

Besonders bei jüngeren Patienten an einen seltenen Tumortyp denken

# Seltene Nierentumore

Das Nierenzellkarzinom stellt mit einem Anteil von 90% die häufigste maligne Läsion der Niere dar. 10% entfallen auf vom Nierenbecken ausgehende und andere seltene Tumoren wie Nierensarkome oder Metastasen (1). Die derzeitige auf zytogenetischen Veränderungen basierende Einteilung stellt einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der rein morphologischen Einteilung dar. Dieser Artikel beschreibt die neue Einteilung und die therapeutischen Optionen.

**+** Le carcinome des cellules rénales représente avec une proportion d'environ 90% la lésion maligne la plus fréquente. 10% sont associés au bassin du rein et à d'autres tumeurs rares telles que le sarcome rénal ou les métastases (1). La classification actuelle, basée sur des changements cytogénétiques, représente une avance considérable sur la classification purement morphologique. Cet article décrit la nouvelle classification et les options thérapeutiques.

Den grössten Anteil unter den Nierenzellkarzinomen bilden die klarzelligen Nierenzellkarzinome, gefolgt von den papillären und von den chromophoben Nierenzellkarzinomen.

In den letzten Jahren konnte eine Reihe an seltenen Entitäten entdeckt werden welche in der aktualisierten WHO-Klassifikation für Nierentumore von 2016 neu angeführt wurden (Tab. 1) (2).

Die derzeitige Einteilung ist ein grosser Fortschritt gegenüber der nur auf morphologischen Kriterien basierenden Einteilung. Die Zuordnung zu einem bestimmten Tumortyp gibt Auskunft über das biologische Verhalten in Bezug auf Progression und bedingt über das Ansprechen auf eine Therapie (klarzellig vs. nicht klarzellig). Diese Information ist in Bezug auf Progression und Therapieansprechen sogar aussagekräftiger als ein Grading der Tumore (3). Eine Auswahl und nähere Beschreibung einiger seltener maligner Nierentumore:



**Dr. med. Olivia Köhle**  
St. Gallen



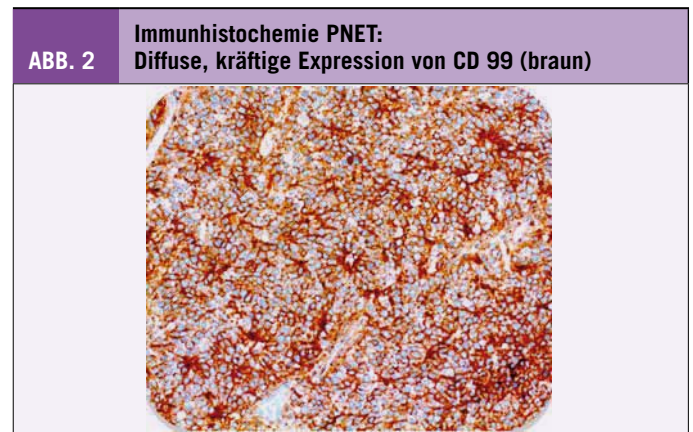
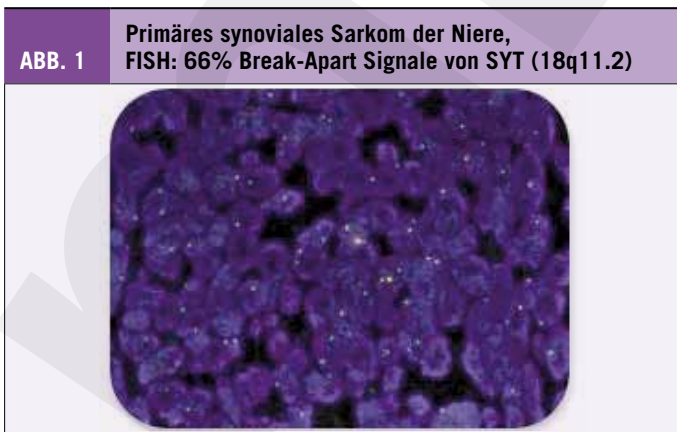
**Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid**  
St. Gallen

## Das Tubulozystische Nierenzellkarzinom

Dieses Karzinom wurde ursprünglich als Low-Grade-Ductus-Bellini-Karzinom beschrieben und als Verwandter des papillären Nierenzellkarzinoms vermutet. In einer kürzlich erschienen Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Tumore keine Polysomie 7 bzw. 17 haben und somit kein Zusammenhang dieses Tumortyps mit dem papillären Nierenzellkarzinoms besteht (4).

## Das hereditäre Leiomyomatose-assoziierte Nierenzellkarzinom

Dieses Karzinom ist durch eine Keimbahnmutation des FH-Gens, das für Fumarathydratase kodiert, gekennzeichnet. Morphologisch imponieren diese Tumoren als papilläre Nierenzellkarzinome, deren Zellen jedoch typische Aufhellungszonen neben den Kernen aufweisen. Es sind vor allem Patientinnen von diesem Syndrom betroffen und es treten neben multiplen Leiomyomen auch Leiomyosarkome auf. Die Nierenzellkarzinome im Rahmen dieses Syndroms treten schon bei jungen Patienten auf, sind sehr aggressiv und metastasieren häufig (3).



**TAB. 1 WHO Klassifikation der Nierentumore von 2016 (2)**

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8990/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
		Ewing sarcoma	9040/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Angiomyolipoma	8860/0
Collecting duct carcinoma	8319/3	Epitheloid angiomyolipoma	8960/1*
Renal medullary carcinoma	8610/3*	Leiomyoma	8890/0
MT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Haemangioma	9120/0
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Lymphangioma	9170/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8481/3*	Haemangioblastoma	9161/1
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Schwannoma	9560/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Papillary adenoma	8260/0	<b>Mixed epithelial and stromal tumour family</b>	
Oncocytoma	8290/0	Cystic nephroma	8959/0
<b>Metanephric tumours</b>		Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric adenoma	8325/0	<b>Neuroendocrine tumours</b>	
Metanephric adenonbrome	9013/0	Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Metanephric stromal tumour	8935/1	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
<b>Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children</b>		Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nephrogenic rests		Phaeochromocytoma	8700/0
Nephroblastoma	8960/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Renal haematopoietic neoplasms	
Paediatric cystic nephroma	8959/0	Germ cell tumours	
<b>Mesenchymal tumours</b>		<b>Metastatic tumours</b>	
<b>Mesenchymal tumours occurring mainly in children</b>		The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Clear cell sarcoma	8964/3		
Rhabdoid tumour	8963/3		
Congenital mesoblastic nephroma	8963/1		
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

\* New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

**Multilokulär zystische Renalzellneoplasie niedriger metastatischer Potenz**

Diese Tumore zeigen zu einem hohen Prozentsatz eine VH-Mutation und in 25% ein LOH 3p. Die hohe Ausreifung mit einem niedrigen Grading (G1) ist Zeichen eines nicht aggressiven biologischen Verhaltens, weshalb es bis jetzt keinen beschriebenen Fall einer Metastasierung eines solchen Tumors gegeben hat (3).

**Succinatdehydrogenase-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom**

Auch dieses Karzinom tritt bei einer Keimbahnmutation auf, in diesem Fall des SDH-Gens. Häufig haben diese Patienten eine Anamnese oder Familienanamnese mit Paragangliomen oder gastrointestinalen Stromatumoren (3).

**Das Synovialsarkom**

Primäre Synovialsarkome stellen eine äusserst seltene Differentialdiagnose renaler Raumforderungen dar. Synovialsarkome sind

high-grade Tumore und machen 5–10% aller Weichteilsarkome aus (5,6,7). Sie können nahezu überall im Körper auftreten, am häufigsten jedoch in der unteren (62%) und der oberen (21%) Extremität. Metastasen treten in 50%–70% der Fälle auf, somit ist die Prognose schlecht (8,9). Charakteristisch für Synovialsarkome ist das häufige Vorkommen von Zysten im Tumorgewebe (10,11).

**Der Primitive neuroektodermale Tumor der Niere**

Der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) der Niere entspricht dem Ewing Sarkom.

PNETs sind seltene und hochaggressive Neoplasien, welche hauptsächlich im Rumpf oder Achsenskelett junger Erwachsener vorkommen (12,13). Die Prognose ist schlecht mit einer 5-Jahres-disease-free survival rate von 45%-55% (13).

**Diagnostik**

Aufgrund des vermehrten Einsatzes des Ultraschalls in der urologischen Diagnostik sowie von Schnittbildverfahren in der Radiologi-

gie wird eine zunehmende Anzahl an Nierenraumforderungen als Zufallsbefunde detektiert (14).

Die Ultraschalluntersuchung ist zwar schnell verfügbar, günstig und strahlungsfrei, zur exakten Charakterisierung sowie Beurteilung der Ausdehnung sind jedoch meistens Schnittbildverfahren (CT/MRT) erforderlich.

Hinsichtlich dem Nachweis und der Differenzierung von Nierenraumforderungen ist die MRT der CT ebenbürtig (15).

Bei Neudiagnose eines Nierentumors sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

**Obligat:**

- Sonographie
- Abdomen/Becken – CT oder MRT
- CT-Thorax

**Fakultativ:**

- Duplex/Dopplersonographie (Tumorthrombus)
- MRT-Schädel (Symptome)
- Angiographie (am ehesten noch bei imperativer Indikation zur organerhaltenden Operation)
- Knochenszintigraphie (Symptome, erhöhte AP)

**Bildmorphologie renaler Raumforderungen**

Obwohl keine bildgebende Modalität die Histologie einer soliden Nierenraumforderung mit 100%iger Sicherheit vorhersagen kann, erlaubt das multiphasische Multidetektor-CT anhand der Charakteristik des KM-Verhaltens einer Nierenläsion in den einzelnen Untersuchungsphasen in >90% eine ätiologische Zuordnung, die weitere diagnostische Verfahren oftmals erübrigt. Allgemein gilt ein KM-Enhancement von >15 HE in der nephrographischen (venösen) Phase im Vergleich zur Nativuntersuchung als malignitätsverdächtig (16).

Das klarzellige Nierenzellkarzinom kann aufgrund seines kräftigen girlandenförmigen Enhancements mit zentraler Hypoperfusion gut erkannt werden. In den meisten Fällen ist das Nierenzellkarzinom eine solide Raumforderung, es kann sich aber auch als zystische oder invasiv wachsende Läsion darstellen (14).

TAB. 2 Bosniak-Klassifikation (18)		
Bosniak-Klassifikation	Merkmale	Empfehlung
I	Einfache Zysten ohne Wandverdickung, Septen, Kalzifikationen oder solide Komponenten. Dichtegleich zu Wasser und ohne KM-Aufnahme	Benigne
II	Zysten mit feinen Septen <1 mm oder kleinen Kalzifikationen in Zystenwand oder Septen. Homogene Läsionen mit höherer Dichte ohne KM-Aufnahme <3 cm Größe mit scharfer Berandung	Benigne
III	Mehr Septen möglich. Minimale KM-Aufnahme dünner Septen oder Wand. Minimale Verdickung von Zystenwand oder Septen, dicke oder körnige Verkalkungen, noch keine Weichteilkomponenten mit KM-Aufnahme. Intrarenale Läsionen mit höherer Dichte >3 cm Größe ohne KM-Aufnahme und generell guter Begrenzung	Verlaufskontrollen, teilweise maligne
IV	Zystische Läsionen mit verdickten irregulären Wänden oder Septen mit KM-Aufnahme	Chirurgische Intervention oder aktive Überwachung – >50% sind maligne
V	Eindeutig maligne Zyste mit KM aufnehmenden Weichteilkomponenten	Chirurgische Intervention, zumeist maligne

Läsionen, die relativ homogen und weniger kräftig Kontrastmittel aufnehmen, entsprechen meist papillären oder chromophoben Karzinomen. Darüber hinaus ist differenzialdiagnostisch aber auch an einen Lymphombefall der Niere oder an einen mesenchymalen Tumor zu denken (17).

Alle weiteren Entitäten des Nierenzellkarzinoms sind in der Bildgebung kaum zu unterscheiden.

In Bezug auf das Synovialsarkom der Niere können präoperative radiologische Untersuchungen nur selten einen Hinweis auf die Entität des Tumors geben (10).

Für zystische Raumforderungen der Niere wird die Bosniak-Klassifikation angewandt, um die Wahrscheinlichkeit der Malignität einer Läsion zu klassifizieren.

Die Bosniak-Klassifikation unterscheidet 5 verschiedene Kategorien von zystischen Nierenraumforderungen. Das Malignitätspotential steigt mit zunehmender Kategorie. Jede Kategorie geht mit einer Behandlungsempfehlung einher (Tab. 2) (18).

**Therapie**

**Chirurgische Therapie:**

Die radikale Tumornephrektomie stellt gemäss Leitlinien die Therapie der Wahl bei unilateralen Nierentumoren >7 cm oder bei Tumoren ≤7 cm und anatomisch komplizierter intrarenaler Lage mit einer potentiell hohen Komplikationsrate bei elektiver Indikation dar und wird über einen retroperitonealen, transperitonealen oder laparoskopischen Zugang durchgeführt.

Die radikale laparoskopische Tumornephrektomie hat sich als Operationstechnik der Wahl für alle renalen T1- bis T2-Tumoren durchgesetzt, die nicht der Organerhaltung zugeführt werden können. Bei grossen Tumoren oder Tumoren mit Beteiligung der V. renalis oder der V. cava inferior ist die offene Operationstechnik weiterhin als Standard anzusehen.

Die organerhaltende Nierentumorchirurgie stellt die leitlinienkonforme Therapie der Wahl für Patienten mit einem organbegrenzten Nierentumor von ≤7 cm dar (16).

Mangels sicherer präoperativer Artdiagnostik werden seltene Nierentumore, soweit sie auf die Niere begrenzt sind, meist wie das Nierenzellkarzinom durch die vollständige Resektion behandelt.

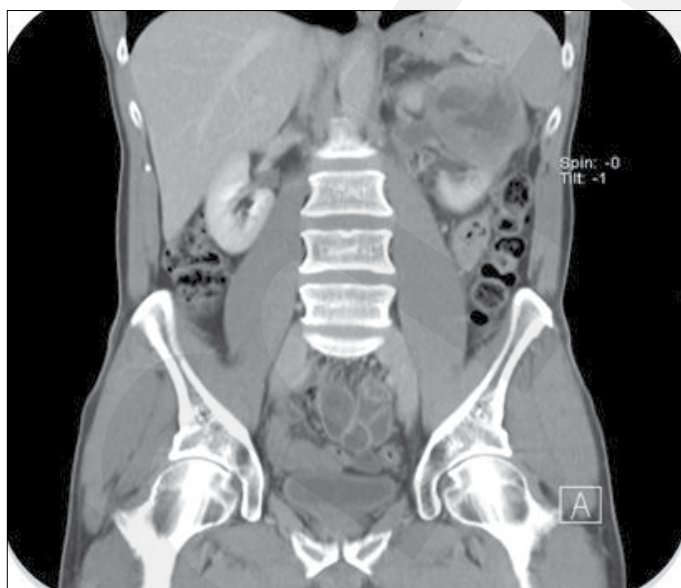


Abb. 3: CT Abdomen/Becken mit KM: Primäres synoviales Sarkom der linken Niere mit Tumorinfiltration der Vena renalis



### Systemische Therapie:

Beim nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom gibt es aufgrund des seltenen Auftretens wenige hochwertige Studien über das Management im metastasierten Setting (19).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es keine Standardempfehlung für Patienten mit nicht klarzelligen Karzinomen gibt. Somit können Patienten mit nicht klarzelligen Nierenzellkarzinomen gemäss dem Behandlungsschema für klarzellige Karzinome als first line Therapie mit dem Tyrosinkinase Inhibitor Sunitinib bzw. Pazopanib oder mit Bevacizumab/Interferon behandelt werden, in der second line Therapie können die gängigen Therapeutika wie beim klarzelligen Karzinom angewendet werden (Checkpoint-Inhibitoren, TKI, seltener mTOR Inhibitoren) (20).

Es sollte versucht werden, wann immer möglich Patienten mit nicht klarzelligen Karzinomen in Studien einzuschleusen.

Die Therapie dieser Tumore basiert auf ihrer Histologie und nicht auf den Ort ihrer Entdeckung:

### Synovialsarkome:

Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie bedarf beim Synovialsarkom aufgrund der geringen Anzahl beschriebener Fälle weiterer Untersuchungen.

In den publizierten Fällen wurden am häufigsten Anthracycline (Adriamycin oder Epirubicin) mit Ifosamid verwendet (21).

### PNET:

Durch eine adjuvante Chemotherapie kann die Prognose verbessert werden, wobei am häufigsten Adriamycin, Etoposid, Dactinomycin, Vincristin, Cyclophosphamid und Ifosamid zum Einsatz kommen (22). Die Rolle der Radiotherapie ist unklar, diese kann jedoch bei lokaler Tumorprogredienz in Erwägung gezogen werden (13).

**Dr. med. Olivia Köhle**

**Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid**

Klinik für Urologie, Kantonsspital  
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen  
Olivia.Koehle@kssg.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Es sollte vornehmlich bei jüngeren Patienten mit Nierentumoren an einen seltenen Tumortyp gedacht werden.
- ◆ Die histologischen Nierentumortypen unterscheiden sich in ihrer Prognose.
- ◆ Die Kenntnis der molekularen Veränderungen in den einzelnen Nierenkarzinomen gewinnt zunehmend Einfluss auf die Auswahl der Therapieverfahren.
- ◆ Patienten mit seltenen Nierentumoren sollten, wann immer möglich, in klinische Studien eingeschlossen werden.
- ◆ Bei zystischen Nierentumoren ist zu beachten, dass differentialdiagnostisch neben Tumoren mit sehr guter Prognose auch an hochmaligne Tumore gedacht werden sollte (synoviales Sarkom, papilläres Karzinom).

### Message à retenir

- ◆ En particulier chez les jeunes patients atteints de tumeurs du rein il faudrait penser à un type rare de tumeur
- ◆ Les types de tumeurs rénales histologiques diffèrent dans leur pronostic
- ◆ La connaissance des changements moléculaires dans le carcinome rénal individuel gagne de plus en plus d'influence sur la sélection des thérapies
- ◆ Les patients atteints de tumeurs rénales rares devraient, autant que possible, être inclus dans les essais cliniques
- ◆ Pour les tumeurs rénales kystiques il est à noter que le diagnostic différentiel doit prendre en compte en outre des tumeurs avec un très bon pronostic aussi des tumeurs de haute malignité (sarcome synovial, carcinome papillaire).

### Literatur:

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93:88–96
2. Moch H et al. The 2016 WHO Classification of Tumors of the urinary system and male genital organs. Fourth Edition. 2016, Lyon, France
3. Haitel A. Pathologie und Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms. *Urologik Jahrgang* 24/17
4. Tran T et al. Tubulocystic renal cell carcinoma is an entity that is immunohistochemically and genetically distinct from papillary renal cell carcinoma. *Histopathology* 2016; 68: 850–857
5. Weiss S, Goldblum J, Publishing M. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis, MI: Mosby 2001.
6. Milchgrub S, Ghandur-Mnaymneh L, Dorfman HD, Albores-Saavedra J. Synovial sarcoma with extensive osteoid and bone formation. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:357–363.
7. Miettinen M, Virtanen I. Synovial sarcoma—a misnomer. *Am J Pathol* 1984;117: 18–25.
8. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2087–2094.
9. Okcu MF, Munsell M, Treuner J et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol* 2003;21: 1602–1611.
10. Moch H. Die Bedeutung der aktuellen Nierentumorklassifikation für Diagnostik und Therapie. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2008; 15(1): 28–31
11. Köhle O, Abt D, Rothermundt C et al. Soft tissue sarcomas of the kidney. *Rare Tumors* 2015; 7: 5635
12. Gefen A, Arush MW, Eisenstein I, Vlodavsky E, Abdah-Bortnyak R, Postovsky S. Primitive Neuroectodermal Tumor of the Kidney with Renal Failure. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(8):520-2.
13. Thyavithally YB, Tongaonkar HB, Gupta S, Kurkure PA, Amare P, Muckaden MA, Desai SB. Primitive Neuroectodermal Tumor of the Kidney: A Single Institute Series of 16 Patients. *Urology* 2008;71(2):292-6.
14. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ et al. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170:699–703
15. Kreft BP, Muller-Miny H, Sommer T et al. Diagnostic value of MR imaging in comparison to CT in the detection and differential diagnosis of renal masses: ROC analysis. *Eur Radiol* 1998;7(4):542–547
16. Clevert D.-A., Sterzik A, Braunagel M, Notohamiprodjo M, Graser A. Moderne Bildgebung von Nierentumoren. *Urologe* 2013;52:515–526
17. A. Heidenreich. *Urologe* 2011;50(Suppl 1):208–215
18. Bosniak MA. The Bosniak renal cystclassification: 25 years later. *Radiology* 2012; 262(3):781–785
19. Pal SK, Choueiri TK. Systemic Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma of Variant Histology. In: *Renal Cell Carcinoma*, Tannir NM (Ed), Oxford American Oncology Library, New York 2014
20. Ljungberg B, Albiges L, Besalah K et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, Guidelines, 2017 Editio
21. Iacovelli R, Altavilla A, Ciardi A, Urbano F, Manai C, Gentile V, Cortesi E. Clinical and pathological features of primary renal synovial sarcoma: analysis of 64 cases from 11 years of medical literature. *BJU Int.* 2012; 27: 1464–1410
22. Sun C, Du Z, Tong S, Xu K, Ding W, Sun J, Ding Q. Primitive Neuroektodermal tumor of the kidney: case report and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 279.