



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Arvelig disposition til nyrecancer

Anbefalinger til udredning og kontrol

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Dansk Urologisk Selskab (DUS)
Dansk Radiologisk Selskab (DRS)

Godkendt 15.02.24

Version 1.0

Arbejdsgruppens medlemmer udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Anna Byrjalsen, reservelæge, ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (tovholder)

Anne Marie Jelsing, afdelingslæge, ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (tovholder)

Inger Norlyk Sheyanth, reservelæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Maja Patricia Smerdel, afdelingslæge, ph.d., Klinisk Genetik, Vejle Sygehus – Sygehus Lillebælt

Malene Lundsgaard, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Marianne Geilswijk, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Arbejdsgruppens medlemmer udpeget fra andre selskaber:

Dansk Urologisk Selskab (DUS)

Mia Gebauer Madsen, overlæge, ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Mette Lind Holm, overlæge, Afdeling for Urinvejskirurgi, Rigshospitalet

Dansk Radiologisk Selskab (DRS)

Claus Verner Jensen, overlæge, Afdeling for Røntgen og Scanning, Rigshospitalet

Ole Graumann, professor og ledende overlæge, Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Indhold

Arbejdsgruppens medlemmer udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik	1
Opsummering af anbefalinger	3
Indledning og afgrænsning	4
Kommissorium	4
Baggrund	4
Ikke-genetiske risikofaktorer	5
Risikoreducerende faktorer	5
Histologi	5
Genetik	5
Risiko for slægtninge	6
Effekt af kontrol (surveillance)	6
Omfang af kontrolgruppe	7
Anbefalinger	7
Henvisningskriterier	7
Genetisk udredning	7
Risikovurdering	8
Surveillance	8
Referencer	16

Opsummering af anbefalinger

1. Henvisning til genetisk udredning	
1.1	<p>Patienter med nyrecancer, som opfylder min. ét af følgende kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 46 år på diagnosetidspunktet • Bilateral/multifokal tumor • Min. én første- eller andengradsslægtning med nyrecancer • Ekstrarenale manifestationer og/eller histologi som kan give mistanke om underliggende genetisk disposition
1.2	Famileanamnese med ≥ 2 slægtninge med nyrecancer, som indbyrdes er førstegrads-slægtninge, patienten skal være førstegrads-slægtning til min. én af de to afficerede
1.3	Slægtning med en patogen genvariant, som medfører høj risiko for nyrecancer
2. Genetisk udredning	
2.1	Ved mistanke om arvelig disposition til nyrecancer bør følgende gener undersøges: <i>BAP1, FH, FLCN, MET, PTEN, SDH/B/C/D, VHL</i>
2.2	Gener for tuberøs sklerose (<i>TSC1, TSC2</i>) bør analyseres ved klinisk mistanke om tilstanden
2.3	Mosaikscreening kan overvejes ved klinisk mistanke om specifikt syndrom fx von Hippel Lindau
2.4	Kun ved klinisk mistanke om konstitutionel translokation udføres kromosomundersøgelse
3. Anbefaling om kontrolundersøgelser ¹	
3.1	<p>Raske personer vurderes at være i væsentlig øget risiko for nyrecancer, hvis de er førstegrads-slægtninge til en person med nyrecancer og når min. ét af følgende kriterier er opfyldt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familier med to indbyrdes førstegrads-slægtninge med nyrecancer, hvoraf mindst én af disse er diagnosticeret før 46 år • Familier med tre tilfælde af nyrecancer (én skal være førstegrads-slægtning til de to andre uanset alder)
3.2	Ovenstående anbefales UL af nyrerne hvert 2. år fra 10 år før tidligste tilfælde i familien dog tidligst ved 30 år og indtil 70 år.
3.3	Afficerede personer i familierne beskrevet i pkt. 3.1 anbefales kontrol med UL-scanning hvert 2 år efter endt kontrol/behandling.

1. Vedr. personer, der vides at være disponerede fordi de bærer en højpenetrant genvariant eller på anden måde vides at have en veldefineret disposition til nyrecancer, henvises til den relevante guideline for denne tilstand

Indledning og afgrænsning

Nyrecancer diagnosticeres hos ca. 1000 personer i Danmark om året svarende til ca. 2% af alle cancertilfælde (<https://www.cancer.dk/nyrekraeft/statistik-nyrekraeft/>). Hos ca. 5–10% kan man påvise en monogen disposition. I andre familier med ophobning af nyrecancer og/eller tidlig debut må man mistænke en genetisk disposition, selvom det ikke er muligt at påvise en sådan [1, 2]. I disse tilfælde skal der tages stilling til risiko for nyrecancer og evt. kontrol for raske familiemedlemmer. Indtil nu har der dog ikke været nationale retningslinjer for dette.

Denne guideline omfatter retningslinjer for henvisning og udredning af familier hvor der mistænkes arvelig disposition til nyrecancer samt anbefalinger vedrørende kontrol (surveillance) i familier, hvor der er mistanke om arvelig disposition til nyrecancer. Denne guideline omfatter **ikke** anbefalinger om kontrol i de familier, hvor der påvises en monogen årsag – i sådanne tilfælde henvises i stedet til specifikke nationale og internationale guidelines for disse syndromer/diagnoser. Guidelinen omfatter heller **ikke** anbefalinger for udredning og opfølgning af patienter med Wilms tumor samt andre sjældne nyretumorer hos børn.

For detaljeret beskrivelse af patologi, kirurgi, billeddiagnostik og onkologisk behandling henvises til DaRenCas kliniske retningslinjer på: <https://ducg.dk/darenca-nyrecancer/kliniske-retningslinjer>

Kommissorium

I 2021 tog DSMG initiativ til udarbejdelse af et kommissorium til en arbejdsgruppe. Kommissoriet omfatter stillingtagen til:

- 1) kriterier for hvilke patienter/familier med nyrecancer, der skal anbefales genetisk udredning
- 2) hvilke gener der bør undersøges som led i genetisk udredning
- 3) hvilket kontroltilbud, der skal være i familier med ophobning af nyrecancer og/eller tidlig forekomst af nyrecancer uden påvist genetisk ætiologi

Man indstillede, at der udover kliniske genetikere fra landets respektive genetiske afdelinger, blev udpeget repræsentanter fra andre relevante lægelige selskaber, herunder urologi og radiologi.

Baggrund

Nyrecancer udgør som angivet ca. 2% af alle nye årlige cancertilfælde i Danmark sv.t. ca. 1000 personer (<https://www.cancer.dk/nyrekraeft/statistik-nyrekraeft/>). Gennemsnitsalderen ved diagnose er 69 år [3]. Mistanken om nyrecancer opstår ved symptomer fx hæmaturi, men en del cancertilfælde opdages tilfældigt i forbindelse med anden udredning. Nyrecancer ses som en solid eller delvis cystisk proces ved billeddiagnostiske undersøgelser (fx UL-scanning, MR-scanning eller CT-scanning). Ved lokaliseret sygdom anbefales kirurgisk behandling (total eller partiel nefrektomi), ablationsbehandling eller aktiv overvågning (små tumorer). Ved dissemineret sygdom anbefales onkologisk behandling. Kirurgi kan blive aktuel enten som en cytoreduktiv nefrektomi, palliation eller efter respons på onkologisk behandling. For yderligere detaljer henvises til DaRenCas kliniske retningslinjer på: <https://ducg.dk/darenca-nyrecancer/kliniske-retningslinjer>

Ikke-genetiske risikofaktorer

Der ses en dobbelt så stor forekomst af nyrecancer hos mænd i forhold til kvinder og livstidsrisikoen for udvikling af nyrecancer estimeres til at være ca. 1,4% hos mænd og 0,7% hos kvinder [3, 4]. Det er veldokumenteret at rygning, hypertension, høj alder og overvægt øger risikoen for at udvikle nyrecancer [5–8]. Rygning antages at spille en rolle i op mod 30% af nyrecancertilfældene i Danmark og der er beskrevet en RR på 1.22 for kvindelige rygere og en RR på 1.54 for mandlige rygere [9]. Andre faktorer som alkohol, erhvervs- og miljøeksposition, diabetes og kost er ikke vist at øge risikoen signifikant [10].

Risikoreducerende faktorer

Forskellige prospektive og observationelle studier har ligeledes forsøgt at påvise faktorer, som reducerer risikoen for at udvikle nyrecancer. Wolk et al. fandt bl.a. at langtidsindtag af fiskeolie reducerer risikoen for renalcellecarcinom hos kvinder (RR 0.56 95% CI 0.35–0.91) [11], mens Lee et al. fandt at indtag af ≥ 600 gram frugt og grønt dagligt reducerer risikoen for nyrecancer (RR 0.68, 95% CI 0.54–0.87) [12].

Histologi

Parenkymatøse nyretumorer udgøres langt overvejende af renalcellecarcinomer (RCC). RCC underinddeles efter morfologi, immunhistokemi og genetik. Den mest almindelige tumortype er clear cell RCC, der udgør 65-70%, efterfulgt af papillært RCC (type 1 og 2), der udgør ca. 15-18%, samt kromofob RCC, der udgør ca. 5-7%. Derudover er der andre sjældne histologiske subtyper [13].

Genetik

De fleste tilfælde af nyrecancer er sporadiske, men det anslås at ca. 5-10% skyldes monogen disposition [1, 2, 14]. Der er i dag beskrevet mere end 10 forskellige genetiske cancerprædispositionssyndromer, som medfører øget risiko for udvikling af nyrecancer. Ved monogen disposition er arvegangen oftest autosomal dominant med nedsat penetrans. Mosaicisme for en patogen variant er beskrevet hos patienter med von Hippel-Lindaus syndrom [15, 16] og hos patienter med Cowdens syndrom [17–19] samt en enkelt gang hos en patient med en sygdomsdisponerende variant i *SDHB* [20].

Derudover er der identificeret en række lavpenetrante risikovarianter og det forventes at polygen risiko scoring (PRS) i fremtiden vil kunne bidrage til identifikation af risikopersoner [21, 22].

Konstitutionelle translokationer, der involverer kromosom 3 er beskrevet i få familier med ophobning af nyrecancer, men i et større dansk studium har man ikke set tilfælde af nyrekræft hos patienter med cytogenetiske afvigelser involverende kromosom 3 [23, 24]. Sygdomsdisponerende varianter i *CDKN2B* er beskrevet i en enkelt publikation [25], hvor varianter blev fundet hos 5 af 85 undersøgte patienter. Der foreligger ikke segregationsanalyse, tumoranalyser eller funktionelle undersøgelser, som kan støtte en kausal sammenhæng. Blandt 43 danske patienter med nyrecancer identificeredes ingen patologiske varianter i *CDKN2B* [26].

Sygdomsdisponerende varianter i *CDC73* giver anledning til *hyperparathyroidisme-jaw tumor syndrome*, som medfører en øget risiko for udvikling af tumorer (adenomer eller carcinomer) i gl. parathyroidea og fibromer i kæben. I tillæg hertil ses forandringer i nyrene (som oftest cyster eller hamartomer), uterine fibromer, Wilms tumor i barnealderen og i yderst sjældne tilfælde er RCC beskrevet i voksenalderen [27, 28].

Nyrecancer hos arveligt disponerede udvikles oftest i en tidligere alder end ved de sporadisk forekommende tilfælde og er oftere multiple og bilaterale. Definitionen af tidlig debut og anbefaling af henvisning til genetisk udredning varierer mellem publikationer og guidelines, men ligger typisk på 45-50 år, i de følgende har vi valgt at definere tidlig debut som før 46 år [14, 29].

Der er ikke konsensus om retningslinjer for hvornår en patient skal henvises til genetisk udredning, selvom flere er kommet med forslag til dette herunder bl.a. ACMG [3, 14].

Risiko for slægtninge

Flere studier har forsøgt at belyse risikoen for slægtninge til personer med nyrecancer. Studierne er epidemiologiske og tager kun i mindre grad højde for, at en del af patienterne kan bære en sygdomsdisponerende variant forbundet til de i tabel 1 angivne syndromer. Svenske studier viser at risikoen for at udvikle nyrecancer er det dobbelte hos personer, som er børn af eller søskende til et individ med nyrecancer, mens personer med to eller flere familiemedlemmer med nyrecancer har 5 x øget risiko for at udvikle nyrecancer [30].

Effekt af kontrol (surveillance)

Der findes ikke prospektive long-term follow-up studier af effekten af kontrol af raske slægtninge til patienter med RCC. Der er således heller ikke evidens hverken for eller imod, at surveillance nedsætter morbiditet eller mortalitet.

Man ved dog at RCC kun kan kureres kirurgisk og at tidlig detektion øger overlevelsen [31]. Forskellige screeningsmodaliteter er blevet anvendt til detektion af nyretumorer, herunder urinstix, undersøgelse af biomarkører i urinen, ultralydsscanning, MR- og CT-scanning.

Ved urinstix påvises hæmaturi hos 35% af patienter med RCC [32]. På trods af den lette adgang til, og lav pris for, urinstix vurderes metoden uegnet som surveillancemodalitet. Det gælder ligeledes brug af urinbiomarkører (Aquaporin 1 og Perilipin 2), hvis sensitivitet er 85–92% og som ikke påviser alle subtyper af RCC [33–35].

MR-scanning er en god billeddiagnostisk modalitet, som dog er dyr og kapaciteten begrænset [36]. CT-scanning beskrives som 'gold standard' og har den fordel at kunne påvise ganske små nyretumorer, men dog med den ulempe at være omkostningstung, at patienten udsættes for gentagen bestråling og at man risikerer at påvise klinisk ubetydelige forandringer i nyrerne, der medfører overbehandling. Således er CT-scanning heller ikke en velegnet surveillancemodalitet til raske [31].

Ultralydsscanning drager fordel af at være både let tilgængelig, billig, uden strålerisiko og forholdsvis god til at påvise forandringer i nyrerne (som herefter kan undersøges nærmere ved CT- eller MR-scanning) [31]. Ulempen ved ultralydsscanning er, at den hverken er helt så sensitiv eller specifik som CT-scanning. Ultralydsscanning identificerer 85–100% af tumorer > 3 cm i diameter, men kun 67–82% af tumorer < 3 cm i diameter [31, 37]. På den baggrund må ultralydsscanning vurderes at være en egnet surveillancemodalitet til raske personer med en øget risiko for at udvikle nyrecancer på baggrund af familieanamnesen.

Omfang af kontrolgruppe

Da denne patientgruppe ikke tidligere systematisk er henvist til surveillance, er omfanget ikke fuldstændigt kendt. En intern opgørelse på Rigshospitalet, viser dog, at man på urologisk afdeling årligt undersøger ca. 25 personer uden en kendt sygdomsdisponerende variant, der ikke har haft nyrecancer, men som vurderes at være i øget risiko pga. familieanamnesen. Disse patienter er primært henvist fra Afdeling for Genetik og kommer fra Region Hovedstaden.

Anbefalinger

Henvisningskriterier

1. Patienter **med nyrecancer**, som opfylder min. ét af følgende kriterier
 - < 46 år på diagnosetidspunktet
 - Bilateral/multifokal tumor
 - Minimum én første- eller andengradsslægtning med nyrecancer
 - Ekstrarenale manifestationer samt histologi som giver mistanke om underliggende genetisk disposition (**Tabel 1 og 2**)
2. Familieanamnese med ≥ 2 slægtninge med nyrecancer, som indbyrdes er førstegradsslægtninge, patienten skal være førstegradslægtning til en af de to afficerede
3. Familiemedlem med en patogen genvariant, som medfører øget risiko for nyrecancer (**Tabel 1**)

Henvisningskriterierne er udarbejdet på baggrund af en gennemgang af litteraturen på området. Til grund for ovenstående anbefalinger ligger primært en canadisk guideline [14], NCCN guidelines [29] samt en publikation af Maher et al. [4].

Genetisk udredning

Patientens egen anamnese samt familieanamnese med fokus på ekstrarenale manifestationer (**Tabel 2**) optages. Diagnoserne forsøges verificeret og der tegnes et stamtræ indhentning af oplysninger om slægtninge i det omfang, det findes relevant for problemstillingen. Patienten selv eller relevante slægtninge tilbydes molekylærgenetisk test, der som minimum omfatter de gener, som er nævnt i **Tabel 1**. Undersøgelse af *TSC1* og *TSC2* kan overvejes ved klinisk mistanke om tuberøs sklerose. Kromosomanalyse for konstitutionelle translokationer bør kun udføres ved mistanke, fx pga. familiær tendens til hyppige spontane aborter o.l. *CDKN2B* bør heller ikke rutinemæssigt inkluderes i de undersøgte gener, da evidensen for association til nyrecancer er for sparsom. Det er omdiskuteret om *SDHA*, *SDHAF2* samt *MITF* skal omfattes af en eventuel genetisk undersøgelse, da der ikke findes klar association til nyrecancer ligesom der mangler retningslinjer for prædiktiv test af familiemedlemmer og kontrol (se tabel 3).

Påvises der ved den initiale molekylærgenetiske undersøgelse ikke en sygdomsdisponerende variant kan der ved mistanke om specifik tilstand, fx von Hippel-Lindaus sygdom eller Cowden syndrom overvejes mosaikscreening. I nogle tilfælde, fx hos en patient med multiple nyrecancer, kan man overveje at screene tumurvæv mhp. påvisning af mosaiktilstand.

Mosaiktilstande er sjældne, og undersøgelse herfor anbefales ikke såfremt nyrecancer er den eneste kliniske manifestation.

Når svar på den molekylærgenetiske undersøgelse foreligger, vurderes patientens risiko.

Risikovurdering

På baggrund af ovenstående udredning vurderes patienten at falde indenfor én af følgende risikokategorier:

1) Ikke væsentlig øget risiko for nyrecancer:

Her anbefales nyrecancerpatienter at følge kontrolprogrammet anbefalet af urologer/onkologer. Slægtninge anbefales ikke surveillance.

2) Væsentlig øget risiko for nyrecancer på baggrund af familieanamnese:

Gælder afficerede eller førstegradsslægtninge til afficerede når et af følgende kriterier er opfyldt:

- A) Familier med to slægtninge der har eller har haft nyrecancer. De to slægtninge skal indbyrdes være førstegradsslægtninge og mindst en af de afficerede skal have fået diagnosen før 46 år.
- B) Familier med tre tilfælde af nyrecancer (én skal være førstegradsslægtning til de to andre) uanset alder.

3) Væsentlig øget risiko på baggrund af en genvariant som medfører høj risiko for nyrecancer:

Patienter/raske slægtninge, som får påvist en sygdomsdisponerende genvariant der medfører høj risiko for nyrecancer. Der henvises til kontrolprogram i overensstemmelse med nationale og/eller internationale retningslinjer.

Surveillance

Det anbefales at personer (patienter/raske slægtninge), med væsentlig øget risiko for nyrecancer på baggrund af familieanamnese, tilbydes:

- UL af nyrerne hvert 2. år fra 10 år før tidligste tilfælde i familien, dog tidligst fra 30 år og indtil 70 år

I nogle familier vil der være tilfælde af nyrecancer før 30-årsalderen. I disse familier må anbefaling for alder ved opstart af surveillance for raske familiemedlemmer beslattes ved en fælles konference mellem genetikere og urologer.

Patienter med væsentlig øget risiko for nyrecancer grundet patogen genvariant anbefales surveillance i henhold til specifik guideline for det relevante cancerprædispositionssyndrom.

Tabel 1. Gener som den genetiske udredning som om minimum bør omfatte.

Gen	Fænotype	Referencer	Begrundelse for inklusion	Histologi
<i>BAP1</i>	BAP1 tumor prædispositionssyndrom OMIM: #614327	Popova T et al. Germline BAP1 Mutations Predispose to Renal Cell Carcinomas. Am J Hum Genet. 2013 [38]. Farley MN et al. A Novel Germline Mutation in BAP1 Predisposes to Familial Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Mol Cancer Res. 2013 [39].	Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse og immunohistokemiske undersøgelser af tumor støtter kausalitet	RCC
<i>FH</i>	Hereditær leiomyomatose og RCC OMIM: #150800	Muller et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. Clin Genet. 2017 [40]. Wei et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cancer. J Med Genet. 2006 [41].	Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse og immunohistokemiske undersøgelser af tumor støtter kausalitet	RCC, Papillær type 2
<i>FLCN</i>	Birt-Hogg-Dubé OMIM: #135150	Furuya et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Clin Genet. 2016 [42]. Sattler et al. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. PLoS One. 2018 [43].	Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse, immunohistokemiske undersøgelser af tumor og funktionelle undersøgelser støtter kausalitet	Oncocytom, chromofob, Clearcellecarcinom, eller en blanding

Gen	Fænotype	Referencer	Begrundelse for inklusion	Histologi
<i>MET</i>	Hereditær papillær RCC OMIM: #605074	<p>Schmidt et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene. <i>The Journal of Urology</i>. 2004 [44].</p> <p>Zhang et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. <i>Molecular Cancer</i>. 2018 [45].</p> <p>Sebai et al. Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinomas type 1. <i>Hum Mutat</i>. 2022 [46].</p>	Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse, immunohistokemiske undersøgelser af tumor og funktionelle undersøgelser støtter kausalitet	RCC, Papillær type 1
<i>PTEN</i>	Cowden syndrom OMIM: #158350	<p>Tan et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. <i>Clin Cancer Res</i>. 2012 [51].</p> <p>Kim et al. Early-onset renal cell carcinoma in PTEN hamartoma tumour syndrome. <i>NPJ Genom Med</i>. 2020 [52].</p> <p>Shuch et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. <i>J Urol</i>. 2013 [53].</p> <p>Yehia et al. PTEN hamartoma tumor syndrome. <i>GeneReviews</i>. 2001 [54].</p>	Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse, immunohistokemiske undersøgelser af tumor og funktionelle undersøgelser støtter kausalitet	RCC (kan være clearcelle type)

Gen	Fænotype	Referencer	Begrundelse for inklusion	Histologi
<i>SDHB/C/D</i>	Hereditært paragangliom og fæokromocytom, RCC og GIST OMIM: 600857	SDHB Carlo MI et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>JAMA Oncol.</i> 2018 [1]. Andrews KA et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. 2018 [62]. Aghamir SMK et al. The impact of succinate dehydrogenase gene (SDH) mutations in renal cell carcinoma (RCC): a systematic review. <i>Onco Targets Ther.</i> 2019 [63]. MacFarlane J et al. A review of the tumor spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: beyond pheochromocytoma and paraganglioma. <i>Clin Endocrinol (Oxf.)</i> . 2020 [64].	SDHB Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse og immunohistokemiske undersøgelser af tumor	Clearcellecarcinom

Gen	Fænotype	Referencer	Begrundelse for inklusion	Histologi
SDHC		<p>SDHC</p> <p>Malinoc A et al. Biallelic inactivation of the SDHC gene in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. <i>Endocr Relat Cancer</i>. 2012 [65].</p> <p>Ricketts CJ et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. <i>J Urol</i>. 2012 [66].</p> <p>Gill AJ et al. Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal carcinoma. <i>Pathology</i>. 2013 [67].</p> <p>Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. <i>Histopathology</i>. 2018 [68].</p> <p>Aghamir SMK et al. The impact of succinate dehydrogenase gene (SDH) mutations in renal cell carcinoma (RCC): a systematic review. <i>Onco Targets Ther</i>. 2019 [63].</p> <p>Andrews KA et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. 2018 [62].</p> <p>Kuroda N et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. <i>Pol J Pathol</i>. 2016 [69].</p>	<p>SDHC</p> <p>Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC og LOH i tumorvæv</p>	

Gen	Fænotype	Referencer	Begrundelse for inklusion	Histologi
SDHD		<p>SDHD</p> <p>Gill AJ et al. Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal carcinoma. Pathology. 2013 [67].</p> <p>Andrews KA et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. 2018 [62].</p> <p>Kennedy JM et al. Clinical and morphologic review of 60 hereditary renal tumors from 30 hereditary RCC syndrome patients: lessons from a contemporary single institution series. Med Oncol. 2019 [70].</p>	<p>SDHD</p> <p>Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC og LOH i tumorvæv</p>	
VHL	Von Hippel Lindau OMIM: #193300	<p>Maher et al. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 [71].</p> <p>Leeuwarde et al. Von Hippel-Lindau syndrome. GeneReviews. 2018 (september) [72].</p> <p>Ashouri et al. Implications of Von Hippel-Lindau Syndrome and Renal Cell Carcinoma. J Kidney Cancer VHL. 2015 [73].</p> <p>Woodward et al. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. Endocr Relat Cancer. 2006 [74].</p>	<p>Forekomst af patogene varianter hos patienter med RCC, segregationsanalyse, immunohistokemiske undersøgelser af tumor og funktionelle undersøgelser støtter kausalitet</p>	<p>Clearcellecarcinom (multifokal/bilateral)</p>

Table 2. Eksempler på ekstrarenale manifestationer, som giver mistanke om nyrecancerprædispositionssyndrom

Klinisk symptom	Syndrom	Gen
Spontan pneumothorax	Birt-Hogg-Dubé syndrom	<i>FLCN</i>
Multiple bilaterale lungecyster	Birt-Hogg-Dubé syndrom	<i>FLCN</i>
Fibrofollikulomer	Birt-Hogg-Dubé syndrom	<i>FLCN</i>
Kutane leiomyomer	Hereditær leiomyomatose og renal-celle carcinom	<i>FH</i>
Multiple uterine leiomyomer	Hereditær leiomyomatose og renal-celle carcinom	<i>FH</i>
Fækromocytom	Hereditær paragangliom og fækromocytom	<i>SDHA/B/C/D/SDHAF2</i>
Paragangliom	Hereditær paragangliom og fækromocytom	<i>SDHA/B/C/D/SDHAF2</i>
Hæmangioblastom retinalt og i CNS, fækromocytom, nyre- og pancreascyster	Von Hippel Lindau syndrom	<i>VHL</i>
Kramper, forsinket udvikling, nedsat kognitiv funktion, hypopigmenterede macula, Lymphangiopleiomyomatose (LAM)	Tuberøs sklerose	<i>TSC1/2</i>
Atypiske Spitz-tumorer	BAP1 tumor prædispositions syndrom	<i>BAP1</i>
Makrocefali, hamartomer	Cowden syndrom	<i>PTEN</i>

Tabel 3: Gener, der er beskrevet i forbindelse med nyrecancer, men som kan udelades i den genetiske udredning (se også tekst under "genetisk udredning")

Gen	Referencer
<i>MITF</i>	<p>Bertolotto C et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. <i>Nature</i>. 2011 [47].</p> <p>Guhan SM et al. Cancer risks associated with the germline MITF(E318K) variant. <i>Sci Rep</i>. 2020 [48].</p> <p>Lang et al. Clinical and molecular characterization of microphthalmia-associated transcription factor (MITF)-related renal cell carcinoma. <i>Urology</i>. 2021 [49].</p> <p>Paillerets et al. A germline oncogenic MITF mutation and tumor susceptibility. <i>Eur J Cell Biol</i>. 2020 [50].</p>
<i>SDHA</i>	<p>SDHA</p> <p>Carlo MI et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>JAMA Oncol</i>. 2018 [1].</p> <p>Gault MD et al. Germline SDHA mutations in children and adults with cancer. <i>Cold Spring Harb Mol Case Stud</i>. 2018 [55].</p> <p>Jiang Q et al. A novel germline mutations in SDHA identified in a rare case of gastrointestinal stromal tumor complicated with renal cell carcinoma. <i>Int J Exp Pathol</i>. 2015 [56].</p> <p>McEvoy CR et al. SDJ-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutations in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relations to therapy response. <i>Npj Precision Oncology</i>. 2018 [57].</p> <p>Wurth R et al. A case of Carney triad complicated by renal cell carcinoma and a germline SDHA pathogenic variant. <i>Endocrinology, diabetes & metabolism</i>. 2021 [58].</p> <p>Ozlu Y et al. Renal carcinoma associated with a novel succinate dehydrogenase A mutation: a case report and review of literature of a rare subtype of renal carcinoma. <i>Human Pathology</i>. 2015 [59].</p> <p>Yakirevich E et al. A novel SDHA-deficient renal cell carcinoma revealed by comprehensive genomic profiling. <i>Am J Surg Pathol</i>. 2015 [60].</p> <p>Williamson SR et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. <i>Modern Pathology</i>. 2015 [61].</p> <p>Yngvadottir B et al. 7 cases with RCC and LoF variants in SDHA [2].</p>
<i>SDHAF2</i>	<p><i>SDHAF2</i>: har betydning for co-faktoren FAD (uden hvilken SDH-enzymene ikke kan fungere)</p>

Referencer

1. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, et al (2018) Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 4:1228–1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>
2. Yngvadottir B, Andreou A, Bassaganyas L, et al (2022) Frequency of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes in 1336 renal cell carcinoma cases. *Hum Mol Genet* 31:3001–3011. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac089>
3. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al (2015) A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 17:70–87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.147>
4. Maher ER (2018) Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol* 36:1891–1898. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>
5. Ball MW, Shuch BM (2019) Inherited kidney cancer syndromes. *Curr Opin Urol* 29:334–343. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000646>
6. Bjørge T, Tretli S, Engeland A (2004) Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 160:1168–1176. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh345>
7. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al (2008) Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 167:438–446. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm321>
8. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TIL (2007) Blood pressure and renal cancer risk: The HUNT Study in Norway. *Br J Cancer* 97:112–114. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603823>
9. Hunt JD, Van Der Hel OL, McMillan GP, et al (2005) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 114:101–108. <https://doi.org/10.1002/ijc.20618>
10. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK (2016) Renal cell carcinoma: Links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 9:45–52. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S75916>
11. Wolk A, Larsson SC, Johansson JE, Ekman P (2006) Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *J Am Med Assoc* 296:1371–1376. <https://doi.org/10.1001/jama.296.11.1371>
12. Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, et al (2010) NIH Public Access. 18:1730–1739. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0045>.Intakes
13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70:93–105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
14. Reaume NM, Graham GE, Tomiak E, et al (2013) CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 7:319–323
15. Oldfield LE, Grzybowski J, Grenier S, et al (2022) VHL mosaicism: the added value of multi-tissue analysis. *npj Genomic Med* 7:1–5. <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00291-3>
16. Coppin L, Grutzmacher C, Crépin M, et al (2014) VHL mosaicism can be detected by clinical next-generation sequencing and is not restricted to patients with a mild phenotype. *Eur J Hum Genet* 22:1149–1152. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.279>
17. Gammon A, Jaspersen K, Pilarski R, et al (2013) PTEN mosaicism with features of cowden syndrome. *Clin Genet* 84:593–595. <https://doi.org/10.1111/cge.12078>
18. Goldenberg A, Marguet F, Gilard V, et al (2019) Mosaic PTEN alteration in the neural crest during embryogenesis results in multiple nervous system hamartomas. *Acta Neuropathol Commun* 7:1–5. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0841-0>

19. Pritchard CC, Smith C, Marushchak T, et al (2013) A mosaic PTEN mutation causing Cowden syndrome identified by deep sequencing. *Genet Med* 15:1004–1007. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.51>
20. Cardot-Bauters C, Carnaille B, Aubert S, et al (2019) A Full Phenotype of Paraganglioma Linked to a Germline SDHB Mosaic Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 104:3362–3366. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00175>
21. Schödel J, Bardella C, Sciesielski LK, et al (2012) Common genetic variants at the 11q13.3 renal cancer susceptibility locus influence binding of HIF to an enhancer of cyclin D1 expression. *Nat Genet* 44:420–425. <https://doi.org/10.1038/ng.2204>
22. Grampp S, Platt JL, Lauer V, et al (2016) Genetic variation at the 8q24.21 renal cancer susceptibility locus affects HIF binding to a MYC enhancer. *Nat Commun* 7:1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms13183>
23. Smith PS, Whitworth J, West H, et al (2020) Characterization of renal cell carcinoma-associated constitutional chromosome abnormalities by genome sequencing. *Genes Chromosom Cancer* 59:333–347. <https://doi.org/10.1002/gcc.22833>
24. Woodward ER, Skytte A-B, Cruger DG, Maher ER (2010) Population-Based Survey of Cancer Risks in Chromosome 3 Translocation Carriers. *Genes Chromosomes Cancer* 49:52–58. <https://doi.org/10.1002/gcc>
25. Jafri M, Wake NC, Ascher DB, et al (2015) Germline Mutations in the CDKN2B Tumor Suppressor Gene Predispose to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discov* 5:723–729. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1096>
26. Christensen MB, Wadt K, Jensen UB, et al (2019) Exploring the hereditary background of renal cancer in Denmark. *PLoS One* 14:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215725>
27. Haven CJ, Wong FK, Van Dam EWCM, et al (2000) A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1449–1454. <https://doi.org/10.1210/jc.85.4.1449>
28. Van Der Tuin K, Tops CMJ, Adank MA, et al (2017) CDC73-related disorders: Clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4534–4540. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01249>
29. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, et al (2020) Kidney cancer, version 1.2021: Featured updates to the nccn guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 18:1160–1170. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0043>
30. Hemminki K, Sundquist K, Sundquist J, et al (2021) Familial risks and proportions describing population landscape of familial cancer. *Cancers (Basel)* 13:1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers13174385>
31. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD (2018) Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* 36:1341–1353. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2286-7>
32. Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, et al (2001) Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol* 8:1–5. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2001.00235.x>
33. Sreedharan S, Petros JA, Master VA, et al (2014) Aquaporin-1 protein levels elevated in fresh urine of renal cell carcinoma patients: Potential use for screening and classification of incidental renal lesions. *Dis Markers* 2014:1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/135649>
34. Morrissey JJ, Mobley J, Song J, et al (2014) Urinary concentrations of aquaporin-1 and perilipin-2 in patients with renal cell carcinoma correlate with tumor size and stage but not grade. *Urology* 83:256.e9-256.e14. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.026>
35. Rini BI, Campbell SC (2015) Urinary biomarkers for the detection and management of localized renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 1:212–213. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0262>
36. de Leon AD, Pedrosa I (2017) Imaging and Screening of Kidney Cancer. *Radiol Clin North Am* 55:1235–1250. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.007.Imaging>
37. Schmidt T, Hohl C, Haage P, et al (2003) Diagnostic accuracy of phase-inversion tissue harmonic imaging versus fundamental B-mode sonography in the evaluation of focal lesions of the kidney. *Am J Roentgenol* 180:1639–1647. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.6.1801639>

38. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al (2013) Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 92:974–980. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.012>
39. Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, et al (2013) A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 11:1061–1071. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0111>
40. Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M, et al (2017) Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clin Genet* 92:606–615. <https://doi.org/10.1111/cge.13014>
41. Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al (2006) Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 43:18–27. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033506>
42. Furuya M, Yao M, Tanaka R, et al (2016) Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Clin Genet* 90:403–412. <https://doi.org/10.1111/cge.12807>
43. Sattler EC, Reithmair M, Steinlein OK (2018) Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *PLoS One* 13:1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209504>
44. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al (2004) Early onset hereditary papillary renal carcinoma: Germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene. *J Urol* 172:1256–1261. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000139583.63354.e0>
45. Zhang Y, Xia M, Jin K, et al (2018) Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer* 17:1–14. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0796-y>
46. Sebai M, Tulasne D, Caputo SM, et al (2022) Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinomas type I. *Hum Mutat* 43:316–327. <https://doi.org/10.1002/humu.24313>
47. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al (2011) A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 480:94–98. <https://doi.org/10.1038/nature10539>
48. Guhan SM, Artomov M, McCormick S, et al (2020) Cancer risks associated with the germline MITF(E318K) variant. *Sci Rep* 10:1–5. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74237-z>
49. Lang M, Vocke CD, Ricketts CJ, et al (2021) Clinical and Molecular Characterization of Microphthalmia-associated Transcription Factor (MITF)-related Renal Cell Carcinoma. *Urology* 149:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.11.025>
50. Paillerets BB, Lesueur F, Bertolotto C, et al (2020) A germline oncogenic MITF mutation and tumor susceptibility
To cite this version : HAL Id : inserm-02530572
51. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, et al (2013) Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18:400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.Lifetime>
52. Kim RH, Wang X, Evans AJ, et al (2020) Early-onset renal cell carcinoma in PTEN hamartoma tumour syndrome. *npj Genomic Med* 5:. <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00148-7>
53. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al (2013) Germline PTEN mutation Cowden syndrome: An underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol* 190:1990–1998. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.06.012>
54. Yehia L, Eng C (2021) PTEN Hamartoma Tumor Syndrome Summary Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews* 1–25
55. Gault MD, Mandelker D, Delair D, et al (2018) Germline SDHA mutations in children and adults with cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 4:1–11. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002584>
56. Jiang Q, Zhang Y, Zhou YH, et al (2015) A novel germline mutation in SDHA identified in a rare case of gastrointestinal stromal tumor complicated with renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8:12188–12197
57. McEvoy CR, Koe L, Choong DY, et al (2018) SDH-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutation in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relation to therapy response. *npj Precis Oncol* 2:. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0053-2>

58. Wurth R, Jha A, Kamilaris C, et al (2021) A case of carney triad complicated by renal cell carcinoma and a germline SDHA pathogenic variant. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2021:.
<https://doi.org/10.1530/EDM-20-0170>
59. Ozluk Y, Taheri D, Matoso A, et al (2015) Renal carcinoma associated with a novel succinate dehydrogenase A mutation: A case report and review of literature of a rare subtype of renal carcinoma. *Hum Pathol* 46:1951–1955.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.07.027>
60. Yakirevich E, Ali SM, Mega A, et al (2015) A novel SDHA-deficient renal cell carcinoma revealed by comprehensive genomic profiling. *Am J Surg Pathol* 39:858–863. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000403>
61. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, et al (2015) Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: Detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 28:80–94.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.86>
62. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, et al (2018) Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *J Med Genet* 55:384–394. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105127>
63. Aghamir SMK, Heshmat R, Ebrahimi M, et al (2019) The impact of succinate dehydrogenase gene (SDH) mutations in renal cell carcinoma (RCC): A systematic review. *Onco Targets Ther* 12:7929–7940.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S207460>
64. MacFarlane J, Seong KC, Bisambar C, et al (2020) A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: Beyond pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 93:528–538. <https://doi.org/10.1111/cen.14289>
65. Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, et al (2012) Biallelic inactivation of the SDHC gene in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. *Endocr Relat Cancer* 19:283–290. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0324>
66. Christopher J. Ricketts, Brian Shuch, Cathy D. Vocke, Adam R. Metwalli, Gennady Bratslavsky, Lindsay Middelton, Youfeng Yang, Ming-Hui Wei, Stephen E. Pautler, James Peterson, Catherine A. Stolle, Berton Zbar, Maria J. Merino, Laura S. Schmidt PAP (2012) Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburd effect in cancer. *J Urol* 188:2063–71. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.030.Succinate>
67. Gill AJ, Lipton L, Taylor J, et al (2013) Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal carcinoma. *Pathology* 45:689–691. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000018>
68. Gill AJ (2018) Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology* 72:106–116.
<https://doi.org/10.1111/his.13277>
69. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, et al (2016) Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish J Pathol* 67:3–7.
<https://doi.org/10.5114/pjp.2016.59227>
70. Kennedy JM, Wang X, Plouffe KR, et al (2019) Clinical and morphologic review of 60 hereditary renal tumors from 30 hereditary renal cell carcinoma syndrome patients: lessons from a contemporary single institution series. *Med Oncol* 36:1–30. <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1297-6>
71. Maher ER, Neumann HPH, Richard S (2011) Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19:617–623. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.175>
72. Leeuwaarde RS Van, Ahmad S, Links TP, Giles RH (2022) Von Hippel-Lindau Syndrome Summary. *GeneReviews* 1–32
73. Ashouri K, Mohseni S, Tourtelot J, et al (2015) Implications of Von Hippel-Lindau Syndrome and Renal Cell Carcinoma. *J Kidney Cancer VHL* 2:163–173. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2015.41>
74. Woodward ER, Maher ER (2006) Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer* 13:415–425. <https://doi.org/10.1677/erc.1.00683>