

Klassifikation und molekulare Veränderungen des Nierenzellkarzinoms

Diagnostische und therapeutische Aspekte

Unter dem Begriff Nierenzellkarzinom werden unterschiedliche Tumortypen zusammengefasst. Ihre Kenntnis hat Einfluss auf die Auswahl neuer Behandlungsstrategien. Die International Society of Urothology (ISUP) hat Vorschläge erarbeitet, auf deren Grundlage die derzeitige World-Health-Organization-(WHO)-Klassifikation der Nierentumoren (von 2004) angepasst werden wird. Dabei werden neue molekulare Erkenntnisse berücksichtigt, und die Klassifikation der Nierentumoren wird um neue Tumortypen erweitert.

HOLGER MOCH

SZO 2013; 3: 5-9.



Holger Moch

Die Klassifikation der Nierentumoren wurde über die letzten 30 Jahre mehrfach geändert. Ausgehend von der Mainz-Klassifikation (1), bei der im Wesentlichen morphologische Veränderungen zur Nierentumorklassifikation herangezogen wurden, konnten durch den Einsatz von Immunhistochemie, Zytogenetik und Molekularpathologie neue Tumorentitäten charakterisiert werden.

Tumortypen in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2004

Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2004 basierte auf der Konsensuskonferenz in Heidelberg 1996 (2). In der WHO-Klassifikation von 2004 verständigte man sich auf die Bezeichnungen «klarzelliges», «papilläres», «chromophobes» und «Sammelrohrkarzinom» für die häufigsten malignen epithelialen Nierentumortypen, neben denen das «papilläre Adenom», das «Onkozytom» und das «Angiomyolipom» als benigne Tumortypen anerkannt wurden (Tabelle 1). Neue und seltene Tumortypen, die in der WHO-Klas-

sifikation von 2004 enthalten sind, werden zunehmend diagnostiziert. Die Kenntnis dieser Nierentumortypen ist von praktischer Bedeutung, da diese Tumoren bei korrekter Diagnose eine spezifische Therapie erhalten sollten.

Von Bedeutung waren in der WHO-Klassifikation 2004 neue Nierentumortypen mit charakteristischen chromosomalen Translokationen. Eine Übersicht über translokationsassoziierte Nierentumoren wird in Tabelle 2 gegeben. Wesentliche Exponenten solcher Tumoren sind das Synovialsarkom und der primitive neuroektodermale Tumor (PNET/Ewing-Sarkom) der Niere, die normalerweise im Weichgewebe respektive im Knochen auftreten. Beide Tumoren haben spezifische Translokationen. PNET der Niere sind charakterisiert durch die Translokation $t(11;22)(q24;q12)$ mit dem Fusionstranskript des EWS-Gens (22q12) und dem ETS-assoziierten Onkogen FLI1 (11q24). Synoviale Sarkome haben die Translokation $t(X;18)$ mit dem Fusionstranskript SYT-SSX, welches durch eine RT-PCR-Untersuchung nachgewiesen werden kann. Früher wurden wahrscheinlich einzelne Fälle von synovialen Sarkomen als adulte Wilms-Tumoren diagnostiziert. Charakteristisch für synoviale Sarkome ist das Auftreten von Zysten, die radiologisch präoperativ identifiziert werden können. Bei Einsatz einer spezifischen Chemotherapie sind teilweise günstige Verläufe zu beobachten.

Erwähnenswert ist weiterhin die Gruppe der Xp11.2-Translokationstumoren. Dieser Tumortyp wurde primär im Kindes- und auch jungen Erwachsenenalter beschrieben (3). Ungewöhnlich für diesen Tumor-

ABSTRACT

Classification and recent molecular findings of renal tumors

Renal cancer is a heterogeneous disease, which is reflected in the 2004 World Health Organization-Classification of renal tumors. The International Society of Urothology (ISUP) has established a consensus conference in Vancouver in 2012. This consensus conference has made recommendations for a future WHO-Classification. This review highlights new tumor entities and recent molecular findings of renal cancer.

Keywords: renal cancer, classification, tumor subtypes.

Tabelle 1:

WHO-Klassifikation der Nierentumoren von 2004

Epitheliale Nierenzelltumoren:

maligne:	Klarzelliges Karzinom Papilläres Karzinom Chromophobes Karzinom Sammelrohrkarzinom Medulläres Karzinom der Niere Karzinom assoziiert mit Neuroblastom Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom Nierenkarzinom, nicht klassifizierbar
benigne:	Papilläres Adenom Onkozytom

Metanephrische Tumoren:

Metanephrisches Adenom
Metanephrisches Adenofibrom
Metanephrischer Stromatumor

Nephroblastische Tumoren:

Nephrogene Reste
Nephroblastom

Mesenchymale Tumoren:

Kindesalter:	Klarzellsarkom Mesoblastisches Nephrom Rhabdoidtumor
Erwachsene:	Sarkome und benigne mesenchymale Tumoren Angiomyolipom Juxtaglomerulärer Tumor

Gemischte mesenchymale und epitheliale Tumoren:

Zystisches Nephrom
Gemischter Epithel- und Stromatumor
Synoviales Sarkom*

Neuroendokrine Tumoren:

Karzinoid
Neuroendokrines Karzinom
Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)
Neuroblastom
Phäochromozytom

Keimzelltumoren und Lymphome

Metastasen

*Gemäss Vancouver-Konferenz sollen die synovialen Sarkome aus der Gruppe der gemischten mesenchymalen und epithelialen Tumoren entfernt und bei den Sarkomen genannt werden.

typ ist ein papilläres Wachstum, wobei die Zellen ein klarzelliges Zytoplasma aufweisen. Diese Tumoren haben unterschiedliche Translokationen, die alle in eine Genfusion des Gens TFE3 münden. Häufige Translokationen sind t(X;1)(p11.2;q21) sowie die Translokation t(X;17)(p11.2;q25). Diese resultieren in eine Fusion des ASPL- und TFE3-Gens. Solche Translokationskarzinome können auch im Erwachsenenalter auftreten. Während die Prognose bei Kindern respektive Jugendlichen nur in wenigen Fällen ungünstig ist, ist die Prognose bei den seltenen Translokationskarzinomen im Erwachsenenalter eher schlecht (4, 5).

Gemischte Epithel- und Stromatumoren sind ungewöhnliche Tumoren, die vornehmlich oder fast ausschliesslich bei perimenopausalen Frauen beobachtet werden. Wie bei den Synovialsarkomen finden sich makroskopisch bei den gemischten Epithel- und Stromatumoren meistens Zysten. Somit ist eine radiologische Abgrenzung zwischen den bösartigen Synovialsarkomen und den gutartigen gemischten Epithel- und Stromatumoren präoperativ nicht möglich. *Tabelle 3* zeigt eine Zusammenstellung der Nierentumoren mit überwiegend zystischem Wachstumsmuster.

Neue Tumorentitäten der Vancouver-Klassifikation

Im Rahmen der Vancouver-Konferenz 2012 wurde empfohlen, weitere Tumorentitäten in eine künftige WHO-Klassifikation aufzunehmen (*Tabelle 4*). Für die genannten Tumoren existieren ausreichende pathologische und molekulare Befunde, die eine eigene Tumorentität gerechtfertigt erscheinen lassen. Andere Entitäten, beispielsweise das schilddrüsenähnliche Nierenzellkarzinom, werden als provisorisch bezeichnet, um noch weitere klinische und morphologische Daten zu diesen seltenen Tumortypen zu sammeln. Das tubulozystische Nierenzellkarzinom ist eine Tumorentität, die früher häufig als Sammelrohrkarzinom diagnostiziert wurde, aber eine deutlich günstigere Prognose aufweist (6). Diese Tumoren zeigen ein Immunprofil, welches den papillären Nierenzellkarzinomen ähnelt. Aufgrund ihrer besonderen Morphologie sollten sie jedoch sowohl von den papillären Karzinomen als auch von den Sammelrohrkarzinomen abgegrenzt werden.

Interessant sind zwei neue Nierentumortypen, die primär bei Dialysepatienten mit Nieren im Endstadium identifiziert wurden (7). Es handelt sich um das sogenannte «acquired cystic disease»-assoziierte Nierenzellkarzinom und um das klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinom. Das «acquired cystic disease»-assoziierte Nierenzellkarzinom tritt in erworbenen Zystennieren auf, also bei Patienten nach langjähriger Hämodialyse. Auch diese Tumoren sind mehrheitlich zystisch und präsentieren sich mit teils

Tabelle 2:

Translokationsassoziierte Nierentumoren

Ewing-Sarkom (PNET)	t(11;22) (q24;q12)
Synoviales Sarkom	t(X,18) (p11;q11)
Mesoblastisches Nephrom*	t(12;15) (q13;q25)
Klarzelliges Sarkom*	t(11;22) (q13;q12)
Nierenkarzinome mit Translokation *	t(X;17) (q11.2;q25) t(6;11) (p21;q12)

*vorwiegend im Kindesalter

Tabelle 3:

Nierentumoren mit prominenter Zystenbildung

- ▲ Klarzelliges Karzinom mit Zysten
- ▲ Multilokuläres zystisches Nierenkarzinom
- ▲ Gemischter Epithel- und Stromatumor
- ▲ Zystisches Nephrom
- ▲ Synoviales Sarkom
- ▲ Papilläres Karzinom mit Zysten

papillären, teils klarzelligen Strukturen und Ablagerung von Oxalatkristallen. Während dieser Tumortyp ausschliesslich bei Nieren im Endstadium auftritt, wird das klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinom auch in einem sporadischen Kontext gefunden. Die Bezeichnung ist etwas problematisch, da sowohl das papilläre als auch das klarzellige Nierenzellkarzinom schon eigene Nierentumortypen repräsentieren. Das klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinom hat aber einen unterschiedlichen molekularen Hintergrund und verläuft in der Regel günstig (8).

Die Gruppe der Translokationskarzinome wird bereits in der WHO-Klassifikation von 2004 erwähnt. Gemäss der Vancouver-Konsensuskonferenz ist jedoch nicht vorgesehen, für jedes einzelne Translokationskarzinom eine eigene Tumorentität zu schaffen, sondern alle Tumoren in die Gruppe der MiT-Translokationsfamilie aufzunehmen. Das umfasst auch seltene Tumoren wie die TFEB- und die t(6;11)-Translokationskarzinome. In der Gruppe der familiären Nierenzellkarzinome wird neu das hereditäre Leiomyomatosis-assoziierte Nierenzellkarzinom als gesonderter Subtyp anerkannt. Dieser Tumortyp tritt häufig im Zusammenhang mit Leiomyomen des Uterus auf (9). Der Tumor hat eine spezifische Keimbahnmutation des Fumarat-Hydratase-Gens auf Chromosom 1q42.

Prognostische und prädiktive Biomarker von Nierentumoren

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms, insbesondere des metastasierten Nierenzellkarzinoms, hat sich in den letzten Jahren deutlich geändert. Insbesondere aufgrund der Verfügbarkeit von neuen Medikamenten ergeben sich neue Therapieoptionen. In diesem Zusammenhang wäre die Verfügbarkeit von Biomarkern wünschenswert, die ein Ansprechen auf solche Medikamente vorhersagen lassen. An der Vancouver-Konsensuskonferenz wurde jedoch festgehalten, dass bis anhin keine Biomarker existieren, die eine zuverlässige Vorhersage des Therapieansprechens zulassen, wie es zum Beispiel beim Lungenkarzinom (EGFR-Mutation und andere) oder beim malignen Melanom (BRAF-Mutation) der Fall ist. Es existieren jedoch beim Nierenzellkarzinom verschiedene Biomarker, die die Diagnostik des Nieren-

zellkarzinoms erleichtern (10). Dadurch hat sich die Zuverlässigkeit der Diagnostik bei Nadelbiopsien von Nierenkarzinomen signifikant verbessert.

Prognoseparameter

Die etablierten Prognoseparameter wie der histologische Grad und das Tumorstadium bilden weiterhin die Grundlage der Einschätzung des Verhaltens von Nierenzellkarzinomen und damit jeder Therapieentscheidung. Hier ergeben sich aber nach der Vancouver-Konsensuskonferenz neue Aspekte. Es bestand unter den Uropathologen Konsens, dass das Fuhrman-Gradierungssystem für das klarzellige und das papilläre Karzinom geeignet ist, jedoch nicht für die anderen Nierentumortypen (11). Insbesondere wurde empfohlen, chromophobe Nierenzellkarzinome nicht zu gradieren. Für onkozytäre Neoplasien (chromophobes Nierenzellkarzinom, Onkozytom) wird der «Hybrid-onkozytäre Tumor der Niere» besser charakterisiert, wobei dieser Tumortyp noch nicht als eigene Entität angesehen werden kann. Konsensus bestand ebenfalls darin, dass das Ausmass der Tumornekrose und der sarkomatoiden Differenzierung unabhängige prognostische Informationen liefert. Im Gegensatz zum konventionellen Angiomyolipom wird neu das epitheloide Angiomyolipom als maligner Tumor angesehen.

Neue molekulare Erkenntnisse mit potenzieller Therapierelevanz

Mit neuen Therapiemöglichkeiten, vor allem mit den Angiogenesehemmern, sind in verschiedenen Studien sehr gute Ergebnisse erzielt worden. Die hohen Kosten dieser Therapien legen nahe, dass man mit prädiktiven Testverfahren das Ansprechen vorhersagt. Die Mehrzahl der klarzelligen Nierenzellkarzinome zeigt genetische Veränderungen des VHL-Gens auf Chromosom 3p. Die VHL-Inaktivierung bei Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen führt zu einer vermehrten Akkumulation von HIF, was zur verstärkten Expression von verschiedenen Wach-

Tabelle 4:

Vancouver-Klassifikation: Vorschläge für neue Nierentumortypen und provisorische Nierentumorentitäten

Neue epitheliale Nierentumortypen

- ▲ Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
- ▲ «Acquired cystic disease»-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- ▲ Klarzelliges und papilläres Nierenzellkarzinom
- ▲ MiT-Familie der Translokationskarzinome (einschl. t(6;11)-Nierenzellkarzinom)
- ▲ Hereditäres Leiomyomatosis-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Provisorische Nierentumorentitäten

- ▲ Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom
- ▲ «Succinat-Dehydrogenase-B-Defizienz»-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- ▲ ALK-Translokations-assoziiertes Nierenzellkarzinom

tumsfaktoren führen kann. Über Rezeptoraktivierungen werden die Angiogenese, die Proliferation und die Metastasierung beeinflusst. Insofern wird davon ausgegangen, dass potenzielle prädiktive Biomarker bei diesem Signalweg identifiziert werden können.

In der kürzlich durchgeführten Studie TARGE (Sorafenib versus Plazebo) bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen wurden der VHL-Mutationsstatus und die Plasmalevel von CAIX, VEGF, TIMP1 und Ras p21 erhoben, jedoch konnten zwar prognostische, aber keine zuverlässigen prädiktiven Marker identifiziert werden (12). Auch der Nachweis der CAIX-Expression mittels Immunhistochemie ist weder von prognostischer noch prädiktiver Aussagekraft für das Ansprechen auf Sunitinib.

Da mittlerweile zahlreiche neue Tumorentitäten identifiziert wurden, die ebenfalls ein hellzelliges Zytoplasma aufweisen, jedoch nicht die charakteristische VHL-Genmutation der klarzelligen Nierenkarzinome zeigen, sollten Nierentumoren in klinischen Studien einer zentralen Befundung unterzogen werden, damit man nicht Tumoren ohne VHL-Alterationen einschliesst. Bahnbrechend könnten neue Erkenntnisse sein, die kürzlich mittels Next-Generation-Sequencing erhoben wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass im klarzelligen Nierenkarzinom neben VHL weitere Gene mit Bedeutung für das Chromatin-Remodeling (u.a. PBRM1) sehr häufig mutiert sind (13, 14).

Ein grosses Problem für die neuen Therapieansätze ist die Entwicklung der Resistenz. Wegen dieses Phänomens wird derzeit insbesondere die intratumorale Heterogenität angeschuldigt. Einige kürzlich publizierte Arbeiten konnten zeigen, dass das Nierenzellkarzinom eine sehr hohe Anzahl von verschiedenen Tumorzellklonen beherbergt, sodass die Wahrscheinlichkeit des Wachstums von Zellklonen mit Resistenz gegen solche Therapien überdurchschnittlich hoch ist (15). Unter anderem wurde auch gezeigt, dass sich Metastasen sehr stark von dem molekularen Profil ihrer Primärtumoren unterscheiden (16).

Renal Cell Carcinoma Network (RCCNet) für die interdisziplinäre Zusammenarbeit

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms wird zunehmend komplex und bedarf der engen Zusammenarbeit von Spezialisten verschiedener Fachdisziplinen. Eine korrekte histologische und molekularpathologische Diagnostik sollte der Bewertung der Therapieerfolge vorangehen. Die Subtypen des Nierenkarzinoms repräsentieren daher immer eine seltene Erkrankung. Nur wenige Fachärzte in der Schweiz sind auf die Behandlung dieser Patienten spezialisiert. Vor Kurzem wurde das Renal Cell Carcinoma Network (RCCNet) in der Schweiz gegründet (17). Das RCCNet steht allen medizinischen Onkologen und

anderen Fachärzten offen, um die Diagnostik, die Therapie und die Nachsorge von Patienten mit Nierenzellkarzinomen zu verbessern. Im Rahmen des RCCNet wird schweizweit eine Plattform zur Diskussion praxisrelevanter Aspekte zur Therapie des Nierenzellkarzinoms angeboten. Das RCCNet wurde 2011 gegründet und bietet unter anderem auch ein virtuelles Tumorboard an. ▲

Prof. Dr. med. Holger Moch
Institut für Klinische Pathologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: holger.moch@usz.ch

Quellen:

1. Thoenes W, Stoerkel S, Rumpelt H: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas, and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 125–43.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, DeLahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183(2): 131–33.
3. Argani P, Antonescu CR, et al.: Primary renal neoplasms with the ASPL-*TFE3* gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001; 159(1): 179–92.
4. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, et al.: Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(8): 1149–60.
5. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, Eble JN, Struckmann K, Schraml P, Moch H: Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(9): 1117–32.
6. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Chevillet JC: Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(3): 384–92.

Merkpunkte

- ▲ **Die verschiedenen Nierentumortypen** besitzen charakteristische genetische Veränderungen, die die Grundlage der gegenwärtigen Tumorklassifikation bilden.
- ▲ **Die heutige Diagnostik der Nierentumoren** setzt die Kenntnis verschiedener Tumortypen voraus und erfordert verschiedene immunhistochemische und molekulare Untersuchungen. Eine künftige WHO-Klassifikation der Nierentumoren wird neue Tumortypen umfassen.
- ▲ **Klinische Studien sollten eine exakte Stratifizierung** der Nierentumoren nach ihren morphologischen und genetischen Veränderungen fordern, um mögliche prädiktive Biomarker zu identifizieren.

7. Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, et al.: Spectrum of Epithelial Neoplasms in End-Stage Renal Disease: An Experience From 66 Tumor-Bearing Kidneys With Emphasis on Histologic Patterns Distinct From Those in Sporadic Adult Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 141–53.
 8. Gobbo S, Eble JN, et al.: Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(8): 1239–45.
 9. Tomlinson IP, Alam NA et al.: Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30(4): 406–10.
 10. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H: Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol* 2009; 55(4): 851–63.
 11. Delahunt B, Sika-Paotonu D, et al.: Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2001; 35(8): 1134–39.
 12. Pena C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM: Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *Clinical cancer research* 2010; 16(19): 4853–63.
 13. Pawlowski R, Muhl SM, Sulser T, Krek W, Moch H, Schraml P: Loss of PBRM1 expression is associated with renal cell carcinoma progression. *J Int Can* 2013; 132(2): E11–17.
 14. Varela I, Tarpey P, et al.: Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011; 469(7331): 539–42.
 15. Xu X, Hou Y, Yin X, et al.: Single-cell exome sequencing reveals single-nucleotide mutation characteristics of a kidney tumor. *Cell* 2012; 148(5): 886–95.
 16. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al.: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 883–92.
 17. Rothschild S, Stenner F: Das Renal Cell Carcinoma Network (RCC Net). *Schweizerische Ärztezeitung* 2013; 94(33): 1201–02.
-