

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Das Nierenzellkarzinom aus der  
Sicht des Pathologen**

Haitel A

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft*

*9) (Ausgabe für Österreich), 33-35*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Das Nierenzellkarzinom aus der Sicht des Pathologen

A. Haitel

## Zusammenfassung

Mit der so genannten „Vancouver-Modifikation“ wurde die WHO-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms von 2004 um mehrere Typen des Nierenzellkarzinoms erweitert. In diesem Artikel sollen vor allem die neuen Tumortypen vorgestellt werden.

## Einleitung

Seitdem das Nierenzellkarzinom (NZK) Ende des 19. Jahrhunderts erstmals von Grawitz entdeckt und als Hypernephrom beschrieben wurde, sind viele weitere Typen definiert worden, die auch in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurden.

2015 wurde die WHO-Klassifikation von 2004 ergänzt bzw. wurden manche Tumoren umbenannt, sodass sich nun die Einteilung wie in Tabelle 1 dargestellt ergibt [1]. Zusätzlich wurden drei neue Entitäten provisorisch aufgenommen: das „thyroid-like“ follikuläre Karzinom, das Succinatdehydrogenase-B-Defizienz-assoziierte NZK und das „Anaplastic lymphoma kinase“- (ALK) Translokationskarzinom.

## Häufige Typen

### Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das häufigste NZK (ca. ¾ aller NZKs) geht von den proximalen Tubuli aus. Es ist makroskopisch von dottergelber Farbe und meist scharf begrenzt mit Einblutungen und Nekrosen, vor allem in aggressiveren Tumoren.

Histologisch ist der Tumor aus Zellen mit wasserklarem bis zart eosinophilem Zytoplasma und pflanzenzellartiger Begrenzung aufgebaut.

Typisch ist die Aberration des VHL-Gens durch Mutation oder Hypermethylierung, seltener kommen auch andere Mutationen vor, wie z. B. PBRM1, SETD2, BAP1, JARID1A [2]. Die wichtigste zy-

**Tabelle 1:** „International Society of Urological Pathology“- (ISUP) Vancouver-Modifikation der histologischen Klassifikation der Nierentumoren der WHO (2004) (Auszug – Renalzellkarzinome). Mod. nach [1].

Klarzelliges Renalzellkarzinom
– Multilokulär zystisches klarzelliges Neoplasma von niedrig maligner Potenz (Multilokulär zystisches Renalzellkarzinom)
Papilläres Renalzellkarzinom
– Typ 1
– Typ 2
Chromophobes Renalzellkarzinom
Hybrid onkozytär chromophober Tumor
Sammelrohrkarzinom – Ductus-Bellini-Karzinom
Renal medulläres Karzinom
Translokationskarzinom der MiT-Familie
– Xp11 Translokationskarzinom (TFE3)
– t(6/11) Nierenzellkarzinom (TFEB)
Karzinom-assoziiert mit Neuroblastom
Muzinös tubulär spindelzelliges Karzinom
Tubulozystisches Renalzellkarzinom
„Acquired Cystic Disease“-assoziiertes Renalzellkarzinom
Klarzellig (tubulo-) papilläres Renalzellkarzinom
Hereditäres-Leiomyomatose- und Renalzellkarzinom-assoziiertes Renalzellkarzinom (HLRCC-RCC)
Renalzellkarzinom – unklassifiziert
<b>Provisorisch aufgenommene Entitäten:</b>
„Thyroid-like“ follikuläres Renalzellkarzinom
Succinatdehydrogenase-B-Defizienz-assoziiertes Renalzellkarzinom
Renalzellkarzinom mit ALK-Translokation

togenetische Veränderung ist sicherlich der Verlust von 3p, es sind aber auch andere Veränderungen (LOH 14q, 8p und 9p, gains 5q und 12q) beschrieben.

### Multilokulär zystische renale Neoplasie von niedriger maligner Potenz (ehemals multilokulär zystisches Renalzellkarzinom)

Dieser Tumortyp kommt in ca. 4 % der klarzelligen Karzinome vor und wird zumeist als Zufallsbefund entdeckt.

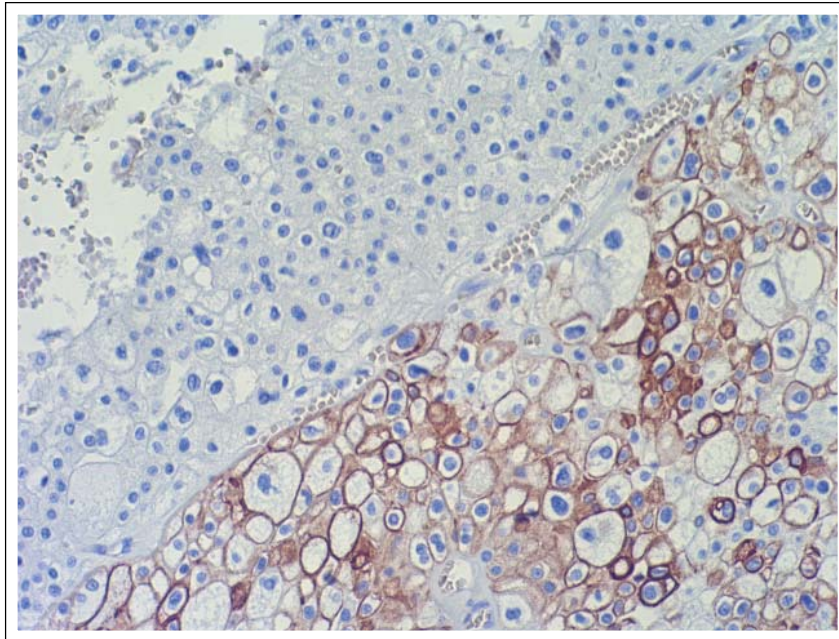
Die bereits makroskopisch erkennbaren Zysten werden histologisch von einem einlagigen Epithel ausgekleidet, dessen Zellen einem Grad-1-Karzinom entsprechen. In 74 % finden sich auch in diesen Tumoren ein LOH 3p und VHL-Mutationen in 25 %. Da selbst in weit angelegten Studien mit mehr als 200 Patienten keine Rekurrenz oder Metastasierung aufgetreten ist, wurde der Name geändert.

### Papilläre Renalzellkarzinome

Sie machen ein Fünftel aller NZKs aus. Häufig findet man diese multipel, auch bilateral und in Kombination mit papillären Nierenrindenadenomen. Makroskopisch sind sie von gelber bis rotbrauner Farbe, weicher Konsistenz und einer Pseudokapsel umgeben:

- Typ 1 mit dünnen Papillen, kleinen Zellen mit basophilem Zytoplasma und kleinen Kernen, Schaumzellen.
- Typ 2 mit dicken Papillen, die Zellen mit reichlich granulär eosinophilem Zytoplasma und größeren, pleomorphen Kernen und Stratifikation des Epithels.

Zytogenetisch findet man neben der Tri-/Polysomie 7 und 17 auch weitere Gains (Typ 1: 8q, 12q, 16q und 20, Typ 2: 8q) und Losses (Typ 1: 9p, Typ 2: 1p und 9p). Zusätzlich finden sich MET- und FH-Alterationen, wenngleich nicht so häufig in den spontanen papillären



**Abbildung 1:** Hybrid onkozytär chromophober Tumor: immunohistochemische Färbung mit CK7 (Cytokeratin 7); der Onkozytomanteil im linken oberen Bereich färbt sich nicht (blau) an, der Anteil des chromophoben Karzinoms im rechten unteren Bereich färbt sich braun an.

NZKs, verglichen mit den hereditären Formen des NZK.

### Chromophobes NZK

Das dritthäufigste NZK ist der chromophobe Typ mit ca. 5 % aller Nierenmalignomen, makroskopisch von meist blass graubrauner Farbe und scharf demarkiert ohne prominente Pseudokapsel.

Histologisch zeigen die Tumorzellen eine typische perinukleäre Aufhellung. Neben dem von hellen Zellen dominierten Typ gibt es auch die eosinophile Variante, die den Zellen des Onkozytoms ähnelt, aber, wie auch die Tumorzellen des hellzelligen Typs, Cytokeratin 7 exprimiert. Häufig zeigen diese Tumoren bizarre Kerne, auch doppelkernige Tumorzellen kommen vor. Dennoch sind diese Tumoren biologisch wenig aggressiv, auch wenn sie groß und von fortgeschrittenem Stadium sind. Lediglich Tumoren mit spindelzelligen (sarkomatoiden) Abschnitten neigen zur Metastasierung.

Zytogenetisch finden sich vor allem Monosomien, aber auch Polysomien der Chromosomen 1, 2, 6, 10 und 13.

### Hybrid onkozytär chromophober Tumor

Tumoren mit Anteilen sowohl eines Onkozytoms als auch eines chromophoben NZK kommen vor allem in Patienten

mit Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und bei der renalen Onkozytose vor, entstehen aber auch sporadisch (Abb. 1). Diese Tumoren sind biologisch nicht aggressiv, Nierenbiopsien dieser Tumoren sind jedoch nur begrenzt aussagefähig.

### ■ Seltene Typen

#### Ductus-Bellini-Karzinom und medulläres Karzinom

Von den beiden im Nierenmark auftretenden, hoch aggressiven Karzinomen – dem Ductus-Bellini-Karzinom (DB-NZK) und dem medullären Karzinom – kommt zweites, welches praktisch ausschließlich in schwarzen Patienten mit Sichelzellanämie auftritt, in unseren Breiten kaum vor, es ähnelt aber sehr dem Sammelrohr- oder Ductus-Bellini-Karzinom.

Makroskopisch zeigt das – von den Sammelrohren ausgehende – Ductus-Bellini-Karzinom eine grauweiße Schnittfläche. Man erkennt bereits makroskopisch ein diffuses Wachstum durch die unscharfe Begrenzung. Ca. 0,5 % aller NZKs sind von diesem Typ.

Histologisch finden sich tubulopapilläre Strukturen eingelagert in reichlich fibrosiertes desmoplastisches Tumorstroma. Auch eine Schleimbildung ist möglich. Manche DB-NZKs ähneln auch Urothelkarzinomen mit fibrosiertem

Tumorstroma, für dessen Unterscheidung eine immunhistochemische Untersuchung hilfreich ist. Aber auch zytogenetisch finden sich nur in erstem typischerweise LOH 8p, 16p, 1p, und 9p sowie Gain 13q.

### Translokationskarzinome der Mikroophthalmie-Transkriptionsfaktor-Familie

Das häufigere Translokationskarzinom ist jenes mit der Translokation von Xp11 (so genanntes TFE3-Translokationskarzinom), das seltenere jenes mit der Translokation von 6p11 (TFEB-Translokationskarzinom). Während bei erstem mindestens 5 verschiedene Translokationen bekannt sind – z. B. t(X;1)(p11.2;q21), Fusionsprodukt PRCC-TFE3, t(X;1)(p11.2;p34), Fusionsprodukt PSF-TFE3 und t(X;17)(p11.2;q25), Fusionsprodukt ASPL-TFE3 –, ist beim TFEB-Translokationskarzinom nur eine Translokation bekannt.

Makroskopisch und mikroskopisch ähneln diese Tumoren den klarzelligen Karzinomen, mit ungewöhnlichen Verkalkungen und papillären Strukturen.

Diese sehr seltenen Karzinome finden sich häufiger bei Kindern, aber vereinzelt auch bei Erwachsenen. Insgesamt scheinen sich diese Tumoren biologisch aggressiv zu verhalten, wenngleich ASPL-TFE3-Translokationskarzinome sich aggressiver als PRCC-TFE3-Karzinome verhalten dürften.

### Muzinös spindelzelliges Nierenzellkarzinom

Dieser makroskopisch weißgraue bis gelbe solide Tumor zeigt histologisch zwischen kleintubulären Strukturen spindelzellige Zellelemente mit variabel dazwischen gelegenen muzinösen Arealen. Dieser Tumor kann große Ähnlichkeit mit papillären Renalzellkarzinomen haben. Muzinös spindelzellige Karzinome zeigen jedoch keine Polysomie 7 oder 17.

Obwohl vereinzelt Metastasierung und eine sarkomatoide Entdifferenzierung beschrieben wurden, sind diese Tumoren wenig aggressiv.

### Tubulozystisches Renalzellkarzinom

Dieser Tumortyp, früher als Low-grade-Ductus-Bellini-Karzinom begrenzt, ist

zumeist scharf umschrieben und von niedrigem Stadium. Histologisch sind die teils kleinen, teils ausgeweiteten Zysten von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, mit großen Kernen mit prominenten Nukleolen. Das Vorkommen von Polysomie 7 und 17 lässt an eine Verwandtschaft mit dem papillären Renalzellkarzinom denken. Dieser Tumor hat eine äußerst gute Prognose, wengleich auch vereinzelt Lokalrezidive und Metastasen beschrieben wurden.

### „Acquired Cystic Disease“-assoziertes Renalzellkarzinom

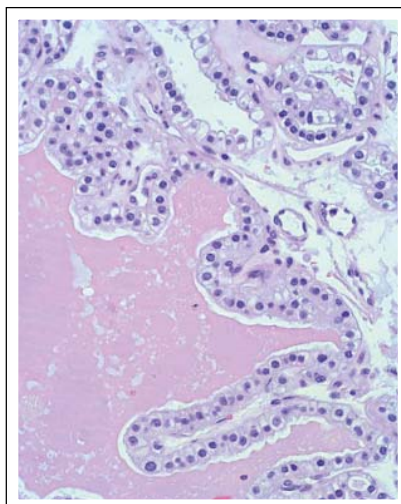
Dieser Subtyp zeigt große Zellen mit eosinophilem Zytoplasma, die stellenweise kribriforme Strukturen ausbilden, manchmal in Zystenwänden entstehen, können aber auch als solide Variante vorliegen und Oxalatkristalle sind charakteristisch.

Häufig sieht man auch in „End-stage-kidneys“ Zysten mit gleichartigem Epithel. Diese potenziellen Vorstufen bezeichnet man als atypische Zysten oder Zysten mit Epithelproliferationen.

Unter allen in „End-stage-kidneys“ entstehenden Tumortypen ist dieser der aggressivste, wengleich auch er nur selten metastasiert.

### Klarzellig (tubulo-) papilläres Renalzellkarzinom

Diese primär in „End-stage-kidneys“ beschriebenen Tumoren (Abb. 2) sind scharf umschrieben mit blasser bis weißer Schnittfläche, zum Teil solide, manchmal aber auch kleinzystisch.



**Abbildung 2:** Klarzellig (tubulo-) papilläres Renalzellkarzinom in der konventionellen HE-Färbung. Monomorphe mittelgroße Zellen, die vereinzelt papilläre Strukturen ausbilden, mit wasserklarem Zytoplasma und uniformen Kernen.

Die Morphologie ist typisch mit kleinen uniformen Zellen von niedrigem nukleärem Grad und kleinpapillären Exkreszenzen. Auch ist das immunhistochemische Profil mit CK7/Ca9-Positivität und CD10- und Racemase-Negativität charakteristisch. Meistens sind die Tumoren klein und es wurden bis dato keine Metastasen beschrieben.

Molekularpathologisch finden sich weder ein LOH3p noch eine VHL-Mutation oder Polysomie 7 oder 17.

Das mit der hereditären Leiomyomatose vorkommende und das Neuroblastom-assozierte Karzinom treten nur in Kombination mit den besagten Erkrankungen auf und sind äußerst selten.

## ■ Grading der verschiedenen Typen.

Das Fuhrman-Grading wurde durch das neue ISUP-Gradingssystem ersetzt, welches nur die Nukleolengröße für Grad 1–3 heranzieht. Grad 4 bleibt auch hier den Tumoren mit sarkomatoiden Abschnitten und hochgradig bizarren Kernen vorbehalten. Da in den meisten Sonderformen das biologische Verhalten nicht mit den konventionellen Gradingssystemen übereinstimmt, wurde von der ISUP empfohlen, es nur für klarzellige und papilläre Karzinome anzuwenden [3].

Aufgrund der Seltenheit der meisten neuen Entitäten wird es einiger Zeit bedürfen, bis ausreichend Daten vorhanden sind, die mehr Auskunft über biologisches Verhalten und Therapieansprechen geben.

### Literatur:

1. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al.; ISUP Renal Tumor-panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–89.
2. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015; 67: 85–97.
3. Humphrey PA. Grading renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology grading system. *J Urol* 2014; 191: 798–9.

### Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Andrea Haitel

Klinisches Institut für Pathologie

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

andrea.haitel@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)