
Nierenkrebs (1)

Epidemiologie:

Das Nierenzellkarzinom ist nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom. Das Robert-Koch-Institut in Berlin gibt für 2008 die Zahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner für Männer mit 22,5 und für Frauen mit 13,3 pro Jahr an.

Risikofaktoren:

- Nikotinabusus, chronisches Übergewicht, Hypertonie
- chronische Dialyse
- ionisierende Strahlung, Strahlentherapie
- Exposition zu Kadmium, Thrichlorethylen, Blei, petrochemischen Substanzen, Thorotrast, Teer und Holzschutzmitteln
- Analgetikabusus
- Nierenadenomen (ca. 30%) und polyzystischen Nierenerkrankungen, Von-Hippel-Landau-S.

Molekulargenetische Veränderungen:

- Chromosomenaberrationen:
Deletion 3p- (VHL-Gen), Translokationen t(3;8) (FHIT-Gen) und t(3;11), Trisomie 7, t(X;1)(p11;q21) (TFE3 und PRCC-Gene), verschiedene Monosomien und Trisomien
- Veränderungen des VHL-Gens (Chromosom 3p25) bei 80% der sporadischen Nierenzellkarzinome. VHL-Mutationen → Deregulierung von HIFs („Hypoxiainducible Factors“) → Überexpression von VEGF („Vascular Endothelial Growth Factor“) bei > 70 % der Nierenzellkarzinome → Angiogenese, Tumolvaskularisierung ↑, Metastasierung ↑.
- Veränderung von Onkogenen: c-myc, c-fms, c-erbB, c-met

ICD-10 (Deutsche Ausgabe 2013):

C64 Bös. Neub. der Niere, ausgenommen Nierenbecken

D41.0 Unsichere Neub.: Niere (histologische Dignität: /1)

C64 entspricht dem Lokalisationsschlüssel C64.9 nach ICD-O-3 von 2013.

Regionäre Lymphknoten:

- hiläre Lymphknoten
- abdominale paraaortale und paraklavale Lymphknoten

Die Seitenlokalisation beeinflusst die N-Klassifikation nicht.

Nierenkrebs (2)

Einteilung der Nierenzellkarzinome nach Metastasierungspotenz:

Adenome:	G1 - Tumoren < 1cm Durchmesser
Nierenzelltumoren unklarer Dignität:	G1 Tumoren 1 - 3 cm Durchmesser
Karzinome:	G1 - Tumoren > 3 cm Durchmesser G2- und G3/G4 - Tumoren jeder Größe

Mainzer Klassifikation nach Thoenes (1990) / mit ICD-O-3-Codes ergänzt:

- I zytomorphologische Kriterien (Merkmal erster Ordnung)
- II Wachstumsmuster (Merkmal zweiter Ordnung)
- H Häufigkeit

Klarzelliges Nierenzellkarzinom (einschließlich eosinophiler Variante) (8310/3, 8312/3):

- I Zytoplasma transparent ("leer");
- II überwiegend kompakt, partiell tubulo-papillär, selten zystisch;
- H ca. 76%.

Chromophilzelliges Nierenzellkarzinom (einschließlich eosinophiler Variante) (8260/3):

- I kleine Zellen mit gefärbtem ("chromophil") Zytoplasma;
- II überwiegend tubulo-papillär;
- H ca. 10%.

Chromophobzelliges Nierenzellkarzinom (einschließlich eosinophiler Variante) (8270/3):

- I großleibige Zellen mit transparentem ("chromophob"), feinretikulärem Zytoplasma und "invasivem" Bläschen;
- II überwiegend kompakt, z.T. tubulär oder kribriform;
- H ca. 5%.

Spindel- bzw. pleomorphzelliges Nierenzellkarzinom (8318/3):

- I spindelige (sarkomatoide) Zellen als Ausdruck der Entdifferenzierung;
- H ca. 1%.

Duct Bellini - Karzinom (8319/3):

- I kubische, zylindrische oder polymorphe Zellen, teils basophil, teils eosinophil
- II vorwiegend mikrozystisch-papillär, auch tubulär und kompakt, vorwiegend zentrale, papillennahe Lage
- H ca. 1%

Onkozytom (benigne) (8290/3):

- I großleibige Zellen mit stark eosinophilem / granulärem Zytoplasma;
- II überwiegend kompakt bzw. azinär;
- H ca. 5%.

Patienten mit chromophobzelligem Nierenzellkarzinom haben einen günstigeren Krankheitsverlauf als mit klar- und chromophilzelligem Tumortyp.

Nierenkrebs (3)

Grading nach der Mainz-Klassifikation

G	Kerne	Nukleolen	Mitosen	Sonstiges
1	regelmäßig, rund, in der Größe normaler Tubuluszellkerne	nicht vergrößert	fast keine	-
2	im Vergleich zu normalen Tubuluskernen vergrößert, mäßige Unterschiede in Größe und Form	vergrößert, 1-2	gelegentlich	-
3	beträchtlich vergrößert, ausgeprägte Polymorphie und Hyperchromasie	z.T. stark vergrößert in der Regel mehrere	häufig, auch atypisch	Riesenkern, vielkernige Riesenzellen

Histopathologisches Grading

GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3-4	schlecht differenziert / gering differenziert / undifferenziert,

UICC Klassifikation nach S. Störkel (1999) / ergänzt mit ICD-O-3-Codes:

Konventionelles Nierenkarzinom (Häufigkeit ca. 70%) (8312/3)

Entspricht weitgehend dem klarzelligem Karzinom der Mainzklassifikation

Genetik: Deletion auf Chromosom 3p, etwa 50% somatische Mutationen im von Hippel-Lindau-Gen.

Papilläres Nierenkarzinom (Häufigkeit ca. 10–15%)

Entspricht dem chromophilen Nierenkarzinom der Mainzklassifikation

Genetik: Trisomien der Chromosomen 3q, 7, 12, 16, 17, 20 und Verlust des Y-Chromosoms.

Chromophobes Nierenkarzinom (Häufigkeit ca. 5%)

Genetik: Monosomie multipler Chromosomen (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21) und Hypodiploidie

Collecting-duct-Karzinome (Häufigkeit ca. 1%)

I: Kubische, zylindrische oder polymorphe Zellen, teils basophil, teils eosinophil

II: Vorwiegend mikrozystisch-papillär, auch tubulär und kompakt; vorwiegend zentrale, papillennahe Lage

Unklassifizierte Nierenkarzinome (Häufigkeit ca. 10%)

TNM 7 2009 – deutsche Auflage 2010 (nur für Nierenzellkarzinome):

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere



Nierenkrebs (4)

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 infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenalen und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden (möglichst zu vermeiden)
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadiengruppierung (UICC 2009):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Nierenkrebs (5)

TNM 6. Auflage 2002 (nur für Nierenzellkarzinome):

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T1a	Tumor $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor $> 4,0$ cm und $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor $> 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor infiltriert direkt Nebenniere oder perirenales Gewebe (inkl. peripelvines Fettgewebe), aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) (inkl. segmentaler Äste (mit muskulärer Wand)) oder Vena cava (inkl. Wandbefall) unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in V. cava (einschl. Wandbefall) oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) in mehr als einem Lymphknoten

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadiengruppierung (UICC 2002):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Nierenkrebs (6)

Histologie (ICD-O-3 Deutsche Ausgabe 2013):

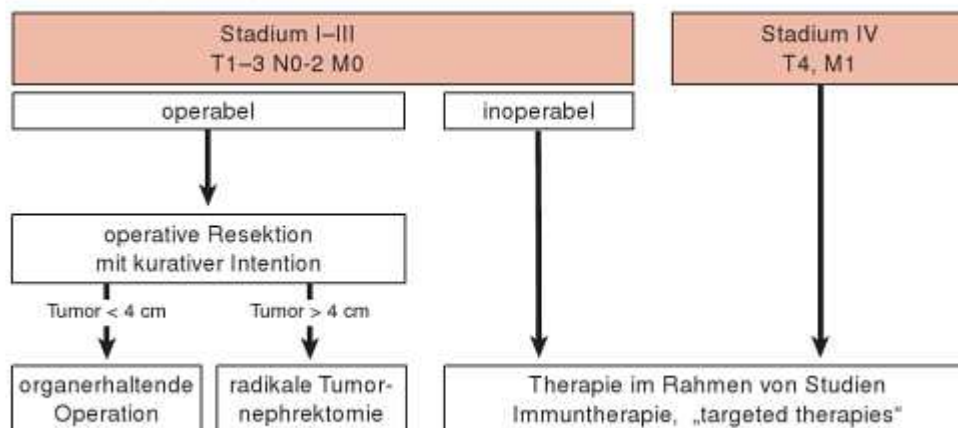
8255/3	Adenokarzinom mit gemischten Subtypen
8260/3	Papilläres Nierenzellkarzinom (chromophiles NZK)
8270/3	Chromophobes Karzinom
8290/3	Oxyphiles Adenokarzinom
8310/3	Klarzelliges Adenokarzinom o.n.A.
8312/3	Nierenzellkarzinom o.n.A. (Nierenzelladenokarzinom)
8317/3	Nierenzellkarzinom vom chromophoben Zelltyp
8318/3	Sarkomatoides Nierenzellkarzinom (spindellelliges NZK)
8319/3	Sammelrohrkarzinom (Bellini-Duct-Karzinom)
8320/3	Granularzellkarzinom
8510/3	Medulläres Karzinom o.n.A. (sehr selten, DD: 8319/3)
8959/3	Malignes zystisches Nephrom
8960/3	Nephroblastom o.n.A. (Wilms-Tumor)
8963/3	Maligner Rhabdoidtumor
8964/3	Klarzelliges Nierensarkom

Die Adenokarzinome machen 95 % aller Nierenmalignome aus. Selten sind Nephroblastome (Wilmstumor, meist im Kindesalter), Sarkome, Lymphome, Hämangioperizytome und Angiomyolipome.

Therapiekonzept:

- primär radikal operativ (Ausnahmen: Einzelniere, Funktionsstörung der zweiten Niere, bilaterale Tumoren, kleine Tumoren (T1a, meist Zufallsbefunde)
- Wert einer Lymphadenektomie kontrovers beurteilt
- neue Therapieansätze wie laparoskopische Kryotherapie oder Radiofrequenzablation werden aktuell untersucht
- Immuntherapie (Interferon, Interleukin) und Signalhemmung ("targeted therapies") bei inoperablen Stadien I-III und bei IV im Rahmen von Studien

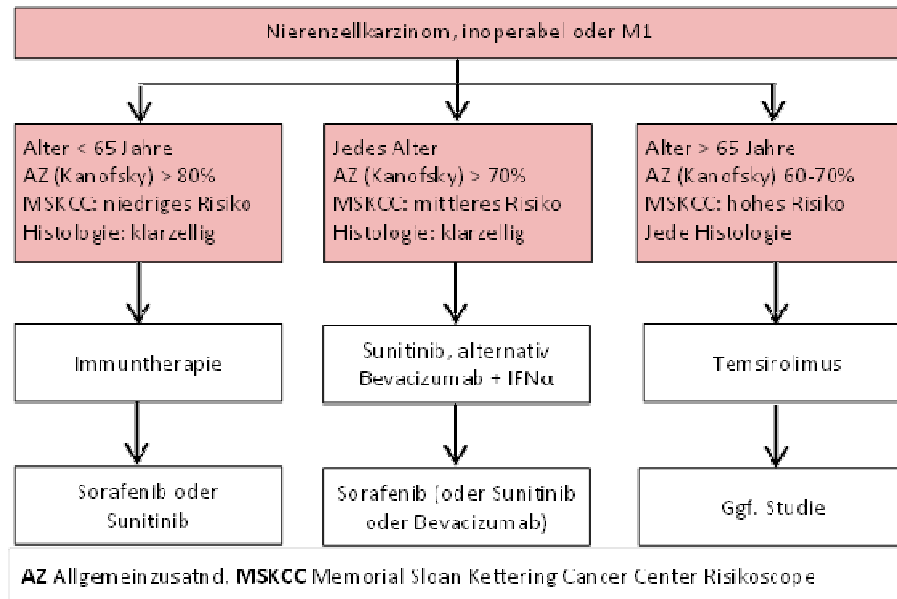
Behandlungskonzept des Nierenzellkarzinoms (Das Rote Buch, S. 909)



Stadium I-III (T1-3 N0 M0): operative Resektion mit kurativer Intention

Nierenkrebs (7)

Therapiealgorithmus bei metastasiertem Nierenzellkarzinom (Das Rote Buch S. 910)
(modifiziert nach Kirchner et al. 2008, Erst- und Zweitlinientherapie)



Wichtige Therapieschlüssel nach OPS (Deutsche Ausgabe 2013) (nur Gruppenebene):

- 5-552.* Exzision und Destruktion von (erkranktem) Gewebe der Niere
- 5-553.* Partielle Resektion der Niere
- 5-554.* Nephrektomie

Inhibitoren

- 6-003.a* Sunitinib, oral
- 6-003.b* Sorafenib, oral
- 6-004.e* Temsirolimus, parenteral

- 8-542 Nicht komplexe Chemotherapie
- 8-543 Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
- 8-547 Andere Immuntherapie
 - 8-547.2 Mit Immunmodulatoren
Interleukin-2 (IL-2), Interferon alpha (IFNα)
 - 8-547.0 Mit nicht modifizierten Antikörpern
 - 6-002.9* Bevacizumab, parenteral

Es existiert bisher kein Schlüssel für die Gabe von Signalhemmern, die keine Antikörper sind

(.* weist auf weitere untergeordnete Schlüssel hin.)



Nierenkrebs (8)

- Quellen:**
- Oberneder R et al: Nierenzellkarzinom. Manual Urogenitale Tumoren. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt-Verlag München. 4. Auflage 2008
 - Schrenk F et al: Nierenzellkarzinom. Aus: Das Rote Buch. Berger DP et al (Hrsg). 4. Auflage 2010 Ecomed
 - Wittekind Ch et al (Hrsg.):TNM 7. Auflage 2010
 - Wittekind Ch et al (Hrsg.):TNM 6. Auflage 2002
 - American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Handbook. 7. Edition. Greene FL et al (Eds.). Springer 2010
 - SEER Program Coding and Staging Manual 2012