

## 2 Stand der Forschung

### 2.1 Das Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist mit einem Anteil von 1 % bis 2 % an allen soliden Tumoren eher selten, jedoch nach dem Prostata- und Blasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom. Pro Jahr ist in Deutschland mit etwa 11 000 Neuerkrankungen zu rechnen, die Inzidenz ist mit 4-8 / 100 000 Einwohner zunehmend (Pomer *et al.*, 1998). Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Der Altersgipfel für das Nierenzellkarzinom liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Weiterhin leiden afrikanische Amerikaner unter einem höheren Risiko und somit einer höheren Sterberate. Die Ursache dafür ist jedoch nicht bekannt. Epidemiologisch scheinen Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, diuretische Therapien und hormonelle Faktoren eine gewisse Rolle zu spielen (Godley & Ataga, 2000). Gesicherte Faktoren für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms sind eine chronische Niereninsuffizienz, insbesondere bei erworbener zystischer Nephropathie (1-2 % Erkrankungsrisiko), die von Hippel-Lindausche Krankheit (45 % Erkrankungsrisiko), eine positive Familienanamnese (bis zu 10 % Erkrankungsrisiko) und die tubuläre Sklerose (bis zu 10 % Erkrankungsrisiko) (Weißbach & Miller, 1998).

Die meisten Nierenzellkarzinome werden heute als Zufallsbefund anlässlich einer abdominalen Ultraschalluntersuchung oder Computertomographie diagnostiziert. Die früher als typisch beschriebenen klinischen Symptome Flankenschmerz, tastbarer Tumor und Hämaturie werden heute nur bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren angetroffen. Nur solche Tumoren können wegen ihrer Größe schmerzhaft und gelegentlich tastbar sein. Eine Hämaturie ist eher ein Spätsymptom, dies gilt auch für die allgemeinen Tumorsymptome wie Leistungsminderung, Gewichtsverlust, paraneoplastische Syndrome, welche meist erst Folge einer Metastasierung sind. Tumormarker mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität für ein Screening sind beim Nierenzellkarzinom bisher nicht bekannt.

Für die Prognose von entscheidender Bedeutung ist die Frage, ob es sich um ein lokal begrenztes oder metastasierendes Nierenzellkarzinom handelt. Beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für organbegrenzte Tumoren 70-90 %, so ist diese für lokal fortgeschrittene Tumoren mit Infiltration angrenzender Organstrukturen auf 15 % reduziert (Machtens *et al.*, 1999). Bei Fernmetastasierung liegt die mittlere Überlebenszeit noch immer unter 12 Monaten. Durch den ubiquitären Einsatz der Sonographie werden die meisten Tumoren heute allerdings in einem frühen Stadium entdeckt, wobei die Prognose dann hauptsächlich vom Lymphknotenzustand, weniger von der Tumorkategorie bzw. der Tumorgöße abhängig ist.

Nierentumore sind für ihre starke intra- und intertumorale morphologische Heterogenität bekannt. Sie sind durch ein Gemisch unterschiedlicher Zell- und Wachstumsformen gekennzeichnet und ihre phenotypischen Merkmale können sich während der Progression dramatisch ändern (Kovacs, 1999). In Deutschland findet seit den 80er Jahren die Mainzklassifikation der Nierenzellkarzinome breite Anwendung (Storkel, 1999), sie ist mit Modifikationen und Vereinfachungen in die im Dezember 1997 erschienene 2. Auflage der WHO-Klassifikation eingegangen (Mostofi & Davies, 1998) (siehe Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1 WHO-Klassifikation 1997 für das Nierenzellkarzinom mit Angabe der Inzidenzen

WHO-Klassifikation	Inzidenz-Häufigkeit
A. Nierenzellkarzinome	
- Klarzellkarzinom	ca. 80 %
- Granularzellkarzinom	<1 %
- Chromophobzelliges Karzinom	ca. 5 %
- Spindelzellkarzinom (spindelzellig-pleomorph)	1-2 %
- Zysten-assoziierte Nierenzellkarzinome	<1 %
- in Zyste entandenes Nierenzellkarzinom	<1 %
- zystisches Nierenzellkarzinom	<1 %
- Papilläres Nierenzellkarzinom (chromophiles)	12 %
B. Sammelrohrkarzinom (Duct-Bellini-Karzinom)	1-2 %

Unter morphologischen Gesichtspunkten werden die Nierentumoren in gutartige Tumoren und bösartige Tumoren eingeteilt. Zu den gutartigen Tumoren zählt man Lipome, wie das Angiomyolipom, und metanephrogene Adenome, sowie papilläre Adenome (Kovacs, 1999). Im Hinblick auf die histologischen Wachstumsformen wird zwischen kompakten, tubulopapillären und zystisch differenzierten Tumoren unterschieden, wobei insbesondere die kompakte Differenzierungsform mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.

Die pathologisch-anatomische Beschreibung des Nierenzellkarzinoms erfolgt über die TNM-Klassifikation. Das TNM-System zur malignen Klassifikation beruht auf den Arbeiten des Franzosen Pierre Denoix aus den Jahren 1943 bis 1952 und wird kontinuierlich den neuen Erkenntnissen angepasst. Es beinhaltet neben der Stadienerfassung die Kriterien der histologischen Typisierung und histopathologischen Differenzierung (Grading) (siehe Tabelle 2-2 und Abbildung 2-1). Das TNM-System beruht auf der Feststellung dreier Komponenten:

**T-** Ausdehnung des Primärtumors,

**N-** Fehlen oder Vorhandensein und Ausdehnung regionärer Lymphknoten, sowie

**M-** Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen.

Neben der klinischen Klassifizierung erlaubt es die histo-pathologische Einstufung des Tumors durch Zugabe eines „p“.

**Tabelle 2-2** TNM/pTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Nierenkarzinoms (UICC 1997)  
klinische und pathologische Klassifikation entsprechen einander

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weniger als 7cm, auf Niere begrenzt
T2	Tumor mehr als 7cm in größter Ausdehnung, auf Niere begrenzt
T3	Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, aber nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvenen oder V.cava unter Zwerchfell
T3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in V.cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Metastasen in solitärem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

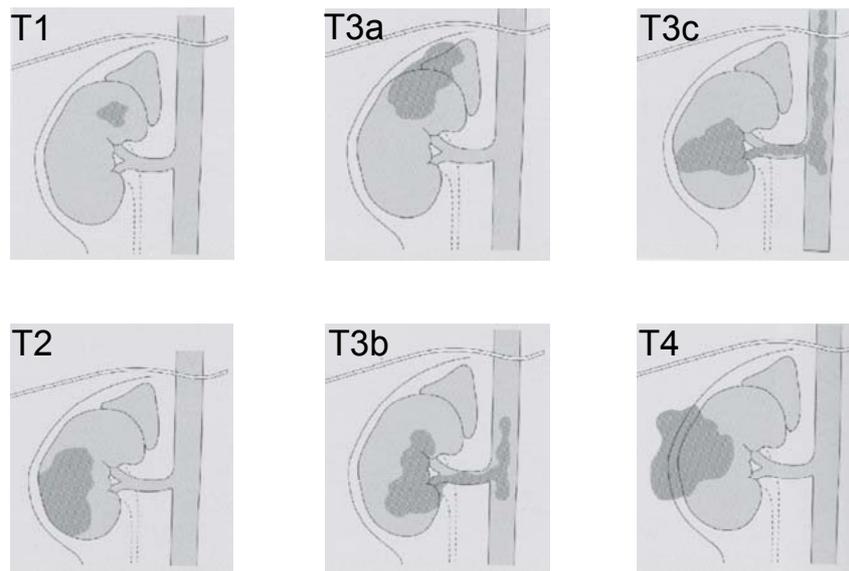


Abbildung 2-1 Tumorstadien des Nierenzellkarzinoms nach TNM-Klassifikation

Zytogenetisch lassen sich vier Grundmuster unterscheiden (Kovacs *et al.*, 1997). Die häufigste Form stellt das nicht-papilläre oder **klarzellige Karzinom** dar. Klarzellige Nierenkarzinome entstehen aus dem proximalen Tubulus. Zu 98 % besitzen sie einen Verlust des Chromosoms 3p und gehen häufig einher mit bestimmten Trisomien, wie z.B. 5q. Der gleichzeitige Verlust der Chromosomenregion 3p und die Duplizierung der 5q-Region resultiert in vielen Fällen aus einer nicht-homologen Rekombination zwischen den beiden Chromosomen. Spezifische Deletionen wurden an den Chromosomen 6q, 8p, 9p und 14q identifiziert. Ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines Nierenkarzinoms besitzen Familien mit der Von-Hippel-Lindau Krankheit (VHL). 25-45 % der betroffenen Familienmitglieder erleiden

im Alter über 50 ein Nierenkarzinom. Bei der VHL-Erkrankung liegt eine Inaktivierung des VHL-Gens auf Chromosom 3p vor. Das verantwortliche Tumorsuppressorgen konnte auf dem Chromosomenabschnitt 3p25 lokalisiert und anschließend kloniert werden (Latif *et al.*, 1993). In allen Geweben von VHL-assoziierten Nierenkarzinomen, sowie in 75 % aller sporadischen Nierenkarzinome sind beide Kopien des VHL-Gens inaktiviert (Kharbanda *et al.*, 2000).

**Papilläre oder chromophile** Tumoren machen etwa 10 % der Nierentumore aus. Sie entwickeln sich 8 bis 10 mal häufiger bei männlichen Patienten. Diese Tumoren entstehen auch aus dem proximalen Tubulus, besitzen jedoch keine VHL-Inaktivierung. Typisch sind auch hier bestimmte Trisomien, vor allem für das Chromosom 17 und 7. Die papillären Tumoren neigen besonders zu einem multifokalen Wachstum. In beiden Subtypen kann es zu sarkomatoiden Veränderungen kommen, die mit einer p53-Gen Inaktivierung assoziiert sind und somit zu einer schlechteren Prognose führen. Die weniger häufig auftretende Form des papillären familiären Nierenkarzinoms („hereditary papillary renal cell carcinoma HPRCC“) ist häufig mit Mutationen des c-Met Protoonkogen assoziiert, welches auf dem Chromosom 7q lokalisiert ist.

Das mit 5 % Anteil an den Nierenkarzinomen eher seltene **chromophobe** Karzinom zeigt in 75 % bis 100 % aller Fälle Chromosomenverluste in wechselnder Ausprägung (Chromosom 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21). Der chromophobe Typ besitzt ähnlich wie der onkozytäre Typ Mikrosatelliteninstabilitäten auf 14q und dokumentiert damit einen engen Zusammenhang bzw. Ursprung dieser beider Tumortypen. Zusätzlich findet sich in einer Vielzahl der Fälle eine Alteration des Restriktionsmusters mitochondrialer DNA. Das Zytoplasma der chromophoben Zellen wird durch die Anzahl von typischen intrazytoplasmatischen Vesikeln bestimmt, die nach Hämatoxylin & Eosin Färbung ein fein retikuliertes d.h. chromophobes Zytoplasma zeigen.

**Nierenonkozytome** stellen eine Sonderform der Nierenzellkarzinome dar, die eher als Nierenzelladenome bezeichnet werden, da sie keine Metastasen bilden. Ein Teil der Onkozytome zeigt eine Monosomie des Chromosoms 1 und / oder 14q sowie den Verlust des Y-Chromosoms, andere besitzen starke Translokationen zwischen den Chromosomen 11q und anderen.

Die Expression von sogenannten Zellzyklus-assoziierten „Proliferationsmarkern“ scheint eng mit dem Differenzierungsgrad von Tumoren verknüpft zu sein. Zahlreiche Marker wie MIB-1 (Ki-67 Antigen), PCNA („proliferating cell nuclear antigen“) und NOR („nuclear organizer regions“) wurden immunhistochemisch am Nierenparenchymkarzinomen untersucht (Machtens *et al.*, 1999). Diese Studien zeigten eine Übereinstimmung des MIB-1 Scores nicht nur mit der Tumorausdehnung, sondern auch mit dem Langzeitüberleben der Patienten. Für PCNA und NOR konnte keine unabhängige prognostische Bedeutung für Patienten

festgestellt werden. Für die Prognose der Nierenkarzinome sind Tumorsuppressorgene p53, RB, nm23 von eher geringer Bedeutung.

Bisherige Untersuchungen zur Beteiligung von Onkogenen, Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktoren-Rezeptoren an der Pathogenese bzw. Progression des Nierenzellkarzinoms konzentrierten sich besonders auf den epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR), den „transforming growth factor“ (TGF), die Familie der ras-Protoonkogene, sowie auf die Transkriptionsfaktoren erbB, c-jun, c-raf-1, HER-2/neu und das c-myc Protoonkogen. Alterationen des c-H-ras-Protoonkogens wurden an etwa 2-6 % der untersuchten Nierenzellkarzinome gefunden. In den untersuchten Nierenzellkarzinomen fand sich eine Überexpression von c-myc und c-fos, sowie eine inverse Korrelation von EGFR-1 und Her2/neu-Expression (Weidner *et al.*, 1990).

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms ist in erster Linie chirurgisch und besteht bei den nichtmetastasierten Fällen in der radikalen Tumornephrektomie. Hierbei werden der Nierentumor, die Fettkapsel und die Fascia Gerota entfernt. Kleinere Tumoren, bis zu einem Durchmesser von 4 cm, können auch mit gleichem Erfolg organerhaltend operiert werden (Fischer *et al.*, 2000). Die Therapie des kleinen auf die Niere beschränkten Tumors erscheint unproblematisch gegenüber den Problemen mit lokal fortgeschrittenen, lymphknotenpositiven beziehungsweise fernmetastasierten Karzinomen.

Die Radiotherapie hat bei metastasierten Nierenzellkarzinom nur gegen die Knochenmetastasen Bedeutung. Der Stellenwert der chirurgischen Entfernung der Metastasen ist bisher nicht ausreichend geklärt. Die reine Chemotherapie mit Vinblastin oder 5-Fluorouracil (5-FU) erreicht nur marginale Ansprechraten und ist als wirkungslos aufgegeben worden.

Viel Hoffnung für die Behandlung des metastasierten Nierenkarzinoms liegt derzeit in der Immuntherapie oder einer kombinierten Immun-Chemotherapie. Nach Anwendung von Immuntherapien, welche meist auf einer systemischen Gabe der Zytokine Interferon- $\alpha$ -2a (IFN- $\alpha$ -2a) und Interleukin-2 (IL-2) basieren, kann bei ca. 30 % der Patienten mit Metastasen eine objektive Remission erzielt werden. Ein deutschlandweites Nationales Tumorprojekt – Nierenzellkarzinom prüft derzeit die Kombination von IL-2, IFN- $\alpha$ -2a mit 5-FU für die palliative und adjuvante Situation. Eine prospektive randomisierte Studie mit metastasierten und fortgeschrittenen Nierenkarzinompatienten konnte in der Kombination von Vinblastin mit IFN- $\alpha$ -2a eine mittlere Überlebenszeit von 67 Wochen im Vergleich zu Vinblastin allein mit 37 Wochen zeigen (Godley & Ataga, 2000). Dabei handelt es sich aber nur um palliative Therapien, deren Einfluss auf das Überleben der Patienten noch nicht sicher abschätzbar sind (Weißbach & Miller, 1998). Neue Ansätze zur Therapie des Nierenzellkarzinoms sind somit dringend erforderlich.

