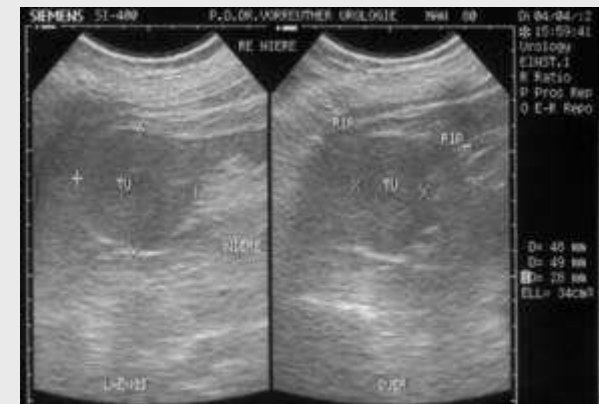


# Nierentumoren

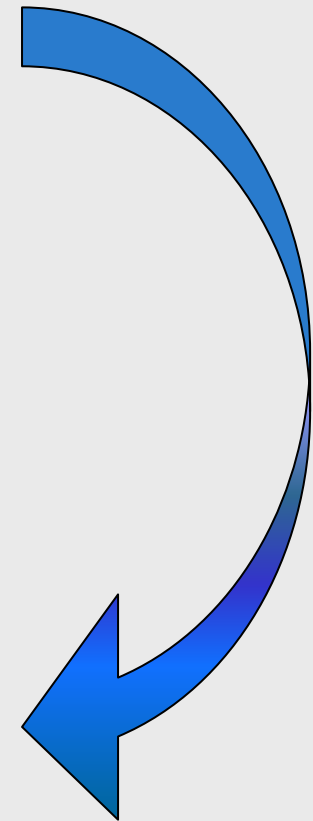
- Zyste
  - Häufigste renale RF
- Solide
  - Benigne
    - Onkozytom
    - Angiomyolipom
    - Lipom
    - Fibrom
  - Maligne



# Maligne Nierentumoren

- Urothelkarzinom NBKS (~10 %)
- Nierensarkome (~2 %)
- Nierenzellkarzinom (~85 %)
- Metastasen
- Lymphome

Harnblasenkarzinom



# Nierenzellkarzinom

## ■ Synonyme

- Adenokarzinom der Niere
- Nierenkarzinom
- ~~Grawitz-Tumor\*~~
- ~~Hypernephrom\*~~
- ~~hypernephroides Karzinom\*~~

\*Die Bezeichnung beruht auf der fälschlichen Annahme von P. Grawitz (1883), dass Nierenzellkarzinome von der Nebenniere ausgingen.

# Nierenzellkarzinom

## ■ Definition

- Das Nierenzellkarzinom ist ein von den **Tubuli oder dem Sammelrohrsystem** der Niere ausgehendes Karzinom

# Histopathologische Klassifikation

## Zytologischer Phänotyp

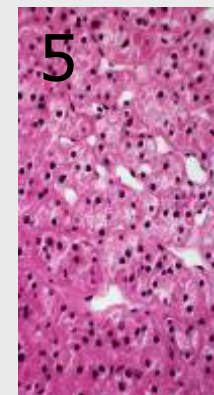
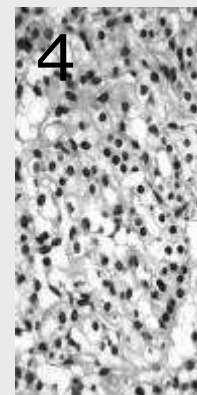
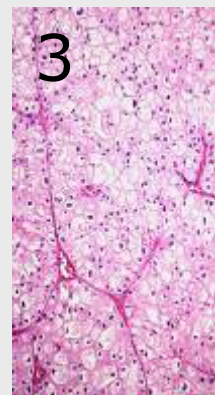
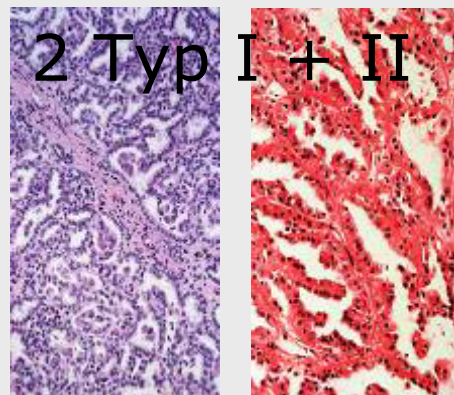
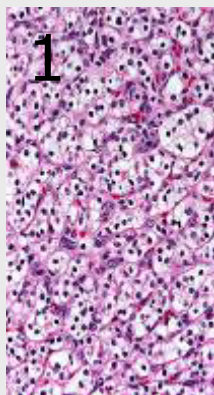
- 1 Klarzelliges NZK
- 2 Chromophiles (papilläres) NZK
- 3 Chromophobes NZK
- 4 Duct-Bellini-Karzinom
- 5 Onkozytom

## Ursprungsort

- Proximales Tubulusepithel
- Proximales Tubulusepithel
- distales Tubulusepithel
- Sammelrohrsystem
- Sammelrohrsystem

## Häufigkeit (%)

- 75–85
- 12–14
- 4–6
- 1
- 2-4



# Epidemiologie

## ■ Häufigkeit:

- 2-4% aller Malignome

## ■ Inzidenz:

- 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Europa)
- Inzidenz pro 100.000
  - 20 (Männer) bzw. 10 (Frauen) (Deutschland)
  - In Asien und Afrika geringere Inzidenz
  - letzten 60 Jahren eine Zunahmetendenz, Nord-Süd-Gefälle.

## ■ Altersverteilung:

- Altersmaximum bei 50-70 J.

# Ätiologie des Nierenzellkarzinoms

## ■ Risikofaktoren:

- Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mell.
- Zystische Nierendegeneration und Niereninsuffizienz
- Genetisch (von-Hippel-Lindau Syndrom, hereditäres papilläres NZK)

## ■ Exogene Noxen



- Nikotinabusus
- Analgetikaabusus (Phenacetin)
- Asbest- und Kadmiumexposition
- Thorotrast (20er Jahre)
- Arbeiter in der Lederindustrie

# TNM-Stadium [UICC,2002]

- T1a** Tumor  $\leq 4$  cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
- T1b** Tumor  $> 4$  cm aber  $\leq 7$  cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
- T2** Tumor  $>7$  cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
- T3** Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe oder breitet sich in größeren Venen aus, nicht aber jenseits der Gerota-Faszie
- T3a** Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, nicht aber jenseits der Gerota-Faszie
- T3b** Tumor zeigt makroskopische Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells.
- T3c** Tumor zeigt Ausbreitung in V. cava oberhalb des Zwerchfells oder in Herzvorhof
- T4** Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
- N1** Metastase in solitärem regionärem Lymphknoten
- N2** Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
- M1** Fernmetastasen



# Prognosekriterien

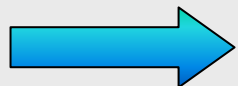
- Tumorstadium
- Tumorgrading
- Patientenalter
- Vorhandensein von Symptomen oder paraneoplastischen Syndromen
- Histologischer Subtyp
- Metastasierungsort (pulmonale vs. viszerale Metastasen)

# Klinik des Nierenzellkarzinoms

- meistens solitär und unilateral
- 1,5% bilateral
- Keine Frühsymptome
- Unspezifische Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
- Symptome im fortgeschrittenen Stadium
  - Hämaturie (59%)
  - tastbarer Tumor
  - Flankenschmerz
  - alle 3 Symptome als "**klassische Trias**" (9%)
  - Symptomatische Varikozele

# Klinik des Nierenzellkarzinoms

- Paraneoplastische Syndrome (in 10-40% der Fälle)
  - nicht-metastatische, reversible, hepatische Dysfunktion (**Stauffer-Syndrom**): AP↑, ind. Bilirubin↑, α<sub>2</sub>- und γ-Globuline↑, Transaminasen↑ Albumin ↓
  - **Anämie, Hypertension, Polyzytämie, Hyperkalzämie** und **paraneoplastisches Fieber** (erhöhtes IL-6)
  - Endokrinologische Aktivität durch Produktion hormon-ähnlicher Substanzen (Erythropoetin, Prolaktin, Parathormon, ACTH, Renin)



Nach Tumorresektion reversibel !

# Häufigkeit von systemischen Symptomen

<b>Symptom</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Erhöhte BSG	55,6
Anämie	41,3
Hypertonie	37,6
Kachexie	34,5
Fieber	17,2
Eingeschränkte Leberfunktion	15,0
Erhöhte alkalische Serumphosphatase	14,7
Hyperkalzämie	5,7
Neuromyopathie	3,3

# Diagnostik

- Anamnese
  - Hämaturie, Gewichtsverlust, Fieber, Schmerzen
  - Familienanamnese
- Körperliche Untersuchung
  - DS, palpable Resistenz
  - Symptomatische Varikozele
  - Zeichen der Metastasierung (Lunge, Leber, Knochen, ZNS)
- Labor
  - Urinanalyse (in 60% Makro- oder Mikrohämaturie)
  - Blutbild, Kreatinin, Leberenzyme, Alk. Phosphatase
  - BSG, CRP

# Apparative Diagnostik

- ✓ **Sono** (96 % Sensitivität)
- ✓ **CT** (nahezu 100% Sensitivität)
  - ✓ in 91% eine Nierenveneninfiltration
  - ✓ in 97% eine V.-cava-Infiltration
  - ✓ in 80% eine perirenale Tumordinfiltration
  - ✓ in 87% eine regionale Lymphknotenfiliae
  - ✓ in 96% eine Infiltration in adhärenente Organe



Das CT ist das wesentliche Verfahren zur differentialdiagnostischen Abklärung renaler Raumforderungen

# Apparative Diagnostik

- **Kernspintomographie**
  - Niereninsuffizienz, KM-Allergie
  - Angio-MR → Cavathrombus
- **Rö-Thorax** Staging/präop.
- **selektive Angiographie** bei speziellen Indikationen (Organerhalt, Einzelniere)
- **Ausscheidungsurographie**
  - Funktion Gegenniere
  - Hämaturieabklärung
- **CCT** bei neurologischen Symptomen
- **Knochenszintigraphie** bei AP↑, Schmerzen



# Stadienverteilung bei Erstdiagnose

Name	Jahr	n	T1/T2	T3a	T3b	T4	N+	M+
Hermanek	1990	872	308	205	325	34	129	111
			35,3%	23,5%	37,3%	3,9%	14,8%	12,7%
		5-JÜZ	86%	64%	41%	16%	16%	18%
Ficarra	2002	675	439	66	138	12	23	82
			68%	9,8%	20,4%	1,8%	3,5%	12%
		5-JÜZ	89%	57,4%	47,2%	29,6%	27,7%	25%

- „Stadienshift“ = Zunahme kleinerer Tumorstadien

(Zufallsbefunde, Verbesserung und häufigere Anwendung von Sonographie und CT)

- Synchron metastasierte Nierentumore gleich häufig



# Diagnostik

Lässt sich der Tumorverdacht durch die bildgebende Diagnostik nicht sicher ausschließen, sollte die **operative Freilegung** der Niere erfolgen.

# Differenzialdiagnosen des Nierenzellkarzinoms

- Zyste (eingeblutet)
- Gutartige RF (Angiomyolipom, Onkozytom, u.a.)
- Metastasen
- Xanthogranulomatöse Pyelonephritis
- Abszeß/Tuberkulose

# Therapie des Nierenzellkarzinoms

Die **operative Therapie** stellt derzeit die einzige **kurative** Therapieform des Nierenzellkarzinoms dar

→ radikale Tumornephrektomie

→ organerhaltende Tumoresektion  
(Tumorenukleation, Keilexzision, Polresektion,  
Heminephrektomie)

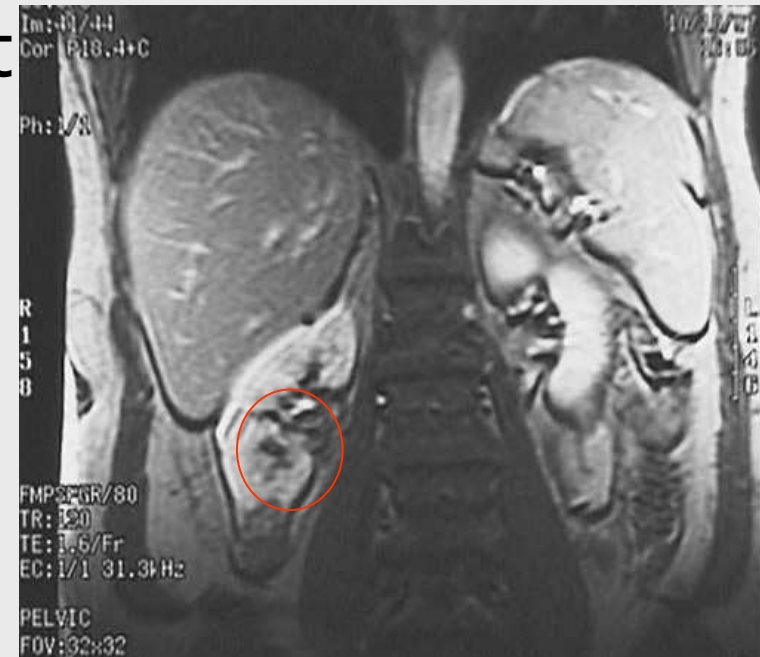
# Operative Strategie im Stadium T1a

→ organerhaltende Tumorresektion als Standardtherapie

- Metastasen < 2 %
- 5- und 10-Jahresdaten vergleichbar zur Nephrektomie
- Gleichwertige Komplikationsraten
- Signifikant höhere Raten chronischer Niereninsuffizienz nach Nephrektomie im Vergleich zum organerhaltenden Verfahren

# Organerhaltende Tumorresektion

- Lokalisation (zentral – peripher)
- Komplikationen
  - erhöhter Blutverlust
  - Eröffnung NBKS

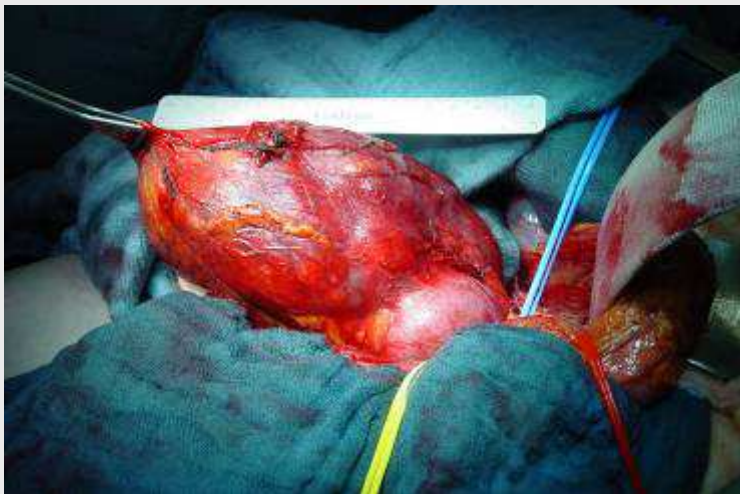


# Organerhaltende Tumorresektion

- Zugang
  - Flanke
  - Laparoskopisch



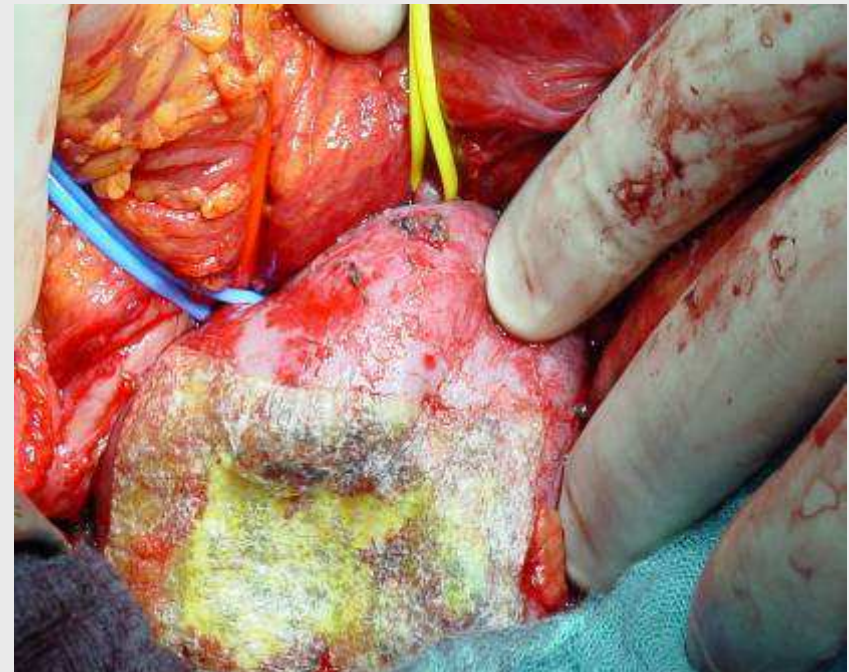
Ggf. in Ischämie durch Abklemmen der Hilusgefäße



Verlängerung der Ischämietoleranz  
durch Kühlung

# Organerhaltende Tumorresektion

- Versorgung des Resektionsgebietes
  - Eröffnung des Hohlsystems ?
    - Prophylaktische Anlage MJ/JJ
    - Blauprobe
  - Blutstillende Nähte
  - Deckung des Resektionsgrundes
    - Fettkapselanteile
    - Hämostyptika



# Therapie im Stadium T1b-T3b

- Radikale Tumornephrektomie (Robson, 1969)
  - Niere mit Fettkapsel
  - Regionale parahiläre u. paracavale/paraaortale Nddl. (*diagnostisch, selten therapeutisch durch Resektion occulter Mikrometastasen*)
  - Nebenniere (*Inzidenz für Metastase 2-6 %, CT-Befund*)
  - Perioperative Mortalität 0-2 %
  
- Adrenalektomie nur bei suspekter Nebenniere oder großem Oberpoltumor
- Regionale Lymphadenektomie nur bei auffälligem Befund
  
- Organerhaltende Therapie bei imperativer Indikation (Einzelniere, bilateraler Tumor)



# Tu-Nephrektomie

- Zugang: Flankenschnitt
  - Extraperitoneal
    - Nervenläsion → Bauchwandrelaxatio
    - Pleuraverletzung
    - Rippenfraktur



# Tu-Nephrektomie

## ■ Laparoskopische Nx

- T<sub>1-3a</sub>N<sub>0</sub> (<10-12 cm)

- Vergleichbare Zahlen

- Tumorkontrolle
- Komplikationsrate

- in Zentren

äquivalentes Verfahren  
zur offenen OP

Cleveland

n=100

Ø Tu 5,1 cm

OP-Zeit 2,8 h

Blutverlust 212 ml

Komplikation 14 %

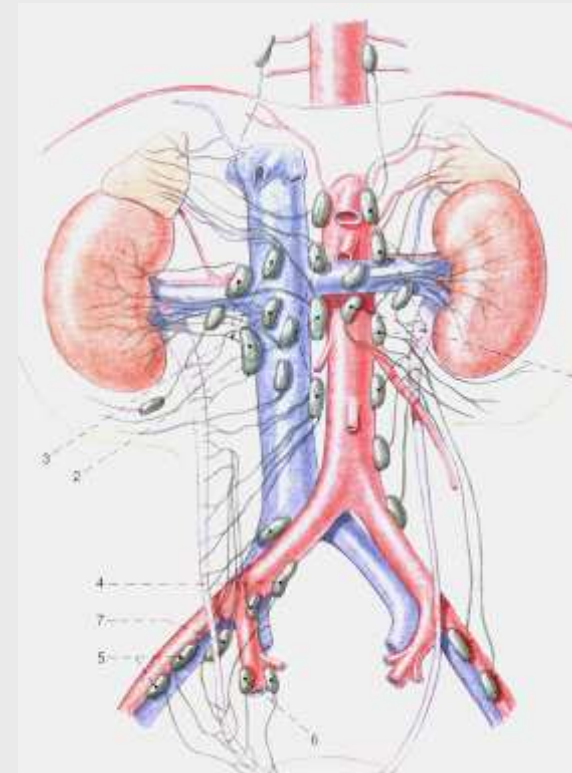
- major 3 %

Konversion 2 %

Novick CA. Laparoscopic and partial nephrectomy. Clinical Cancer Research 2004;10:6322-7.

# Tu-Nephrektomie

- Transperitoneale Nx
  - Großer Tumor
  - Cavazapfen
  - Lymphknotenmetastasen
  - Peritoneale Komplikationen (paralytischer Ileus, Peritonitis)
  - Große Wunde/Schnitt



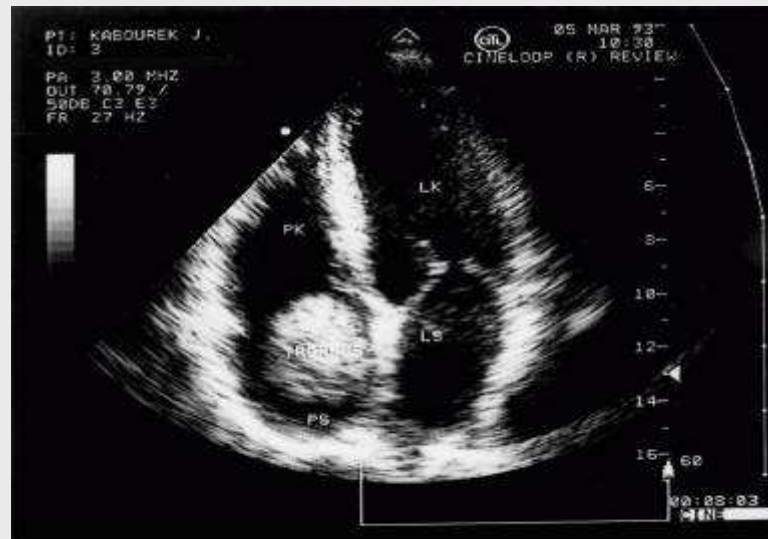
# Tu-Nephrektomie

- Thorakoabdominelle Nx
  - Cavazapfen
  - Lebermobilisation
  - Transthorakaler Zugang
    - Bülow-Saugdrainage
    - Pulmonale Komplikationen
  - Großer Schnitt/Wunde  
(3 Höhleneingriff)



# Cavazapfen

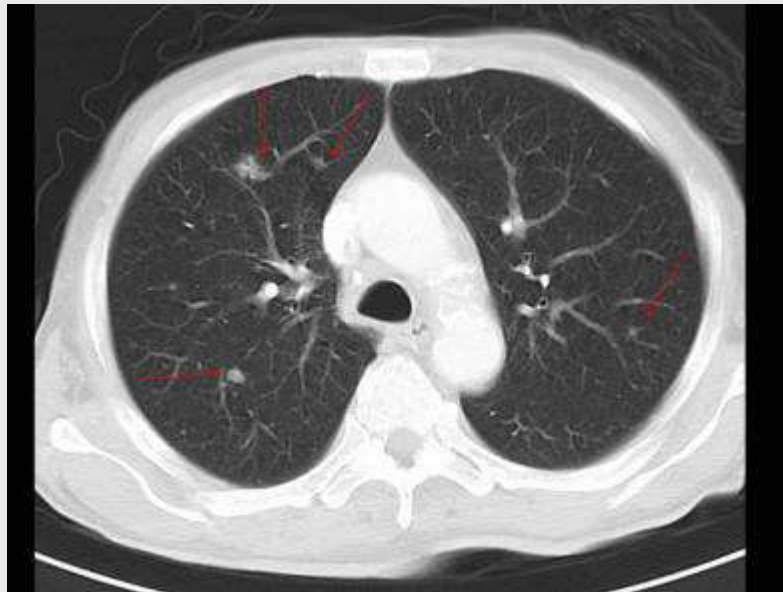
- Ausdehnung des Cavazapfen kein signifikantes Prognosekriterium
  - Supradiaphragmale Ausdehnung mit erhöhter operativer Morbidität/Mortalität
  - Interdisziplinäres Vorgehen mit Kardiochirurgie erforderlich
- Cavawandinfiltration ungünstig (5 JÜZ 69 % versus 26 %) Hatcher et al., 1991



# Nachsorge

- Kein Standard
  - Sono alle 3 Monate für 2 J. (70-80 % der Rezidive)
  - Danach alle 6 Mon. bis 5. Jahr
  - Danach 1x /Jahr
  - CT Abdomen bei auffälligem Befund, Röntgen-Thorax oder CT Thorax
- Risikoadaptiertes Vorgehen
  - Alter/AZ des Patienten
  - Prognosefaktoren ( > T3 / N+ / G3)
  - Intensivierte Nachsorge bei Hochrisikopatienten mit CT → Ziel Metastasen Chirurgie

# Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms



# Therapieoptionen

- Symptomatische Therapie
  - Palliative Nephrektomie (besseres Ansprechen auf systemische Therapie im metastasierten Stadium nach Entfernung des Primärtumors, Ausnahme: mTOR-Inhibitoren)
  - Metastasen Chirurgie
    - Palliativ
    - Kurativ
  - Medikamentöse Tumorthherapie
    - Antikörper gegen VEGF
    - Tyrosinkinaseinhibitoren
    - mTOR-Inhibitoren
  - Immuntherapie
- Chemotherapie ist nicht wirksam
- weitgehende Strahlenresistenz



# Symptomatische Therapie

- Schmerztherapie
- Bestrahlung bei Knochenschmerzen
- Applikation von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen
- Bluttransfusion bei Tumoranämie

# Metastasen Chirurgie



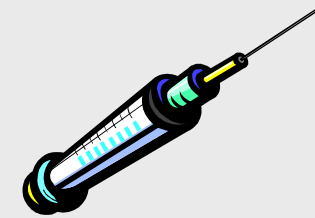
- Palliative Chirurgie
  - Verbesserung der Lebensqualität
    - Wiederherstellung der Funktionalität (patholog. Fraktur)
  - Reduktion von Symptomen (Blutung, Schmerz u.a.)
- Möglichkeit der R0-Resektion in ausgewählten Fällen als kurativer Therapieansatz

# Radiotherapie

- wenig strahlenempfindlicher Tumor
- Indikationen
  - Ossäre Metastasen
    - Palliativ als Monotherapie
      - Schmerz
      - drohende Fraktur
  - Hirnmetastasen
    - Gamma-Knife
    - Ganzhirnbestrahlung



# Chemotherapie



- Weitgehende Resistenz gegen klassische Chemotherapeutika (MDR-1) „*multi drug resistance*“
  - Genprodukt des MDR-1-Gens = P-Glykoprotein; transportiert Chemotherapeutika aktiv aus der Tumorzelle

# Medikamentöse Tumorthherapie

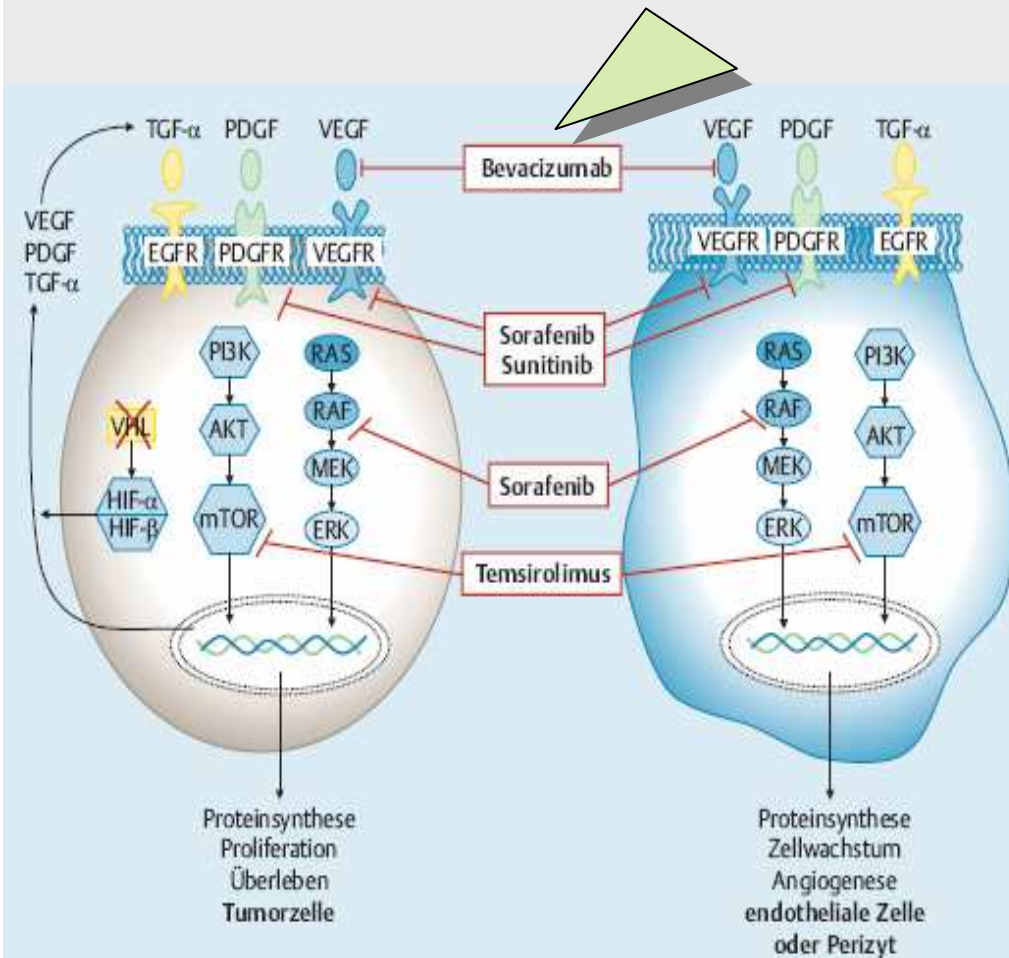


Abb. 1 Signaltransduktionswege in der Zelle.

## Antikörper gegen VEGF-A

- Bevacizumab (Avastin®), neutralisiert VEGF
- Anwendung in Kombination mit Interferon (IFN) $\alpha$
- i.v.-Infusion
- NW: Hypertonie, Proteinurie
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und höhere objektive Ansprechraten als Placebo + IFN $\alpha$

# Medikamentöse Tumorthherapie

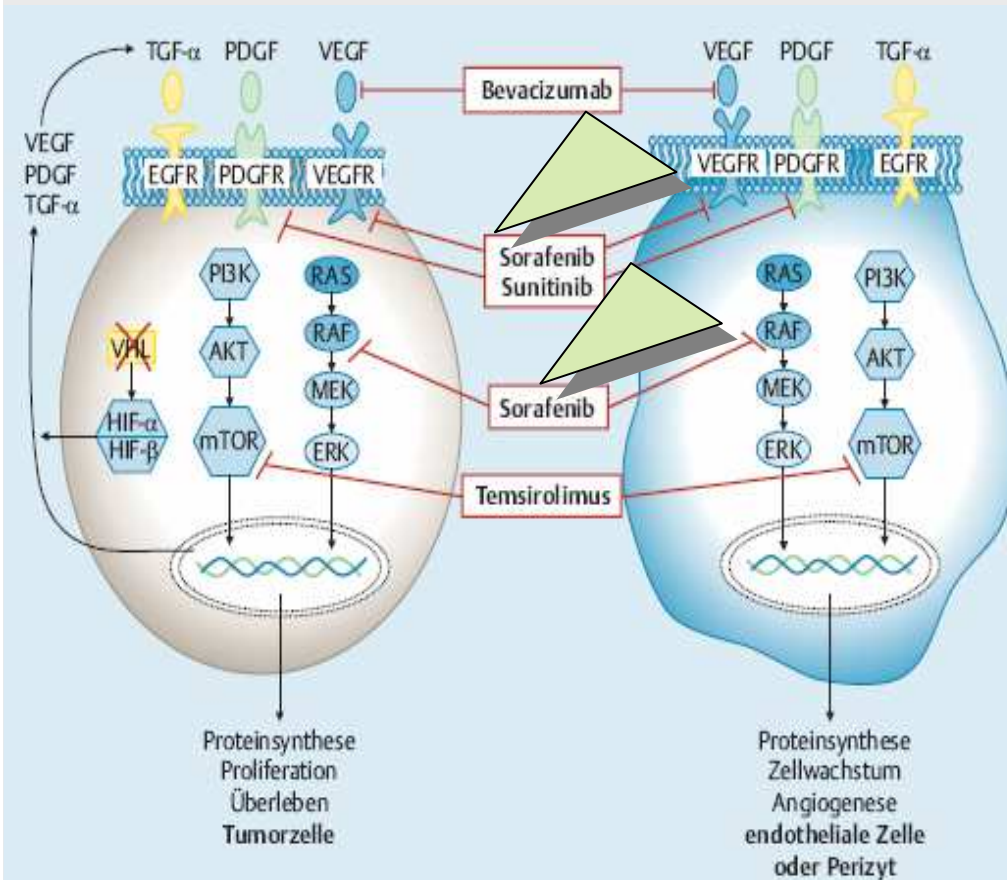


Abb. 1 Signaltransduktionswege in der Zelle.

## Tyrosinkinaseinhibitoren

- Sunitinib (Sutent®) und Sorafenib (Nexavar®), Blockade der Signaltransduktion am VEGF- und PDGF-Rezeptor in Tumor- und Gefäßzellen
- Tablettenform
- NW: Hypertonie, Hautveränderungen, GI-Symptome
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens

# Medikamentöse Tumorthherapie

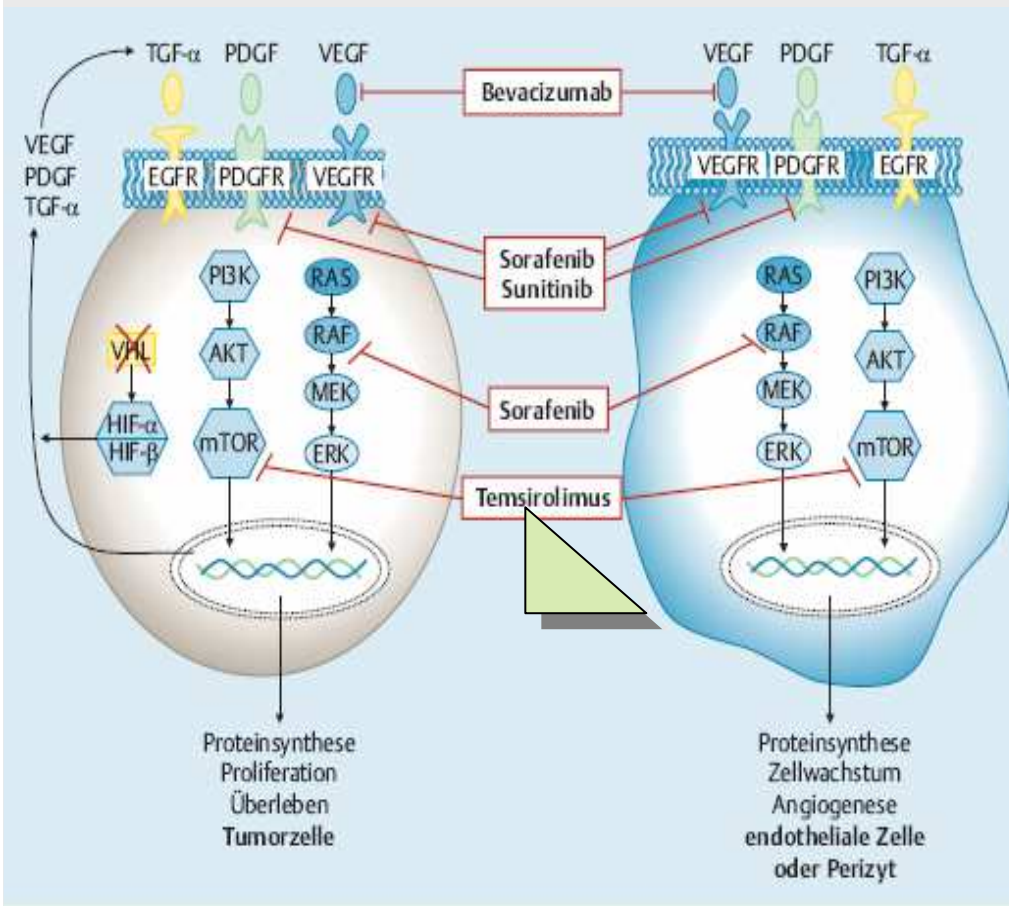


Abb. 1 Signaltransduktionswege in der Zelle.

## mTOR-Inhibitoren

- Temsirolimus (Torisel®), Blockade der Kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*), die zentrale Stellung in der Regulation der Zellproliferation und Apoptose hat
- i.v.-Infusion
- NW: Fatigue, GI-Symptome, Blutbild-veränderungen, Hypophosphatämie, Hyperlipidämie
- Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu IFN $\alpha$

# Immuntherapie

## ■ Interferon-alpha

- vor Einführung der Targeted-Therapie einzige verfügbare systemische Therapie im metastasierten Stadium
- zahlreiche Kombinationen mit Interleukin-2 und verschiedenen Chemotherapeutika (5-FU, Vinblastin) getestet: erhöht Ansprechraten, kein Unterschied im Gesamtüberleben für Kombinationstherapien
- signifikanter Überlebensvorteil in großer Cochrane-Analyse (2005) 3,8 Monate
- Einsatz in ausgewählten Fällen, bei Patienten mit gutem AZ, nur bei klarzelliger Histologie und geringer nicht-viszeraler Tumorlast