome und hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinome (HLRCC). Das papilläre Subtypisieren ist ebenso von prognostischer Signifikanz wobei Typ 1-Karzinome eine bessere Prognose haben als Typ 2-Karzinome.

Anmerkung 10 - sarkomatoide Morphologie

Das Vorhandensein einer sarkomatoiden Morphologie wird in etwa 5% aller Nierenzellkarzinome beobachtet und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Zahlreiche Studien haben bestätigt, dass eine sarkomatoide Morphologie in jedem der Hauptsubtypen des Nierenzellkarzinoms vorkommen kann und eine hochgradige Erkrankung repräsentiert. Das Fünfjahresüberleben von Patienten mit sarkomatoider Morphologie ist in der Größenordnung von 15-22%. Das Outcam, das mit einer sarkomatoiden Morphologie assoziiert ist, ist stadienabhängig. Das Vorhandensein einer sarkomatoiden Morphologie ist in das WHO/ISUP-Grading-System mit Grad 4 aufgenommen.

Anmerkung 11 - Ausmaß der sarkomatoiden Komponente

Wie wohl es keine empfohlene oder abgestimmte Methode die sarkomatoide Komponente zu bestimmen gibt wurde vorgeschlagen, dass der Anteil eines Tumors mit sarkomatoider Differenzierung prognostisch bedeutend ist. Insbesondere wurden Überlebensunterschiede aufgezeigt für Karzinome unterteilt in einen Cutpoint von 50% mit sarkomatoider Komponente.

Anmerkung 12- rhabdoide Morphologie

Ähnlich wie die sarkomatoide Morphologie ist auch die rhabdoide Morphologie ein Charakteristikum entsprechend einer high grade disease. Tumoren, die diesen Phänotyp haben ähneln rhabdoiden Zellen mit einem ausgedehnte eosinophilen Zytoplasma und einem exzentrischen Kern oft mit einem prominenten Nucleolus. Rhabdoide Veränderungen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Es wurde gezeigt, dass 71% der Patienten mit rhabdoider Morphologie Metastasen innerhalb einer

Verlaufzeit von 4,5 Monaten entwickeln. Innerhalb von 2 Jahren wurde festgestellt, dass 43 der Patienten einer Serie gestorben sind mit einer median survival rate von 8-38 Monaten. In etwa 25% der Tumoren mit rhabdoider Morphologie gibt es keine koexistierende sarkomatoide Karzinomkomponente. Das Vorhandensein einer rhabdoiden Morphologie ist in das WHO/ISUP-Grading-System mit eingeschlossen (Grad 4).

Anmerkung 13 - Ausmaß der rhabdoiden Komponente

Es gibt derzeit keine belastbaren Hinweise die zeigen, dass das Ausmaß von Zellen mit rhabdoider Morphologie prognostisch bedeutsam ist.

Anmerkung 14 – Vorhandensein von Nekrosen

Das Vorhandensein von Tumornekrosen wurde als prognostischer Parameter für hellzellige und chromophobe Nierenzellkarzinome beschrieben, unabhängig vom Tumorstadium. Papilläre Nierenzellkarzinome enthalten typischerweise Nekroseherde, deren prognostische Bedeutung unklar ist. Derzeit wird empfohlen, dass das Ausmass der makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Nekrosen dokumentiert wird. Bei Patienten, bei denen eine Embolisationsbehandlung vor der chirurgischen Entfernung vorgenommen worden war, ist eine Bestimmung des Nekrose-Ausmasses nicht sinnvoll.

Anmerkung 15 – Ausmass der Nekrosen

Das Vorhandensein von Tumornekrosen wurde als prognostischer Parameter für hellzellige und chromophobe Nierenzellkarzinome beschrieben ohne eindeutige prognostische Bedeutung für die papillären Nierenzellkarzinome. Es konnte gezeigt werden, dass Tumornekrosen von > 10% mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Für Karzinome des TNM-Stadiums I und II wurde ein Nekroseausmass von 20% als Cut-point angegeben. Zusammenfassend ist derzeit festzustellen, dass die prognostische Bedeutung des Nekroseausmasses unklar ist. Dennoch soll Ausmass der makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Nekrosen dokumentiert werden.

Anmerkung 16 – Ausmass der Invasion

Der Nachweis eines Karzinoms mit direkter Invasion der renalen Sinus oder von großen Gefäßen ist prognostisch wichtig und wird für Stagingzwecke benötigt. Deswegen sind sorgfältige makroskopische Untersuchungen notwendig, um eine Invasion großer Gefäße, z. B. der Nierenvene oder jenseits der Nierenvene (wenn vorhanden) darzustellen.

Der Nierensinus ist ein wichtiger Weg der Ausbreitung der Nierenzellkarzinome und wird oft nicht genug gewürdigt und untersucht. Das Fettgewebe, das die Nierensinus umgibt, sollte sorgfältig untersucht und großzügig eingebettet werden, um eine Beteiligung der Nierensinus nachzuweisen. Es gibt zunehmende Hinweise, dass eine Beteiligung der Nierensinus prognostisch wichtiger ist als eine Invasion des perinephrischen Fettgewebes.

Wenn ein Nierenzellkarzinom die Nebenniere infiltriert, ist es wichtig festzustellen, ob diese Infiltration durch eine direkte Ausbreitung zustande gekommen ist oder durch eine diskontinuierliche Ausbreitung, die einer Metastase entspricht (pM1).

Mikroskopisches Ausmaß

Die extrarenale Ausbreitung ist ein Merkmal von der pT3 - und der pT4-Kategorien der TNM-Klassifikation. Eine Ausbreitung jenseits der Gerota-Faszie ist ein Merkmal der pT4-Kategorie. Der Nierensinus ist das Kompartement, das zwischen dem Nierenparenchym und dem Nierenbecken bzw. Kelchsystem liegt. Dieses Kompartement enthält unterschiedliche Anteile von Fett und ist reich an Lymphozyten. Als Konsequenz muss die Infiltration des renalen Sinussystems als Haupttroute für die Ausbreitung eines Nierentumors jenseits der Niere angesehen werden. Eine Invasion des Nierensinus ist dann vorhanden, wenn der Tumor in Kontakt mit dem Nierensinusfettgewebe ist, loses Bindegewebe klar jenseits des Nierenparenchyms des Nierensinus und in Endothel ausgekleideten Hohlräumen (mit oder ohne glatte Gefäßmuskulatur) innerhalb des Nierensinus. Dieses sieht man am deutlichsten beim klarzelligen Nierenzellkarzinom und scheint mit der Tumorgroße assoziiert zu sein. Insbesondere wurde festgestellt, dass klarzellige Nierenzellkarzinome mehr als ≥ 7 cm im Durchmesser messen, dass diese eine Nierensinusinvasion von über 90% der Fälle erkennen lassen. Eine Beteiligung des Nierensinus durch einen Tumor ist ein Merkmal der pT3a-Kategorie. Es ist wahrscheinlich, dass einer Invasion des Nierensinus eine Beteiligung der Nierensinusvenen vorangeht. Es ist ebenfalls gezeigt worden, dass eine Invasion von Lymphgefäßen innerhalb des Nierensinus prognostisch bedeutsam ist.

Falls eine Nierensinusinvasion bei der makroskopischen Beurteilung eines Präparates nicht nachweisbar ist, muss nur ein Gewebeblock entnommen werden. Falls makroskopisch eine

Nierensinusinvasion besteht, dann sollten wenigstens drei Blöcke aus diesem Bereich entnommen werden.

Die makroskopische Infiltration eher als die mikroskopische Infiltration der Nierenvene ist ein Charakteristikum von pT3a. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine mikrovaskuläre Invasion mit der Prognose korreliert, unabhängig von der T-Kategorie, vom Grad und von der Invasion des perirenen Fettgewebes.

Nebenniere: Es ist festgestellt worden, dass eine direkte Ausbreitung des Tumors in die ipsilaterale Nebenniere eine ähnliche Prognose hat, wie ein pT4-Tumor. In früheren Auflagen der TNM-Klassifikation war dies in die Kategorie pT3a inkludiert, jedoch angesichts jüngerer Befunde wurde dieses als pT4-Kategorie klassifiziert. Im Gegensatz dazu wird ein einzelner Knoten in der Nebenniere als M1-Kategorie klassifiziert.

Andere Organe: Das Vorhandensein von Metastasen ist ein Merkmal der Kategorie pM1.

Anmerkung 17 - Lymphovaskuläre Invasion

Die lymphovaskuläre Invasion schließt intratumorale, peritumorale und perirenale Gefäßinvasionen ein. Im Nierensinus kann es schwierig sein, eine mikroskopische lymphovaskuläre Invasion von einer Invasion einer dünnwandigen Vene ohne glatte Muskulatur zu unterscheiden. Aus praktischer Sicht sollte die Anwesenheit jeglichen Invasionsmusters als eine Beteiligung des Nierensinus klassifiziert werden (pT3a).

Für eine mikrovaskuläre Invasion wurde eine Korrelation mit der Entwicklung von Metastasen und mit dem Überleben nachgewiesen, unabhängig von der Tumorgöße, der Primärkategorie und dem Grad. Sowohl in klarzelligen als auch in papillären Nierenzellkarzinomen erfolgt die Tumorausbreitung vorwiegend hämatogen über die Sinusvenen, die Nierenvenen und die Vena cava in die Lunge. Eine Infiltration des perirenen Fettes kann auch in einer retroperitonealen Ausbreitung münden. Eine Ausbreitung in Lymphgefäßen und Lymphknoten des Nierenhilus kann ebenfalls vorkommen und ist häufiger beim papillären Nierenzellkarzinom als beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Anmerkung 18 - Lymphknotenstatus

In früheren Auflagen der UICC / AJCC TNM-Klassifikation wurde die Anzahl der metastatisch befallenen regionären Lymphknoten dafür verwendet zwischen den pN-Kategorien zu unterscheiden. In der neuen Auflage wurde diese Unterscheidung zwischen Fehlen und Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen beschränkt. Es wurde aber gezeigt, dass die Überlebenschancen mit einer Zunahme der Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten (mehr als vier) abzunehmen scheint.

Anmerkung 19 - Status des Resektionsrandes

Eine Untersuchung der chirurgischen Resektionsränder ist wichtig, um zu bestimmen, ob Residualtumor am Präparat nachweisbar ist. In Präparaten von partiellen Nephrektomien sollte der Absetzungsrand (Absetzungsfläche) des Nierenparenchyms markiert und histologisch untersucht werden. Die meisten partiellen Nephrektomiepräparate enthalten einen Anteil perinephrischen Fettes, welches dem Tumor aufliegt. Der Absetzungsrand des perirenen Fettes sollte ebenso untersucht werden.

In Situationen, in denen kein perirenales Fett eingeschickt wird, sollte der renale Kapselresektionsrand markiert werden und histologisch untersucht werden. In radikalen Nephrektomiepräparaten soll der Ureterabsetzungsrand, der makroskopische Gefäßabsetzungsrand (renale Vene und renale Arterie) und der Weichgewebsabsetzungsrand (Gerota-Faszie, renaler Sinus) untersucht und das Ergebnis der Untersuchung im Pathologiebericht dokumentiert werden.

Anmerkung 20 - Begleitpathologie in nichtneoplastischem Nierengewebe

Im nichtneoplastischen Nierengewebe von Nephrektomie- und Teilnephrektomiepräparaten können morphologische Hinweise auf Nierenerkrankungen vorhanden sein. Eine Arterionephrosklerose (oder hypertensive Nephropathie) und eine diabetische Nephropathie werden in rund 30% bzw. 20% der Fälle gesehen. Andere wichtige Nierenerkrankungen schließen die thrombotische Mikroangiopathie ein, die fokale segmentale Glomerulosklerose und die IgA-Nephropathie. Die Feststellung von mehr als 20% einer globalen Glomerulosklerose oder einer fortgeschrittenen diffusen diabetischen Glomerulosklerose können ein Nachlassen der Nierenfunktion bis zu sechs Monaten nach einer radikalen Nephrektomie erklären.

Die Evaluation und Kontrolle auf nichtneoplastische Nierenerkrankungen des untersuchten Nierenparenchyms sollte in jedem Fall vorgenommen werden. PAS- und Versilberungsfärbungen sollten angewendet werden, wenn notwendig. Eine Konsultation mit einem Nephrologen sollte in Anspruch genommen werden, wo notwendig.

Anmerkung 21 - Zusatzuntersuchungen

Zusatzuntersuchungen werden in zunehmendem Maße verwendet, um renale Neoplasmen zu subtypisieren. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann verwendet werden, um die Diagnose eines Translokationskarzinoms zu bestätigen (MiT-Familieltumor). Es wurde gezeigt, dass diese Technik hilfreich ist, um Onkozytome von chromophopen Nierenzellkarzinomen zu unterscheiden. Zytogenetische Untersuchungen können in einigen Fällen verwendet werden. Es ist jedoch klar, dass solche Zusatzuntersuchungen nicht Teil der Routineuntersuchungen eines Nierenzellkarzinoms sind. Es wird heute deutlich, dass immunhistochemische Untersuchungen von Tumoren diagnostisch hilfreich sein können. Es gibt derzeit keine Zusatzuntersuchungen, die klar dokumentiert eine prognostische Bedeutung für Patienten mit Nierenzellkarzinomen haben.

1. Allgemeine Erläuterungen zur Materialbehandlung und makroskopischen Beschreibung

Operativ entferntes Gewebe soll unversehrt (keine Einschnitte, keine Gewebeentnahmen) an das Institut für Pathologie übersendet werden. Eine Gewebeentnahme, z. B. für molekularpathologische Untersuchungen, muss durch den Pathologen erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R- und TNM-Klassifikationen) nicht beeinträchtigt werden dürfen.

Der Zuschnitt der Präparate erfolgt gemäss allgemein gültiger Empfehlungen^{6, 7}. Lymphangiosis carcinomatosa im perirenal Fettgewebe kann zu einer retroperitonealen Metastasierung führen. Lymphgefässinvasion ist assoziiert mit Lymphknotenbefall im Nierenhilus, der jedoch häufiger in papillären Nierenzellkarzinomen als in klarzelligen Nierenzellkarzinomen auftritt⁸⁻¹⁰. Daher sollten bei Verdacht auf Invasion des Nierenhilus oder Hilus-nahen Tumoren mind. 3 Blöcke aus diesem Bereich untersucht werden⁷. Bei eindeutiger Invasion des perihilären Fettgewebes reicht 1 Block. Die Angabe zur Beziehung eines Nierentumors zur Nierenrinde oder zum Nierenmark kann diagnostisch wichtig sein. Vor allem bei kleinen Tumoren kann eine Lokalisation in Nähe des Nierenmarks die Diagnose eines Sammelrohrkarzinoms oder Urothelkarzinoms unterstützen.

Höfler [1995] hat in einer Stellungnahme zur Einrichtung von Tumor/Gewebebanken festgestellt: „Die Entnahme von Normal- und Tumorgewebe aus frischen Operationspräparaten soll nur durch makroskopisch geschulte Pathologen erfolgen, die auch Erfahrungen mit der Erstellung von pathohistologischen Befunden haben, optimalerweise von dem das Präparat befundenden Pathologen selbst“. Die Asservierung von Tumorgewebe zu nicht diagnostischen Zwecken setzt in jedem Fall eine präoperative Aufklärung des Patienten voraus [Höfler 2004, Stellungnahme des nationalen Ethikrates, 17. März 2004].

Die Bedeutung der R1-Befunde bei Nierentumorentfernungen ist in der S3-Leitlinie kommentiert: Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv. Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung sollte daher eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen. Eine

signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist allerdings nicht nachgewiesen. Auf eine Schnellschnittuntersuchung kann somit bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden.

1. Allgemeine Erläuterungen zur Information des Pathologen

Folgende Informationen sind vom Kliniker an den Pathologen zu übermitteln:

Patientendaten (Name, Identifikationsnummer), Geburtsdatum, Geschlecht, Verantwortlicher Arzt (Name, Telefonnummer), Tag der Entnahme, Indikation, Lokalisationsangabe (Ober-, Mittel-, Untere Pol der Niere), klinische Angaben, wie Anamnese, Verdachtsdiagnose, cTNM-Kategorie und etwaige präoperative Behandlungen (z.B. Tumorembolisation, Radiofrequenzablation, Tyrosinkinase-inhibitortherapie, andere Immuntherapien; ggf. zusätzliche Vorbefunde), siehe Abbildung 1.

Die Seitenangabe ist für die Identifikation und für die Patientensicherheit wichtig. Stanzbiopsien von zwei verschiedenen Tumoren sind selten. Diese können jedoch bei von Hippel-Lindau-Syndrom Patienten oder Patienten mit hereditären Erkrankungen vorkommen. Teilweise werden einzelne Tumoren bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit überwacht, so dass sie separat biopsiert werden³.

2. Allgemeine Erläuterungen zur mikroskopischen Befundung und histologischen Typenbestimmung

Über 90% der Nierentumore sind epitheliale Neubildungen des Nierenparenchyms. Daneben finden sich Urothel- und Plattenepithelkarzinome sowie sehr selten Sarkome¹¹. Papilläre Nierentumoren mit einem histologischen Differenzierungsgrad 1-2 sowie einer fehlenden Kapsel werden gemäss aktueller WHO-Klassifikation bis zu einer Tumorgrosse von 1,5 cm als Adenome eingestuft¹². In Stanzbiopsien ist eine sichere Diagnose eines papillären Adenoms nicht möglich, da das Vorliegen einer Tumorkapsel bzw. eines höheren Grades nicht eindeutig zu bestimmen ist. Alle papillären Tumoren mit einem WHO/ISUP-Grad >2 entsprechen einem Karzinom. Für die Typisierung der Nierentumoren soll die aktuelle 2016 WHO-Klassifikation verwendet werden^{1, 13}. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die 2016 WHO-Klassifikation.

Tabelle 1: 2016 WHO-Klassifikation der Nierentumoren**Epitheliale Nierenzelltumoren**

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Multilokuläre zystische Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial

Papilläres Nierenzellkarzinom

- Typ 1
- Typ 2
- Onkozytisch
- NOS

Hereditäres Leiomyomatosis- und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Chromophobes Nierenzellkarzinom

- Gemischtes onkozytär-chromophobes Nierenzellkarzinom

Sammelrohrkarzinom

Medulläres Karzinom der Niere

MiT-Familie der Translokationskarzinome

- Xp11-Translokations-Nierenzellkarzinom
- t(6;11) Nierenzellkarzinom
- Andere (spezifizieren)

Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom

Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom

Erworbene Zystennieren-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom

Nierenkarzinom, nicht klassifiziert

Papilläres Adenom

Onkozytom

Metanephrische Tumoren

Metanephrisches Adenom

Metanephrisches Adenofibrom

Metanephrischer Stromatumor

Nephroblastische und zystische Tumoren im Kindesalter

Nephrogene Reste

Nephroblastom

Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom

Pädiatrisches zystisches Nephrom

Mesenchymale Tumoren (hauptsächlich im Kindesalter)

Klarzellsarkom

Rhabdoidtumor

Kongenitales mesoblastisches Nephrom

Ossifizierender Nierentumor des Kindesalters

Mesenchymale Tumoren (hauptsächlich bei Erwachsenen)

Leiomyosarkom

Angiosarkom

Rhabdomyosarkom

Osteosarkom

Synoviales Sarkom

Ewing Sarkom

Angiomyolipom

Epitheloides Angiomyolipom

Leiomyom

Hämangiom

Lymphangiom

Hämangioblastom

Juxtaglomerulärer Tumor

Renomedullärer interstitieller Tumor

Solitärer fibröser Tumor

Gemischte Epithel- und Stromatumor-Familie

Adultes zystisches Nephrom

Gemischter Epithel- und Stromatumor

Neuroendokrine Tumoren

Gut differenzierter neuroendokriner Tumor

Grosszelliges neuroendokrines Karzinom

Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom

Paragangliom

Verschiedene Tumoren

Hämatopoetische Tumoren der Niere

Keimzelltumoren

Metastasen

Tabelle 2: Potenziell neue Nierentumortypen einer künftigen WHO-Klassifikation und provisorische Nierentumorentitäten

Schilddrüsen-ähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom
 ALK-Rearrangierungs-assoziiertes Nierenzellkarzinom
 Onkozytäres Nierenkarzinom nach Neuroblastom
 Nierenzellkarzinom mit angioleiomyomatösem Stroma

Der Tumortyp ist wichtig für die Vorhersage des klinischen Verhaltens und der Prognose. Die kürzlich beschriebenen neuen Nierentumortypen unterscheiden sich teilweise in der Prognose von den häufigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen¹⁴. In der Zukunft ist zu erwarten, dass für verschiedene Nierentumortypen unterschiedlich adjuvante Therapien eingesetzt werden¹⁵. Einige Tumoren, wie das follikuläre Schilddrüsen-ähnliche Nierenkarzinom, das Nierenzellkarzinom mit angioleiomyomatösem Stroma sind in die Kategorie „andere“ zu nehmen, da sie noch keine eigene Entität darstellen (Tabelle 2). Die Gruppe der nicht-klassifizierten Nierenzellkarzinome existiert weiterhin und umfasst maligne Nierentumoren, die nicht eindeutig in eine der Tumortypen einzuordnen sind als auch Nierenzellkarzinome mit unterschiedlicher Differenzierung innerhalb eines Tumors. Papilläre Nierenzellkarzinome werden weiterhin in Typ 1 bzw. Typ 2 klassifiziert. Jüngere Studien haben diese Unterscheidung auch auf molekularer Ebene bestätigt, wobei es morphologisch einen gewissen Prozentsatz an Tumoren gibt, die sich nicht sicher zuordnen lassen¹⁶. Typ 1 und Typ 2 papilläre Nierenzellkarzinome zeigen ein unterschiedliches Immunprofil, wobei Typ 1-Karzinome häufiger Zytokeratin7 als Typ 2-Karzinome exprimieren¹⁷.

Gemäss aktueller WHO-Klassifikation wird bei den neuroendokrinen Tumoren der hochdifferenzierte neuroendokrine Tumor von dem wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinom abgegrenzt. Der Begriff Karzinoid der Niere gilt als obsolet¹⁸.

Es ist teilweise schwierig, Tumoren mit eosinophilem bzw. onkozytärem Zytoplasma an der Nierenbiopsie zu klassifizieren. Insbesondere die Differenzialdiagnose zwischen Onkozytom, chromophobem Nierenzellkarzinom und onkozytärem papillären Nierenzellkarzinom ist schwierig und in Biopsien teilweise nicht möglich. In dieser klinischen Situation sollte man den Begriff „onkozytäre Neoplasie“ benutzen mit einem Kommentar, dass es an der Stanzbiopsie nicht möglich ist, sicher zwischen einem gutartigen oder bösartigen Tumor zu unterscheiden¹⁹. Dies betrifft auch die Schnellschnittsituation.

Für die exakte Typisierung von Neoplasien der Niere können Zusatzuntersuchungen erforderlich werden. Dies betrifft insbesondere das Translokationskarzinom (FISH) sowie die Unterscheidung zwischen Onkozytom und chromophobem Nierenzellkarzinom durch

immunhistochemische Untersuchungen. Manche Autoren empfehlen den Einsatz der Zytogenetik, wobei dies jedoch nicht als allgemeiner Bestandteil der Nierentumordiagnostik anzusehen ist. Es gibt derzeit keine molekularen oder andere Testungen, die prädiktiven oder prognostischen Wert haben, so dass sie für den routinemässigen Einsatz empfohlen werden könnten²⁰.

Pathologien in nicht-tumorösen Nierengewebe: In einem bestimmten Prozentsatz werden Nierenerkrankungen in Nephrektomiepräparaten nachgewiesen. Nephrosklerose, diabetische Nephropathien und andere können in bis zu 30% der Fälle nachgewiesen werden. Andere Nierenerkrankungen betreffen die thrombotischen Mikroangiopathie, die fokale segmentale Glomerulosklerose und die IgA-Nephropathie. In mehr als 20% der Fälle sind eine Glomerulosklerose oder fortgeschrittene diffuse diabetische Glomerulosklerose verantwortlich für die Abnahme der Nierenfunktion nach radikaler Nephrektomie. Daher sollten bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung Zusatzfärbungen des normalen Nierengewebes durchgeführt werden (PAS/Versilberung). Die Konsultation von ausgebildeten Nephropathologen ist empfohlen. Es ist zu erwähnen, dass bei infiltrativen Neoplasien das peritumorale Gewebe einen hohen Grad der Entzündung oder Vernarbung aufweisen kann, die einem Bild der interstitiellen Nephritis, der Glomerulosklerose und der tubulären Atrophie entsprechen können.

3. Allgemeine Erläuterung zur Graduierung

In der 2016 WHO-Klassifikation wird das WHO/ISUP-Graduierungssystem empfohlen^{1, 5, 21}. Dieses Graduierungssystem ist für klarzellige und für papilläre Nierenzellkarzinome validiert worden^{14, 22}, kann jedoch auch für andere Nierentumortypen benutzt werden. Es wird empfohlen, chromophobe Nierenzellkarzinome nicht zu graduieren^{23, 24}.

Das WHO/ISUP-Graduierungssystem hat folgende Definitionen bei Benutzung eines 10x-Objektives:

- Grad 1: fehlende oder unauffällige basophile Nukleolen bei 400-facher Vergrösserung
- Grad 2: prominente und eosinophile Nukleolen bei 400-facher Vergrösserung; sichtbar, aber nicht prominent bei 100-facher Vergrösserung
- Grad 3: prominente und eosinophile Nukleolen bei 100-facher Vergrösserung
- Grad 4: extreme nukleäre Pleomorphie und/oder mehrkernige Riesenzellen und/ oder rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierung.

Der Differenzierungsgrad sollte basieren auf einem einzelnen High-Power-Feld mit dem grössten Grad der nukleären Pleomorphie. Einzelne Zellen können vernachlässigt werden. Wenn zahlreiche Zellen in einer stärkeren Vergrösserung Charakteristika eines hohen Kerngrads zeigen, sollte der Tumor entsprechend graduiert werden.

Eine *sarkomatoide Differenzierung* kann man in etwa 5% der Nierenkarzinome beobachten und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert²⁵. Sie kann in jedem Nierentumortyp auftreten und ist als WHO/ISUP-Grad 4 anzusehen.

Wie eine sarkomatoide Differenzierung ist auch die *rhabdoide Morphologie* Bestandteil eines Grad 4. Rhabdoide Zellen haben ein tiefrotes eosinophiles Zytoplasma und exzentrische Nukleolen, teilweise mit einem prominenten Nukleolus. Diese Veränderung ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. In den meisten Fällen mit rhabdoider Differenzierung findet man auch eine sarkomatoide Differenzierung.

Die *Tumornekrosen* fliessen nicht in die Graduierung ein, sollten aber im Bericht separat erwähnt werden. Das Vorliegen von Tumornekrosen ist für klarzellige Karzinome und chromophobe Karzinome ein unabhängiger Prognosemarker. Auch papilläre Karzinome zeigen häufig nekrotische Areale, jedoch ist deren Wert kontrovers diskutiert²⁶. Es wird derzeit empfohlen, sowohl das makroskopische Vorliegen von Nekrosen als auch den histologischen Nachweis von Tumornekrosen zu berichten.

Bestrahlungen und Chemotherapien können zu histologischen und zytologischen Veränderungen wie Nekrosen und Sklerosen führen. Ein Regressionsgrading wie bei anderen Tumoren wird jedoch nicht durchgeführt. Im Falle einer neoadjuvanten Therapie soll die ypTNM-Klassifikation angewandt werden.

Kontrovers wird die Graduierung von Nierenneoplasien in Nadelbiopsien diskutiert, da das Gewebe in der Biopsie oft nicht repräsentativ ist. Dies betrifft vor allem grosse Nierentumoren, die teilweise eine erhebliche morphologische Heterogenität aufweisen können. Teilweise wird in der urologischen Literatur daher empfohlen, dass Tumoren in Nadelbiopsien nicht graduiert werden sollten. Sollte man trotzdem einen Tumor graduierten, empfiehlt sich ein Kommentar, dass der Grad in der Stanzbiopsie unterschätzt werden kann.

4. Allgemeine Erläuterungen zur anatomischen Ausbreitung vor Therapie/pTNM-Klassifikation

Für Karzinome des Nierenparenchyms wird die anatomische Ausbreitung vor Therapie durch die TNM/pTNM-Klassifikation (UICC 2017) beschrieben^{2, 27}.

Etwa 30% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen und 30% der Patienten mit zunächst lokalisiertem Tumorwachstum entwickeln im weiteren Verlauf Metastasen. Die Prognose wird am besten durch das Tumorstadium, den histologischen Typ und den histologischen Differenzierungsgrad vorhergesagt. Gemäss aktuellem Wissensstand gibt es keine weiteren gesicherten pathomorphologischen oder molekularen Prognose- oder prädiktiven Parameter²⁰.

Prognosefaktoren



Prognosefaktor	Tumor-bezogen	Wirt-bezogen	Umwelt-bezogen
Essentiell*	Stadium	Möglichkeit der chirurgischen Entfernung	
Zusätzlich	Histologischer Subtyp WHO/ISUP-Grad (nur für hellzellige Nierenzellkarzinome) Nekrosemuster Sarkomatoide Histologie Symptomen-Score	Allgemeinzustand Hereditäre Erkrankung	Lymphknotenentfernung Adrenalektomie Metastasenentfernung Immuntherapie „Targeted“ Therapy
Neu und vielversprechend	Genetische Veränderungen Molekulare Marker		

Tabelle 3: TNM/pTNM: TNM-Klassifikationen der Nierentumoren**T- Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 Tumor 7 cm oder weniger in grösster Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
 T1a Tumor 4 cm oder weniger in grösster Ausdehnung
 T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in grösster Ausdehnung
- T2 Tumor mehr als 7 cm in grösster Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
 T2a Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in grösster Ausdehnung
 T2b Tumor mehr als 10 cm in grösster Ausdehnung
- T3 Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltrierte direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über Gerota-Faszie hinaus
 T3a Tumor mit Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste, oder Tumor mit Invasion des Nierenbeckenkelchsystems oder Tumor infiltrierte das perirenale und/oder Fettgewebe der Sinus (peripelvines Fettgewebes), aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
 T3b Tumor mit Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
 T3c Tumor mit Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
- T4 Tumor infiltrierte über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionäre Lymphknotenmetastase(n)

M – Fernmetastasen

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Stadien (Niere)

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tumorinfiltration von kleinen Gefässen (Lymphgefäßinvasion, Invasion kleinerer Venen) im Nierenhilus (pT3a) korreliert mit dem Auftreten von Metastasen und dem Überleben, unabhängig von Tumorgröße, Tumortyp und Differenzierungsgrad²⁸. In Nierenkarzinomen erfolgt die Metastasierung häufig hämatogen über Hilus-Gefässe, die Nierenvene und die Vena cava inferior in die Lunge.

Literatur

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edn, IARC: Lyon, 2016.
2. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edn, Wiley-Blackwell, Oxford, 2017 [Deutsche Übersetzung: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage, WILEY-VCH, 2017]
3. S3-Leitlinie. [http:// www.awmf.org](http://www.awmf.org) 2016.
4. ICCR. <http://www.iccr-cancer.org/datasets> 2016.
5. Moch H. [The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma]. *Der Pathologe* 2016; 37: 355-360.
6. Algaba F, Delahunt B, Berney DM, et al. Handling and reporting of nephrectomy specimens for adult renal tumours: a survey by the European Network of Uro-pathology. *J Clin Pathol* 2012; 65: 106-113.
7. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. and the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1505-1517.
8. Bonsib SM. Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 746-753.
9. Bonsib SM. Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007; 20: 44-53.
10. Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1594-1600.
11. Störkel S, Wild PJ, Moch H. Nierentumoren im Erwachsenenalter. In: Amann K, Kain R, Klöppel G (eds). Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett, 3rd edn, Springer: Berlin Heidelberg, 2015, pp 444-85.
12. Eble JN, Moch H, Amin MB, et al. Papillary adenoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edn, IARC: Lyon, 2016, pp 42-3.
13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Europ Urol* 2016; 70: 93-105.
14. Lohse CM, Gupta S, Cheville JC. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32: 172-183.

15. Moch H, Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Mischo A. Oncotargets in different renal cancer subtypes. *Curr Drug Targets* 2015; 16: 125-135.
16. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374:135-145.
17. Delahunt B, Eble J. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-544.
18. Moch H. [Neuroendocrine tumors of the kidneys]. *Der Pathologe* 2015; 36: 278-282.
19. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469-1489.
20. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1518-1531.
21. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al.. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1490-1504.
22. Lohse CM, Blute ML, Zincke H, et al. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 877-886.
23. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 957-960.
24. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1134-1139.
25. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000; 89: 604-614.
26. Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2012; 187: 54-59.
27. Moch H, Artibani W, Delahunt B, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 56: 636-643.
28. Thompson RH, Blute ML, Krambeck AE, et al. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1089-1093.

Verfasser:

Prof. Dr. med. H. Moch, Zürich

Unter Mitwirkung von

Prof. Dr. med. A. Hartmann, Erlangen

Prof. Dr. med. G. Kristiansen, Bonn

Prof. Dr. med. Ch. Wittekind, Leipzig

Adresse des Autors

Prof. Dr. med. H. Moch

Institut für Pathologie und Molekularpathologie

Universitäts-Spital Zürich

Schmelzbergstrasse 12

CH-8091 Zürich

Schweiz

Ch. Wittekind 14. Juni 2018