

### Nierenzellkarzinom

#### Offene Tumornephrektomie

#### Offene Nierenteilentfernung

#### Laparoskopische Nierenoperation

#### **Bau und Funktion der Nieren**

Zu den wichtigsten Funktionen der Nieren gehören die Entgiftung des Körpers und die Regulierung des Wasserhaushaltes des Körpers. Bei der Entgiftung werden nicht weiter vom Körper verwendbare Stoffe sog. Endprodukte des Stoffwechsels aus dem Blut in den Harn ausgeschieden. Die Nieren sind außerdem für die Bildung verschiedener Hormone verantwortlich.

#### **Beschreibung**

Die meisten Tumoren der Niere sind bösartig. Sie können überall in der Niere entstehen. Je nachdem, in welchem Gewebe der Tumor seinen Ursprung nimmt, unterscheidet man verschiedene Formen von Nierenkrebs.

Die häufigsten bösartigen Nierentumore sind die Nierenzellkarzinome. Sie werden gelegentlich auch Nierenkarzinom oder Adenokarzinom der Niere genannt. Nicht mehr gebräuchlich sind die Begriffe Hypernephrom und Grawitz-Tumor. Sie machen rund 95 Prozent aller Nierentumoren aus und gehen von den Zellen der Harnkanälchen (Tubulussystem) aus. Deutlich seltener ist das Onkozytom. Dabei handelt es sich um einen Tumor der nur örtlich verdrängend wächst, aber keine Absiedlungen (Metastasen) setzt. Das Nierenzellkarzinom wird zusätzlich noch nach dem Wachstumsmuster in klarzellig, chromophob, chromophil, onkozytär und den ducuts Bellini Typ unterschieden.

Sehr viel seltener sind alle anderen bösartigen Tumoren der Niere. Dabei unterscheidet man die vom Gewebe des Nierenbeckens ausgehenden Urothelkarzinome von anderen bösartigen Tumoren, die nicht vom Nierengewebe ausgehen, wie zum Beispiel Lymphome – also Krebserkrankungen des lymphatischen Gewebes – und Sarkome, die sich in Muskulatur, Fett- oder Bindegewebe entwickeln. Im Folgenden werden nur noch die Nierenzellkarzinome behandelt, wegen deren wesentlich größerer Häufigkeit.

In der Regel ist nur eine der beiden Nieren von einer Tumorerkrankung betroffen. Nur sehr selten sind gleichzeitig beide Nieren betroffen. Allerdings entwickelt sich im Langzeitverlauf bei etwa 1,5 Prozent der Patienten in beiden Nieren ein Karzinom. In diesen Fällen liegt meist eine genetische Veranlagung für Nierenkrebs vor; sie ist den Betroffenen häufig schon durch andere Begleiterkrankungen bekannt.

### Wie häufig ist Nierenkrebs?

Nierenkrebs ist bei den Männern die 6.häufigste und bei den Frauen die 11.häufigste Tumorerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland. Etwa vier bis acht von 100.000 Menschen sind pro Jahr betroffen. Im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts 10.300 Männer und 6.400 Frauen neu an Nierenkrebs. In diesen Zahlen enthalten sind allerdings auch die selteneren Urothel-Karzinome des Nierenbeckens und des Harnleiters.

Von allen bösartigen Tumorerkrankungen machen die Nierenkarzinome nahezu 4 Prozent aus. Allerdings beobachtet man in den letzten zehn Jahren weltweit eine Zunahme dieser Krebsform. Nierenkrebs wird besonders häufig zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr diagnostiziert. Jüngere Menschen sind deutlich seltener betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 63, bei Frauen bei etwa 67 Jahren. Männer erkranken etwa 1,5-mal häufiger als Frauen.

Durch den umfassenden Einsatz der Ultraschalluntersuchung werden heute die meisten Neuerkrankungen schon in einem frühen Stadium diagnostiziert, so dass zumeist Heilungen erreicht werden können. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind die Heilungsaussichten jedoch sehr ungünstig.

### Ursachen

Die genauen Ursachen für die Entstehung von Nierenkrebs sind weitgehend unbekannt. Einigen Substanzen wird die Entstehung von Nierenkrebs angelastet. So tritt z.B. nach der Einwirkung ionisierender Strahlen und langjähriger Einwirkung von Asbest, Cadmium (z.B. aus NiCd Batterien), oder Produkten aus der Lösungsmittel- und Ölverarbeitenden Industrie Nierenkrebs mit höherer Wahrscheinlichkeit auf. Ebenso gelten Zigarettenrauch und chronischer Funktionsverlust der Nieren als Risikofaktoren. In seltenen Fällen entsteht Nierenkrebs als Folge von genetischen Veränderungen. Hier sind insbesondere die von-Hippel-Lindau'sche Erkrankung und die tuberöse Sklerose zu nennen. Bei den betroffenen Patienten ist mit einer erheblich erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nierenzellkarzinomen zu

rechnen und hier sind regelmäßige (z.B. jährliche) Früherkennungsuntersuchungen äußerst sinnvoll. Insbesondere ist eine ausführliche Beratung erforderlich.

Nierenzellkarzinome können sich frühzeitig über die Lymph- und Blutgefäße im Körper ausbreiten; sie bilden Metastasen in den Lymphknoten und verschiedenen Organen. Besonders häufig betroffen sind die Lunge, Knochen, Leber und das Gehirn. Auch in der zweiten Niere auf der gegenüberliegenden Seite können sich Metastasen absiedeln.

## Symptome

Beim Nierenzellkarzinom gibt es keine Frühsymptome. Erste Anzeichen treten meist erst bei sehr fortgeschrittener Erkrankung auf. In diesem Stadium sind folgende Symptome möglich:

- Flankenschwellung oder Flankenschmerzen,
- Blut im Harn (Hämaturie),
- Abgeschlagenheit,
- Gewichtsverlust,
- Blutarmut.
- Paraneoplastische Symptome durch hormonbildende Tumoren (Renin, Erythropoetin, Parathormon, ACTH)

## Diagnostik

Weit mehr als die Hälfte aller Tumoren der Nieren werden zufällig im Rahmen einer Ultraschall-Untersuchung oder einer Computer-Tomographie oder Kernspin-Untersuchung entdeckt.

Oft ist die Ultraschalluntersuchung schon eindeutig im Nachweis eines Tumors an der Niere. Zur Planung der weiteren Behandlung sind jedoch oft Zusatzuntersuchungen notwendig. Insbesondere wenn operative Maßnahmen geplant werden und bereits vor der Operation festgelegt werden muss, ob ein nierenerhaltendes Vorgehen möglich ist oder ob die gesamte Niere entfernt werden muss, sind exakte Informationen über Ausdehnung und evtl. Beteiligung weiterer Organe wichtig.

An weiteren bildgebenden Untersuchungen zur örtlichen Ausdehnung des Tumors sind verfügbar:

- Ultraschall-Untersuchung,
- Röntgenuntersuchung der Niere mit Kontrastmittel (Ausscheidungsurographie),

- Computer-Tomographie (CT),
- ggf. Kernspin-Tomographie (MRT oder NMR),
- ggf. Angiographie (Gefäßdarstellung der Nierenarterien mittels Kontrastmittel und Röntgen);

Die Computer-Tomographie (CT) wird derzeit besonders häufig eingesetzt. Sie bietet die höchste Treffsicherheit (mindestens 95 Prozent) bei der Unterscheidung zwischen einem gutartigen und einem bösartigen Tumor der Niere. Die Computer-Tomographie gibt ebenfalls Informationen über die Ausdehnung des Tumors, mögliche Absiedelungen in der Leber oder den Lymphknoten des hinteren Bauchraumes sowie über einen Tumorthrombus in der Nieren- oder Hohlvene.

Vor einer Behandlung werden häufig jedoch noch weitere Untersuchungen zur Feststellung der Ausdehnung des Tumors. Dazu können eine Röntgenaufnahme oder eine Computer-Tomographie des Brustraumes und eine Untersuchung der Knochen mit Röntgenaufnahmen oder einer Skelettszintigraphie notwendig sein.

## **Therapie**

### **Örtlich begrenzte Tumoren:**

Die vollständige Entfernung des Tumors der Niere und ggf. der umgebenden Lymphknoten ist bis heute die einzige Therapie, die zur Heilung führt. Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie haben sich in der Vergangenheit als nahezu völlig wirkungslos erwiesen. Vor allem bei Patienten ohne Fernmetastasen bietet einzig die Operation die Chance auf eine Heilung.

An operativen Maßnahmen steht mittlerweile eine ganze Palette an Möglichkeiten in der Urologischen Klinik zur Verfügung. Während vor noch wenigen Jahren nahezu in jedem Fall die gesamte Niere entfernt wurde, haben heute die organerhaltenden Operationen einen sehr großen Stellenwert eingenommen. Bei kleineren Tumoren bis 4 cm Durchmesser kann beinahe immer der nicht betroffene Anteil der Niere erhalten werden. Bei größeren Tumoren muss in jedem Einzelfall überprüft werden, ob ein Teil der Niere gerettet werden kann, oder die gesamte Niere entfernt werden muss. Nur bei großen und sehr großen Tumoren muss in jedem Fall die gesamte Niere, mit Fettkapsel und Nebenniere sowie den zugehörigen Lymphknoten entfernt werden. Neben den klassischen offen operativen Zugangswegen über Bauch- oder Flankenschnitt werden in der Urologischen Klinik zunehmend auch minimal invasive Operationen (Laparoskopie oder Knopflochchirurgie) eingesetzt. Eine überregionale Besonderheit der Urologischen Klinik ist, dass speziell an der Niere zwei Zugangswege routinemäßig etabliert sind. So wird sowohl transperitoneal (d.h. durch die Bauchhöhle) als auch retroperitoneal (d.h. ohne Eröffnung der Bauchhöhle, alleine im hinteren Bauchraum) vorgegangen. So kann bei jedem Patienten individuell vorgegangen werden. In Abhängigkeit vom Sitz des Tumors und dessen Größe sowie auch unter Berücksichtigung von

Voroperationen, die Eingriffe über die Bauchhöhle oft erschweren oder sogar unmöglich machen können, wird für jeden Patienten individuell der bestmögliche operative Zugang gewählt. Spezielle Expertise besteht in der Behandlung von örtlich sehr ausgedehnten Tumoren mit Beteiligung umliegender Organe oder Bildung von Tumorzapfen in Nierenvene oder unterer Hohlvene. Das interdisziplinäre Umfeld gestattet hier eine optimale Betreuung unter Beteiligung aller Organspezialisten.

Bei sehr großen Tumoren, die wegen ihrer Ausdehnung und möglichen Blutungskomplikationen oder einem unvermeidbar hohem Operationsrisiko für schwerkranke Patienten kann ein Verschluss (Embolisation) der Nierenarterie hilfreich sein.

Darunter versteht man den Verschluss des zuführenden Blutgefäßes zur Niere. Die Embolisation der Niere erfolgt radiologisch über einen Katheter, der unter Röntgenkontrolle von der Leiste in die Nierenarterie vorgeschoben wird. Diese wird dann durch kleine Metallspiralen verschlossen, so dass die Blutversorgung des Tumors unterbrochen wird. Der Tumor kann nicht weiter wachsen oder bildet sich sogar zurück. Leider ist die Wirkung zumeist nicht dauerhaft, da sich der Tumor neue Wege zur Blutversorgung schafft.

In sehr ausgewählten Fällen, zum Beispiel bei hoch betagten Menschen oder bei Patienten mit unkalkulierbar hohem Operationsrisiko, steht im Klinikum eine weitere Behandlung zur Verfügung. Bei der so genannten Radiofrequenzablation (RFA) wird eine Spezialnadel in den Tumor eingebracht. Dies erfolgt unter CT Kontrolle. Dann wird durch Radio-Frequenz Ablation das Tumorgewebe durch Überhitzung zerstört. Auch dieses Verfahren stellt ähnlich wie die Embolisation keine Heilung dar.

### **Metastasierte und fortgeschrittene Nierenzellkarzinome**

Bei Nierentumoren, die die Niere verlassen haben und Absiedlungen in Lymphknoten oder anderen Organen gesetzt haben, besteht in aller Regel keine Möglichkeit mehr eine Heilung zu erzielen. Liegen bereits bei Diagnosestellung Tumorabsiedlungen außerhalb der Niere vor, kann jedoch die Entfernung der betroffenen Niere (palliative Tumornephrektomie) einen lebensverlängernden Effekt haben. Liegen nur einzelne Absiedlungen z.B. in der Lunge oder im Knochen vor, sollte auch die Möglichkeit einer operativen Entfernung oder Bestrahlung überprüft werden. Lassen sich einzelne Metastasen chirurgisch entfernen, ist dieser Weg einer medikamentösen Therapie vorzuziehen.

Die Hormontherapie hat im Wesentlichen keine Wirkung in der Behandlung des Nierenkarzinoms und wird derzeit nicht mehr eingesetzt.

Bis zum Jahr 2006 standen als effektive systemische Therapieformen die Immun- und die Immunchemotherapie zur Verfügung. Daneben waren auch zahlreiche unterstützende Möglichkeiten gegeben, so z.B. die Strahlentherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen oder bei der Gefahr des Knochenbruchs durch den Tumor. Seit 2006 sind neue Substanzen so genannte Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in Deutschland für die Behandlung von fortgeschrittenen Nierenkrebskrankungen zugelassen. Während zunächst die Zulassung in

der zweiten Linie, also nach erfolgter Immun- oder Immunchemotherapie bestand, ist zumindest Sunitinib seit 2007 auch als Therapie der ersten Wahl (first line) zugelassen.

Bei der Immun- bzw. Immunchemotherapie werden die Medikamente Interleukin-2 (IL-2) und/ oder Interferon-Alpha (IFN- $\alpha$ ) eingesetzt. Dazu kommt das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU), das einen synergistischen Effekt besitzt. Die Immunchemotherapie verändert die körpereigene Abwehr von Krebszellen. Erzielt werden Ansprechraten bis zu 40%, wobei der Gewebetyp des Nierenzellkarzinoms, das Allgemeinbefinden und der Ort der Metastasen einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung haben. Während bei dem Großteil der Patienten nur ein vorübergehender Effekt erzielt werden kann, kommt es in bis zu 10% der behandelten Patienten zu einer vollständigen Rückbildung der Absiedlungen (komplette Remission), teilweise mit einem Langzeitsprechen über viele Jahre.

Das Medikament Sunitinib (Sutent®) ist seit 2007 neben der Behandlung nach vorausgegangener Immuntherapie auch für die Ersttherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs zugelassen. Sunitinib hemmt mehrere Rezeptoren von Tyrosinkinase, die für Wachstum und Blutgefäßbildung des Tumors wichtig sind. Sorafenib (Nexavar®) hat einen ähnlichen Wirkmechanismus. Beide Medikamente führen häufig zu einer Stabilisierung der Erkrankung, teilweise auch mit einer gewissen Rückbildung der Absiedlungen verbunden. Im Unterschied zu den Immunchemotherapeutika werden mit den neuen Substanzen – die oft auch als small molecule drugs oder smart drugs bezeichnet werden - höhere Ansprechraten erzielt. Vorteil der Behandlung für den Patienten ist die Krankheitsstabilisierung und das Verhindern des Auftretens von neuen Metastasen zumindest für eine gewisse Zeit. Allerdings wurde bislang kein komplettes Ansprechen beobachtet. Auch im Gesamtüberleben gibt es derzeit statistisch keinen Unterschied zwischen der Immuntherapie und der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Neue Medikamente und neue Kombinationen sind derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen.

## **Prognose**

Das Nierenzellkarzinom ist eine schwere und lebensbedrohliche Krankheit. Die Heilungschancen sind von der Größe und Ausbreitung des Tumors abhängig.

Bei Patienten mit kleinen Tumoren ohne Metastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 80 Prozent.

Stadienabhängig:

lokal begrenzt (T1-T2, N0, M0): 70-80%

lokal fortgeschritten (T3, N0-N2, M0): 20-60%

Fernmetastasen (alle T, alle N, M1): <10%