

Pathologie der Niere III.

Nierentumoren

Transplantationspathologie

dr. Áron Somorác

1. Nierentumoren

Tumorarten

Gutartige Tumoren

Bösartige Tumoren

Kindertumoren

Genetischer Hintergrund

Prognostische Faktoren

Klinische Aspekte

Tab. 1 2016 WHO-Klassifikation der Nierentumoren	
Epitheliale Nierenzell-tumoren	Klarzelliges Nierenzellkarzinom Multilokuläre zystische Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial Papilläres Nierenzellkarzinom Hereditäre-Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom Chromophobes Nierenzellkarzinom Sammelrohrkarzinom Medulläres Karzinom der Niere MiT-Familie der Translokationskarzinome Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom Erworbene Zystennieren-assoziiertes Nierenzellkarzinom Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom Nierenkarzinom, nicht klassifiziert Papilläres Adenom Onkozytom
Metanephrische Tumoren	Metanephrisches Adenom Metanephrisches Adenofibrom Metanephrischer Stromatumor
Nephroblastische und zystische Tumoren im Kindesalter	Nephrogene Reste Nephroblastom Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom Pädiatrisches zystisches Nephrom
Mesenchymale Tumoren	<i>Hauptsächlich im Kindesalter:</i> Klarzellsarkom Rhabdoidtumor Kongenitales mesoblastisches Nephrom Ossifizierender Nierentumor des Kindesalters <i>Hauptsächlich bei Erwachsenen:</i> Leiomyosarkom Angiosarkom Rhabdomyosarkom Osteosarkom Synoviales Sarkom Ewing-Sarkom Angiomyolipom Epitheloides Angiomyolipom Leiomyom Hämangiom Lymphangiom Hämangioblastom Juxtaglomerulärer Tumor Renomedullärer interstitieller Tumor Solitärer fibröser Tumor
Gemischte Epithel- und Stromatumor-familie	Adultes zystisches Nephrom Gemischter Epithel- und Stromatumor
Neuroendokrine Tumoren	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor Großzelliges neuroendokrines Karzinom Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom Paragangliom
Verschiedene Tumoren	Hämatopoetische Tumoren der Niere Keimzelltumoren
Metastasen	

1. Nierentumoren

Histogenese der Nierentumoren

Tubulusepithel

Papilläres Adenom

Onkozytom

Klarzelliges Karzinom

Multilokulärer zystischer Nierentumor

Papilläres Karzinom

Chromophobes Karzinom

Klarzelliges papilläres Karzinom

Mesenchym

Angiomyolipom

Metanephrisches Gewebe

Metanephrisches Adenom

Nephroblastom (Wilms-Tumor)

1. Nierentumoren

Gutartige Tumoren

1. Papilläres Adenom

Papillärer Tumor mit low-grade Tumorzellen, ≤ 15 mm

Grauweiß, rund, eventuell multifokal

Häufig inzidental entdeckt

Monomorphe kubische Tumorzellen, papilläre Struktur, Psammom-Körperchen

1. Nierentumoren

Gutartige Tumoren

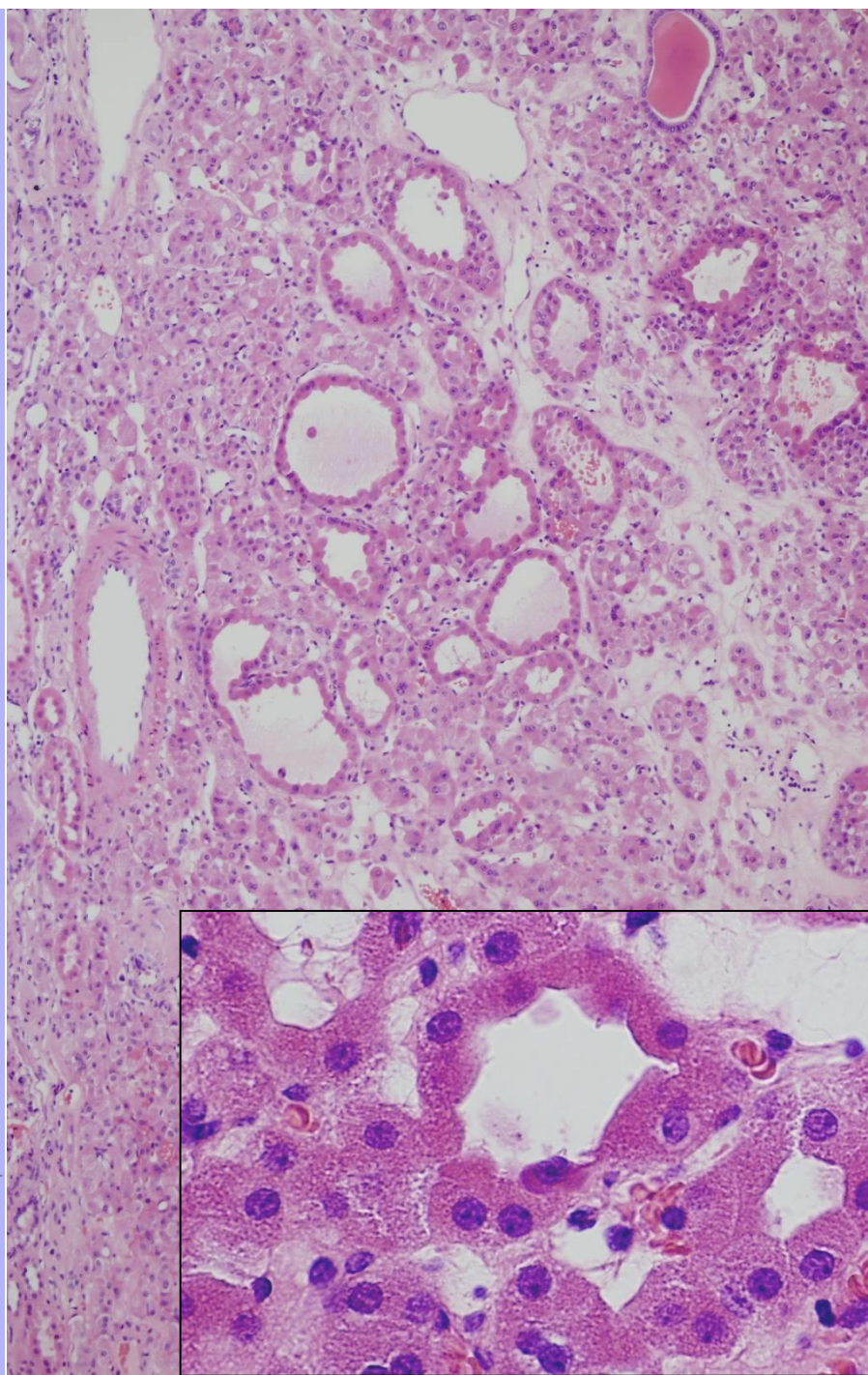
2. *Onkozytom*

Etwa 5% der Nierenzelltumoren

Gut umschrieben, mahagonibraun, zentrale Narbe

Tubuläre, azinäre Struktur, degenerative Veränderungen

Onkozytäre Zellen, niedrige, leichte Atypie im allgemeinen, aber bizarre Kerne, extrakapsuläre Infiltration, Gefäßinvasion können fokal vorkommen



1. Nierentumoren

Gutartige Tumoren

3. *Angiomyolipom*

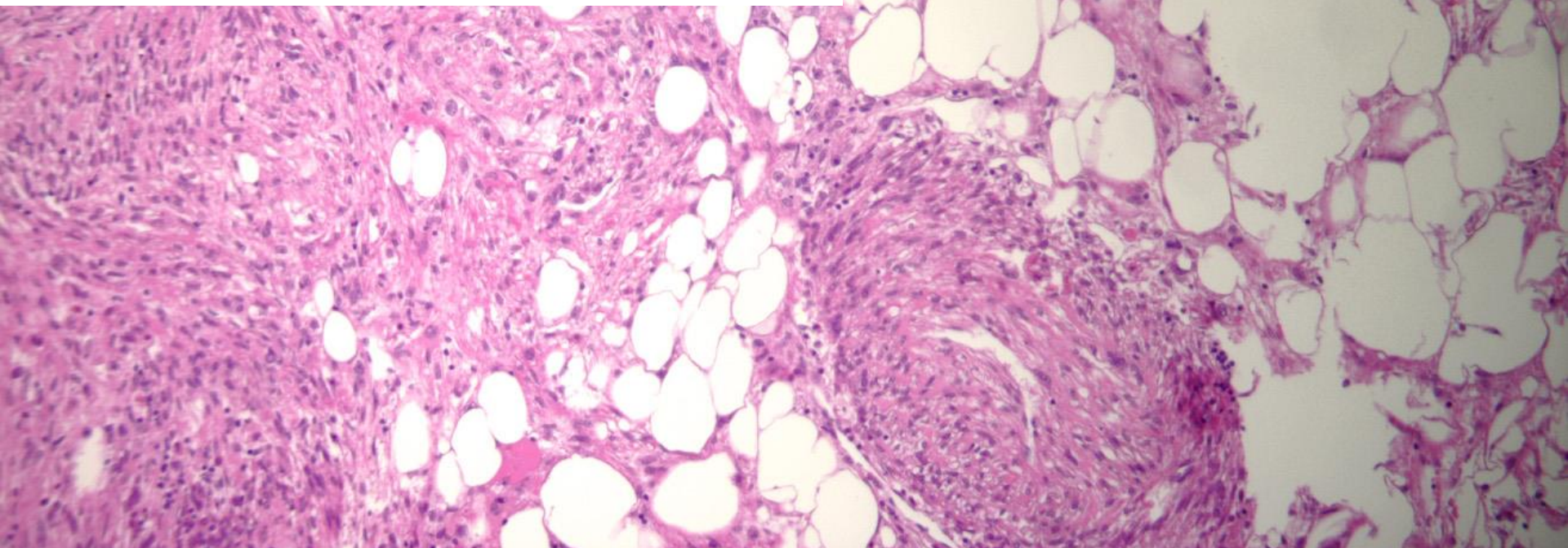
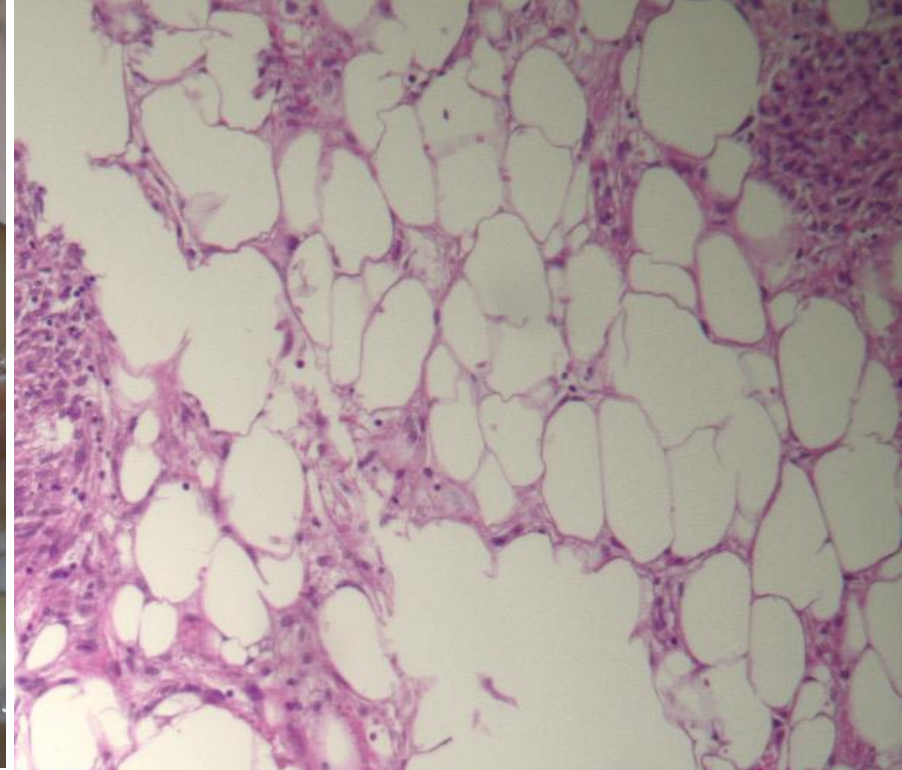
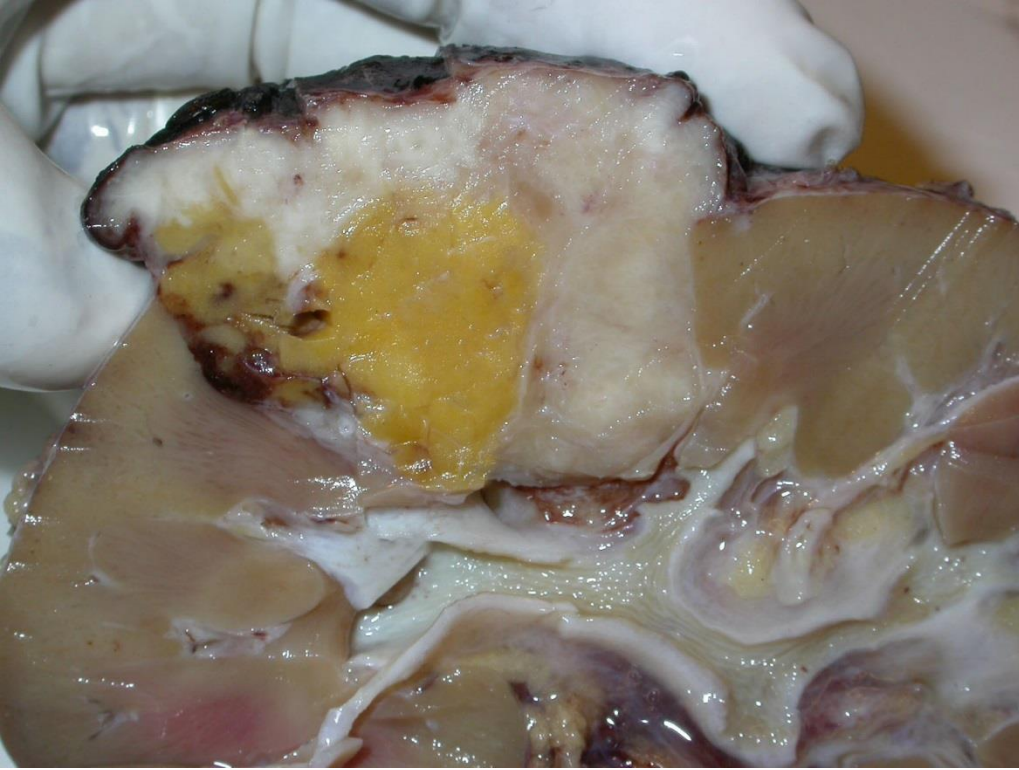
PECom: *perivascular epithelioid cell tumor*

Etwa 1% der operierten Nierentumoren, aber häufiger eigentlich (mit US entdeckte, nicht behandelte Tumoren)

Gut umschriebener, fettartiger Tumorherd

Fettgewebe, Gefäße, Glattmuskel

HMB45+, Melan A+ (melanozytäre Marker!)



1. Nierentumoren

Gutartige Tumoren

4. Metanephrisches Adenom

Häufiger bei Frauen, 50.-60. Lebensjahr

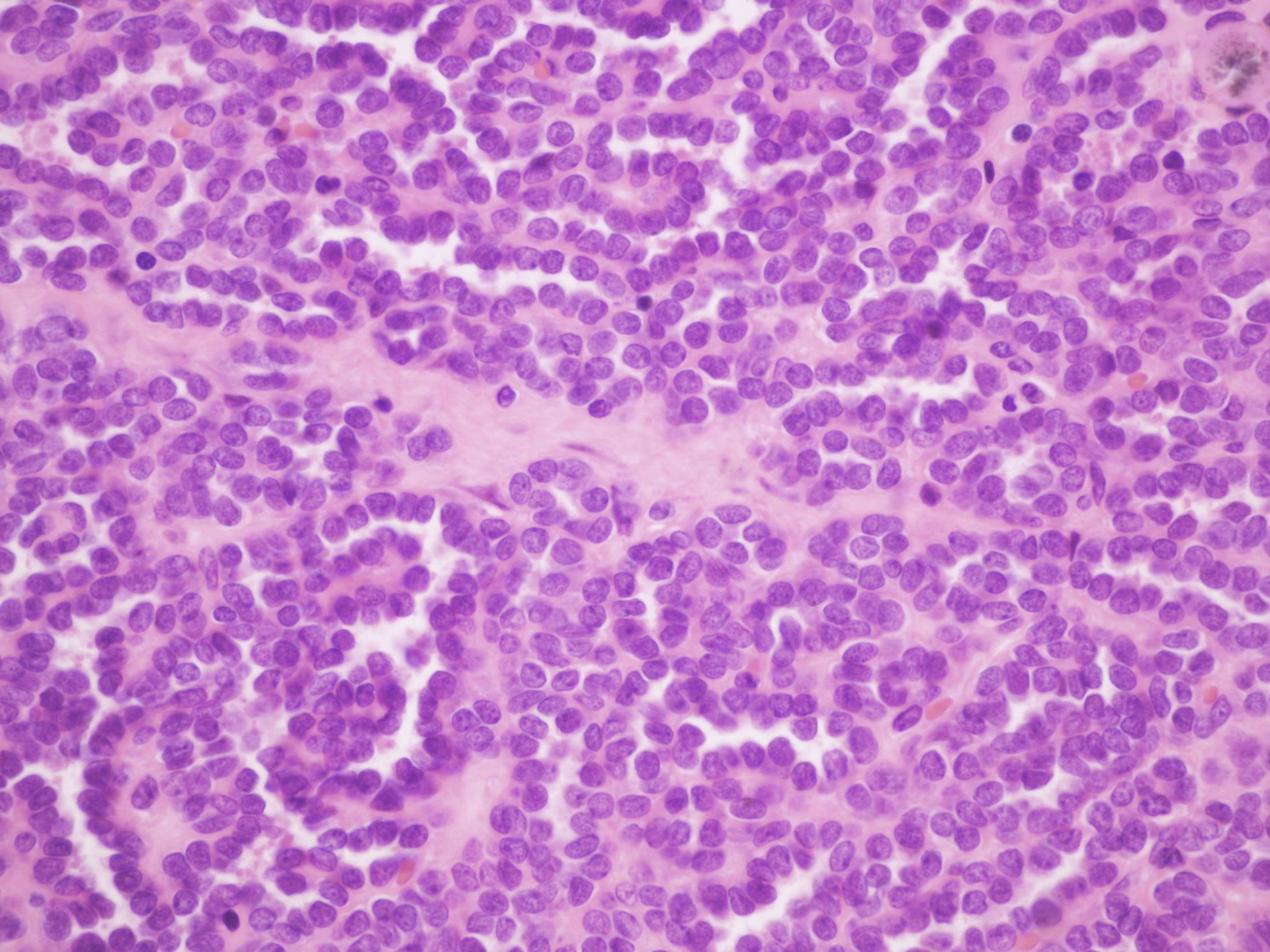
Durchschnittlich 5 cm

Graubraun, solid, eventuell mit zystischer Degeneration

Gut umschrieben, keine Kapsel

Azinäres, tubuläres, solides Wachstumsmuster

Keine Mitosen



1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

1. Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Häufigster Typ (etwa 75-80%)

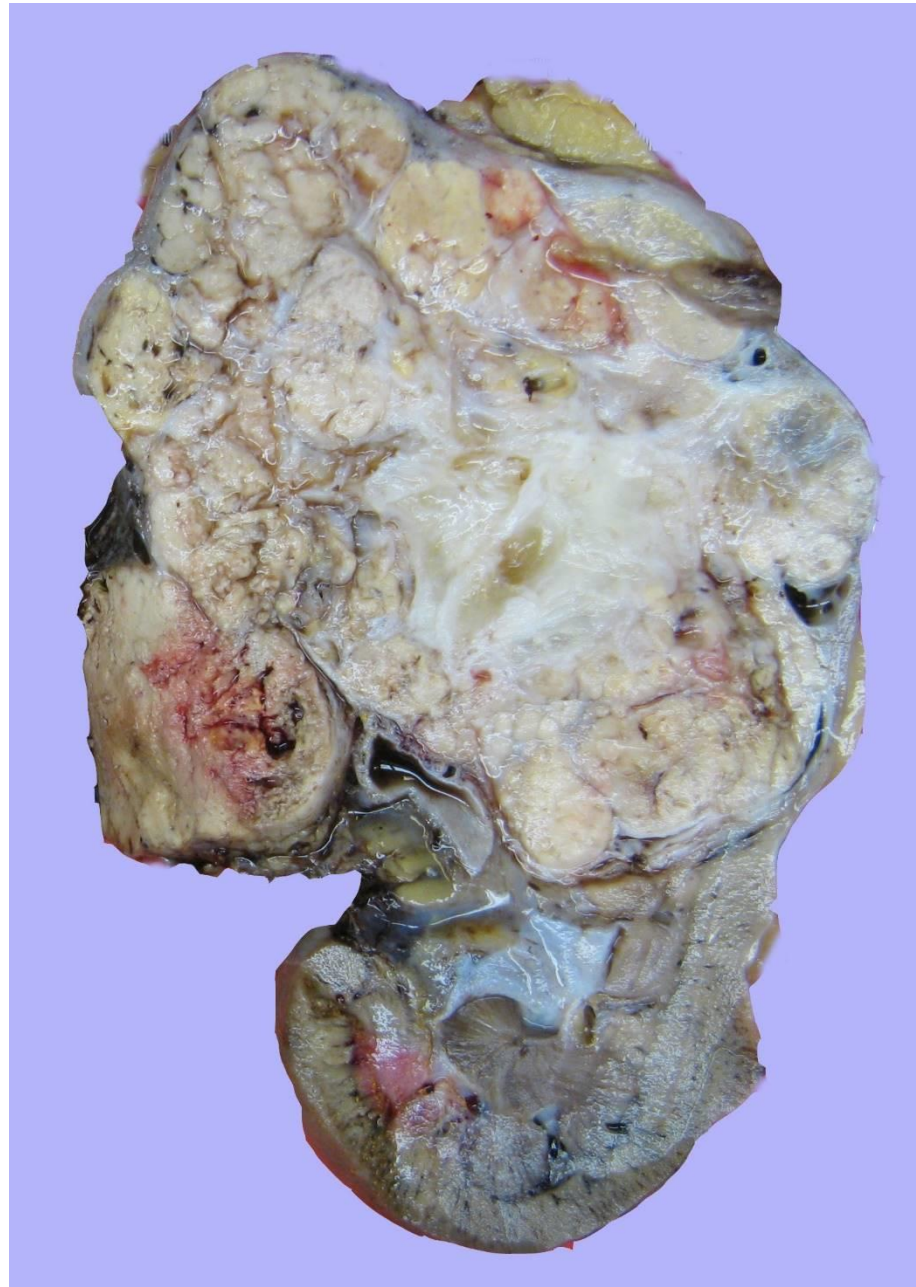
Charakteristische makroskopische Erscheinung: goldgelbe Farbe

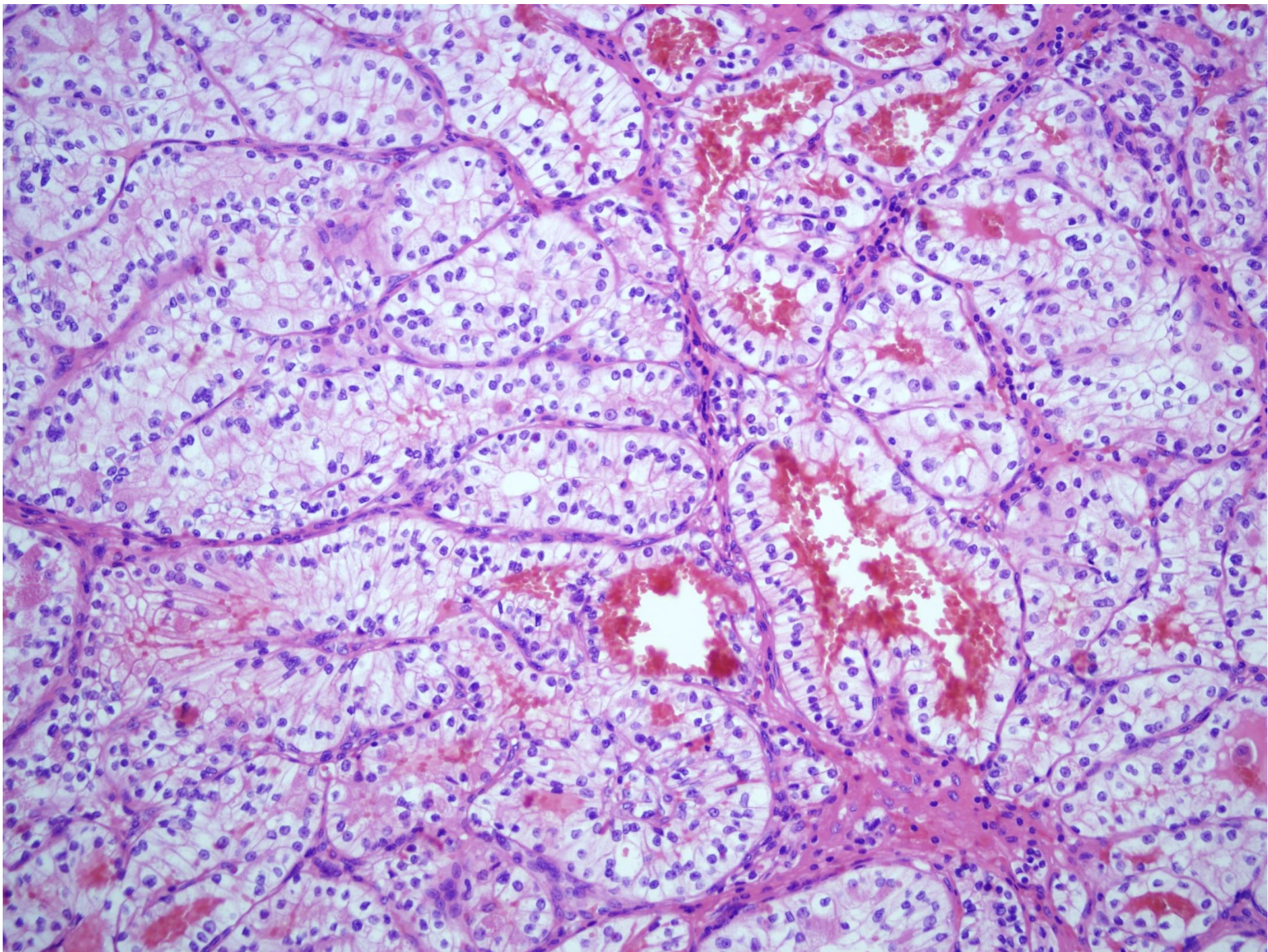
Vielfältige histologische Struktur: solid, tubulär, papillär, mikrozystisch, zystisch

Einblutungen und Nekrosen sind häufig

Häufige genetische/epigenetische Veränderung: 3p-Deletion, VHL-Mutation,

VHL-Hypermethylierung





1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

2. Multilokuläre zystische Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial

Etwa 2-3% der Nierenzelltumoren

Im mittleren Erwachsenenalter, zufällig entdeckt

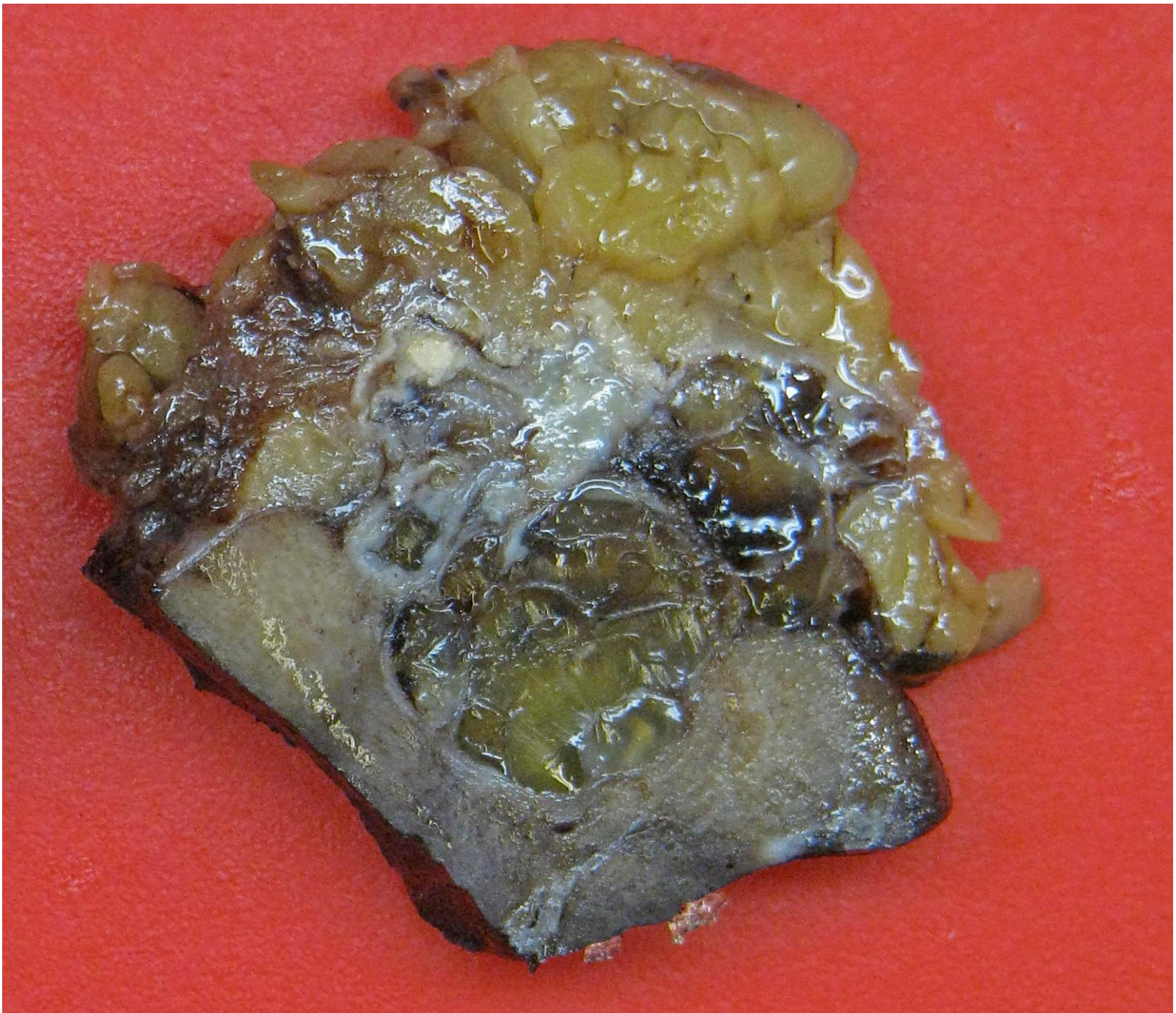
Besteht ausschließlich aus Zysten von unterschiedlichen Größen

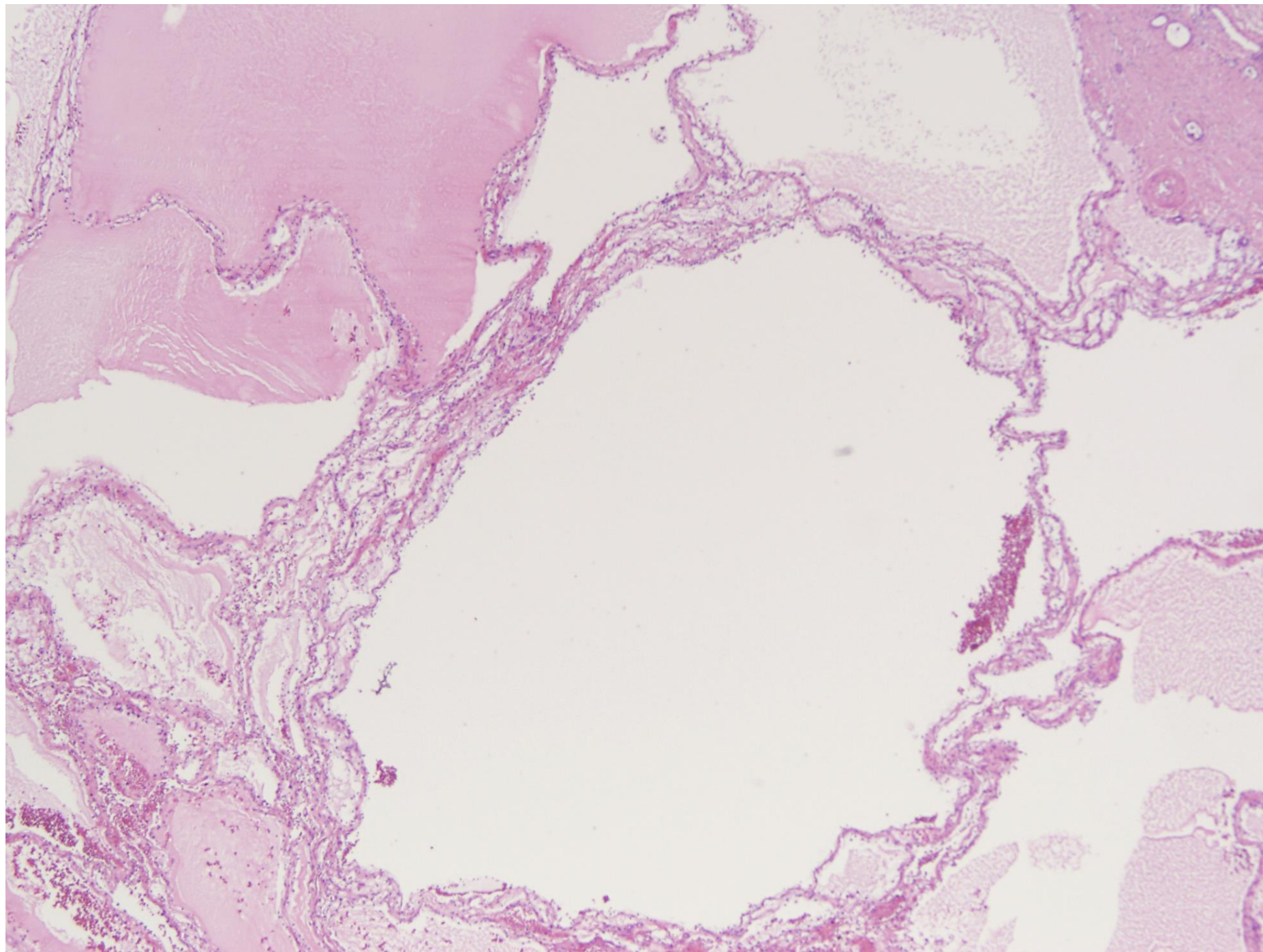
Reine Zysteninhalt

Grade 1-Tumorzellen: Innenfläche der Zysten, kleine Gruppen in den Septen

Ausgezeichnete Prognose

DD: klarzelliges Karzinom mit ausgedehnter zystischer Degeneration (größere septale Tumorzellgruppen)





1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

3. Papilläres Nierenzellkarzinom

Zweithäufigster Typ (etwa 12-15%)

Häufiger multifokal

Typ I

Gut umschrieben, graubräunlich, Einblutungen, Nekrosen

Kubische Zellen, niedriger Kerngrad, Schaumzellaggregate, Psammom-Körperchen

Bessere Prognose

Typ II

Vielfältige Erscheinung, Nekrosen, Einblutungen

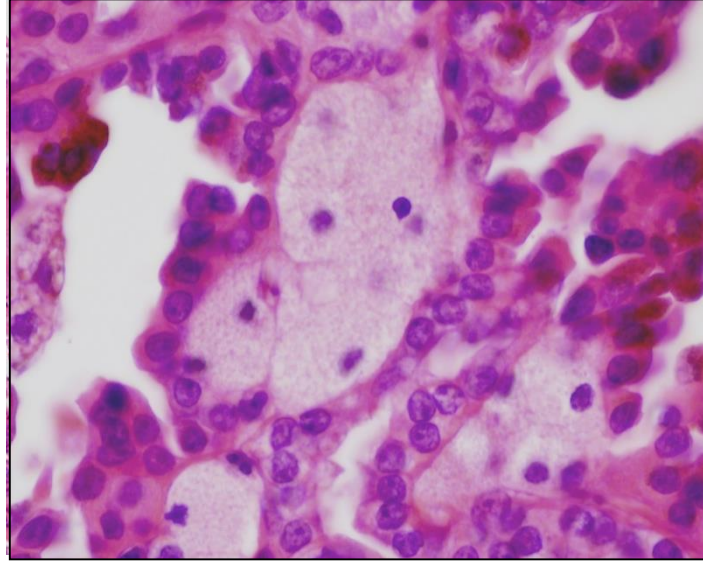
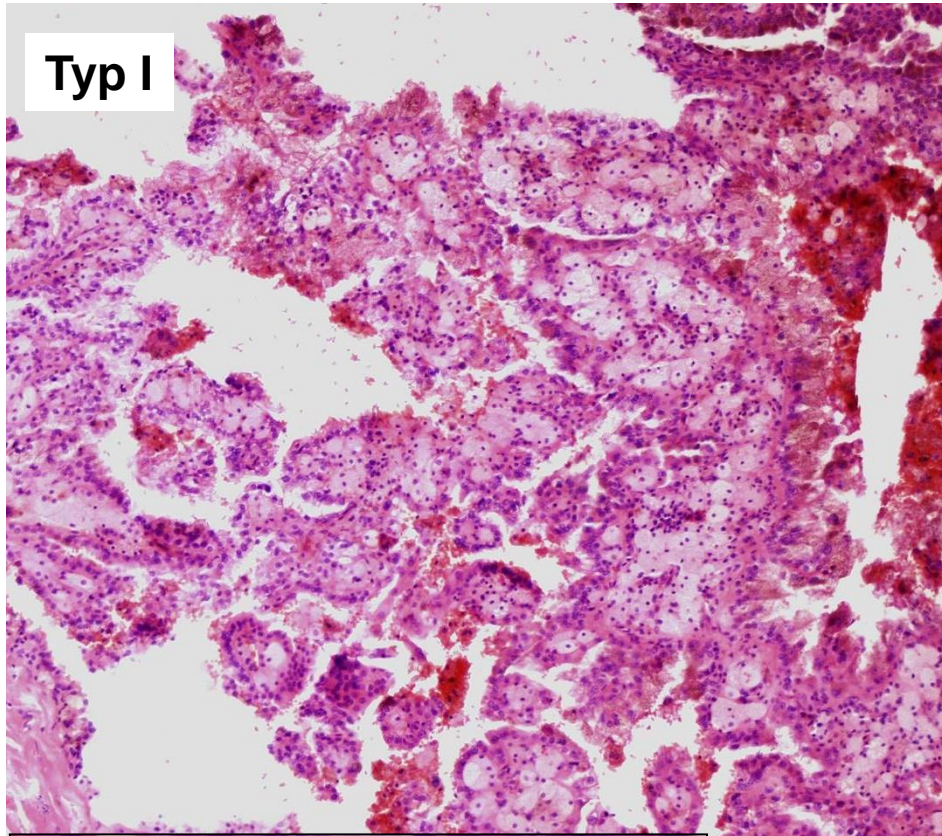
Größere Zellen, höherer Kerngrad

Schlechtere Prognose

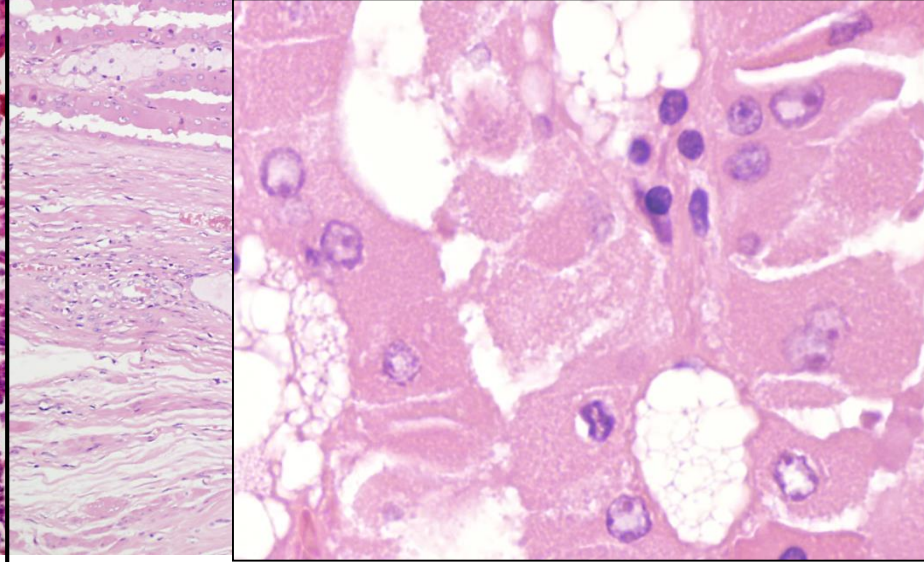
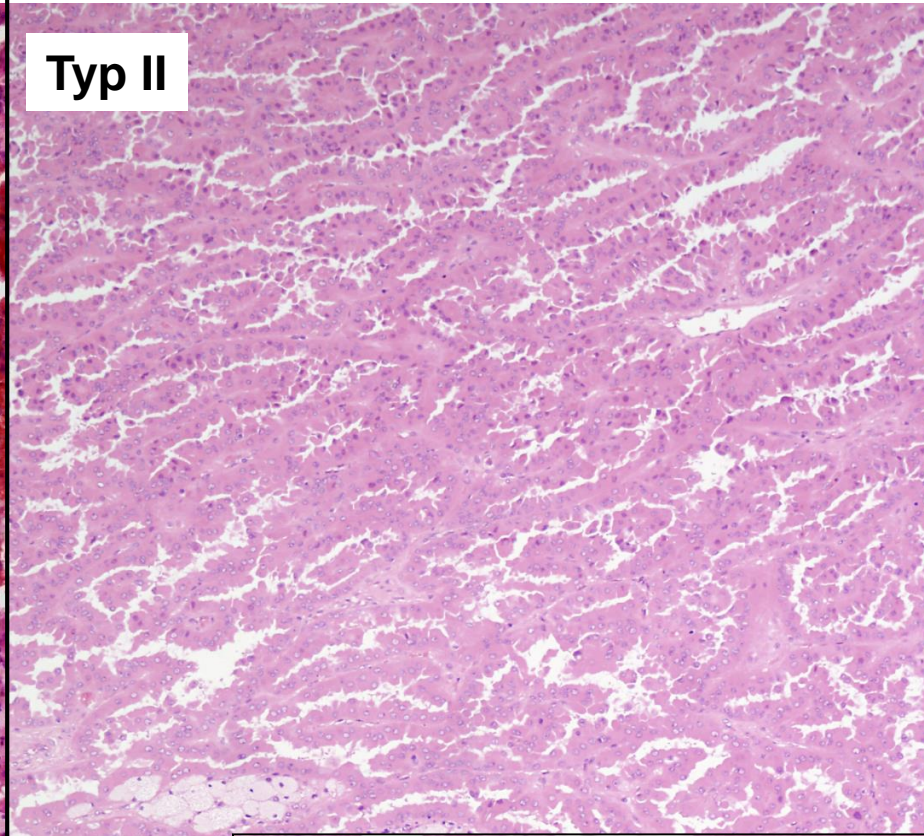
Charakteristische genetische Veränderungen: Trisomien (**7, 17**, 12, 16 20), Y-Deletion



Typ I



Typ II



1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

4. Chromophobes Nierenzellkarzinom

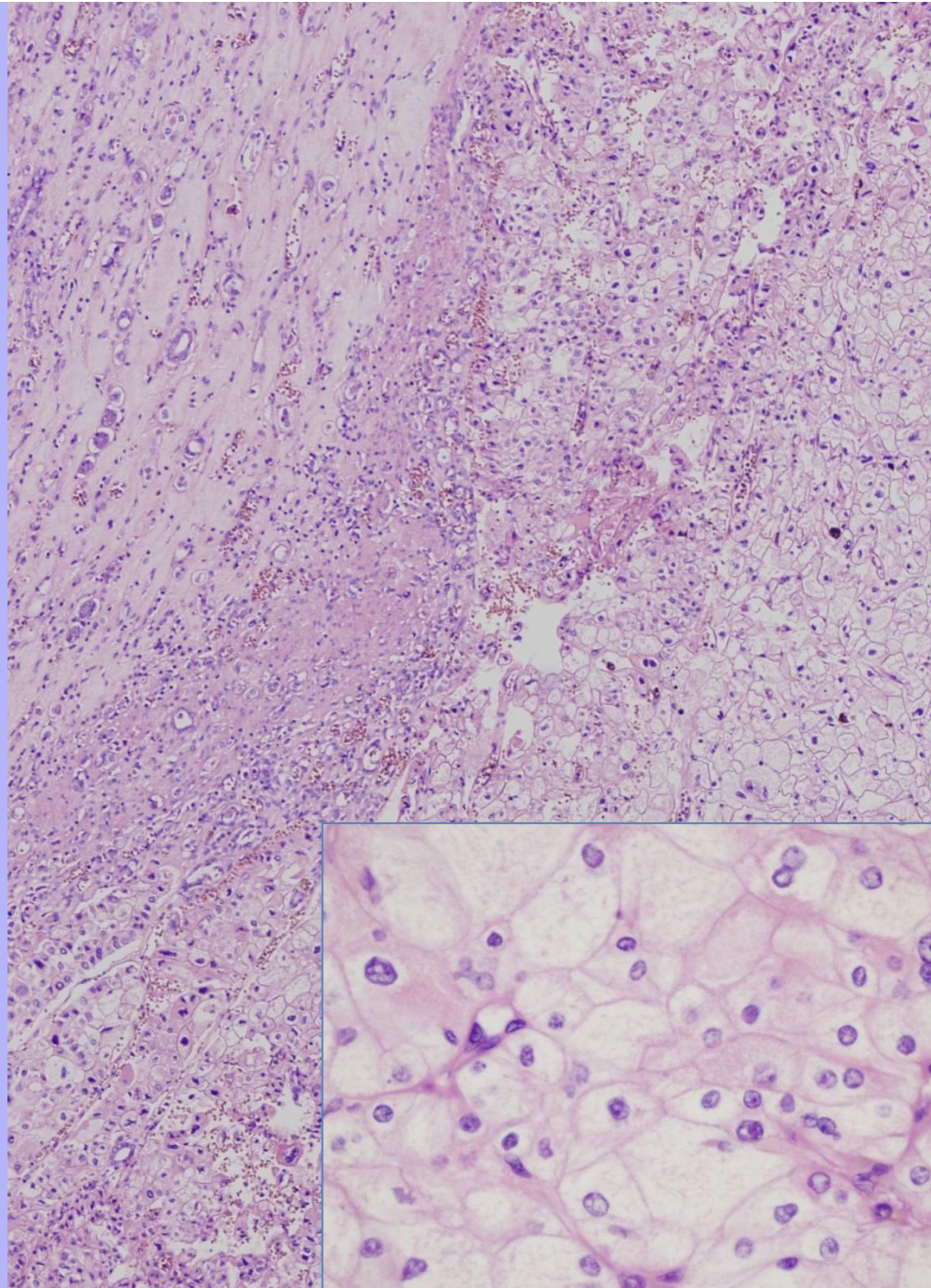
Etwa 4-5%

Gut umschrieben, graubräunlich

Helles, oder eosinophiles Zytoplasma, scharfe Zellgrenzen, zweikernige Zellen, „weinbeerartige“ Zellkerne, perinukleäre Aufhellung (Halo)

Bessere Prognose

DD: Onkozytom



1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

5. Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom

Am Anfang wurde in Endstadiumnieren geschrieben, später wurde auch in normalen Nieren gefunden

Etwa 1% der Nierenzelltumoren

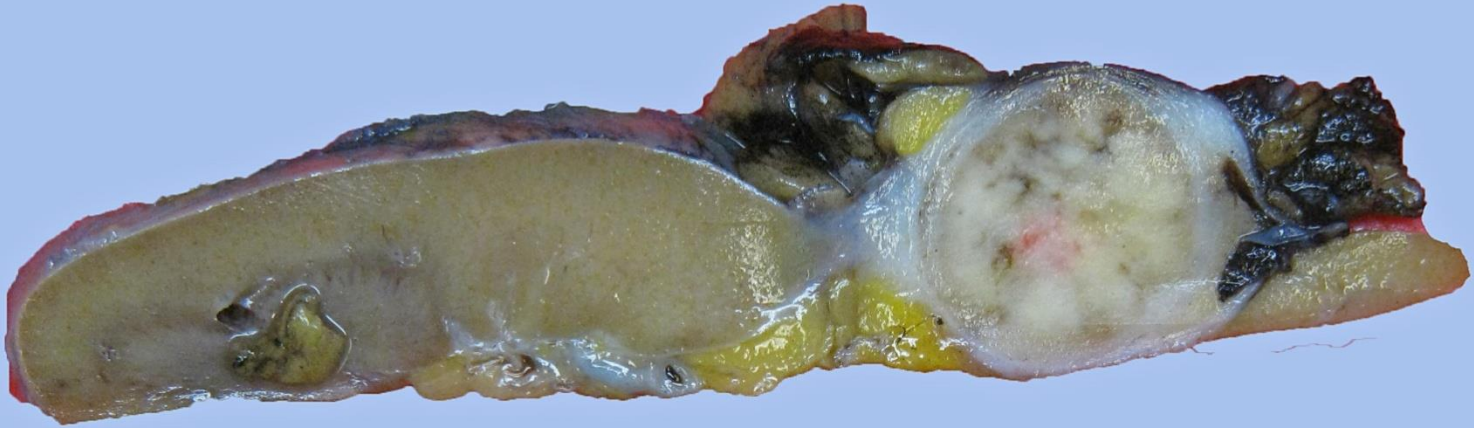
Gut umschriebener, eingekapselter, graubräunlicher Tumor

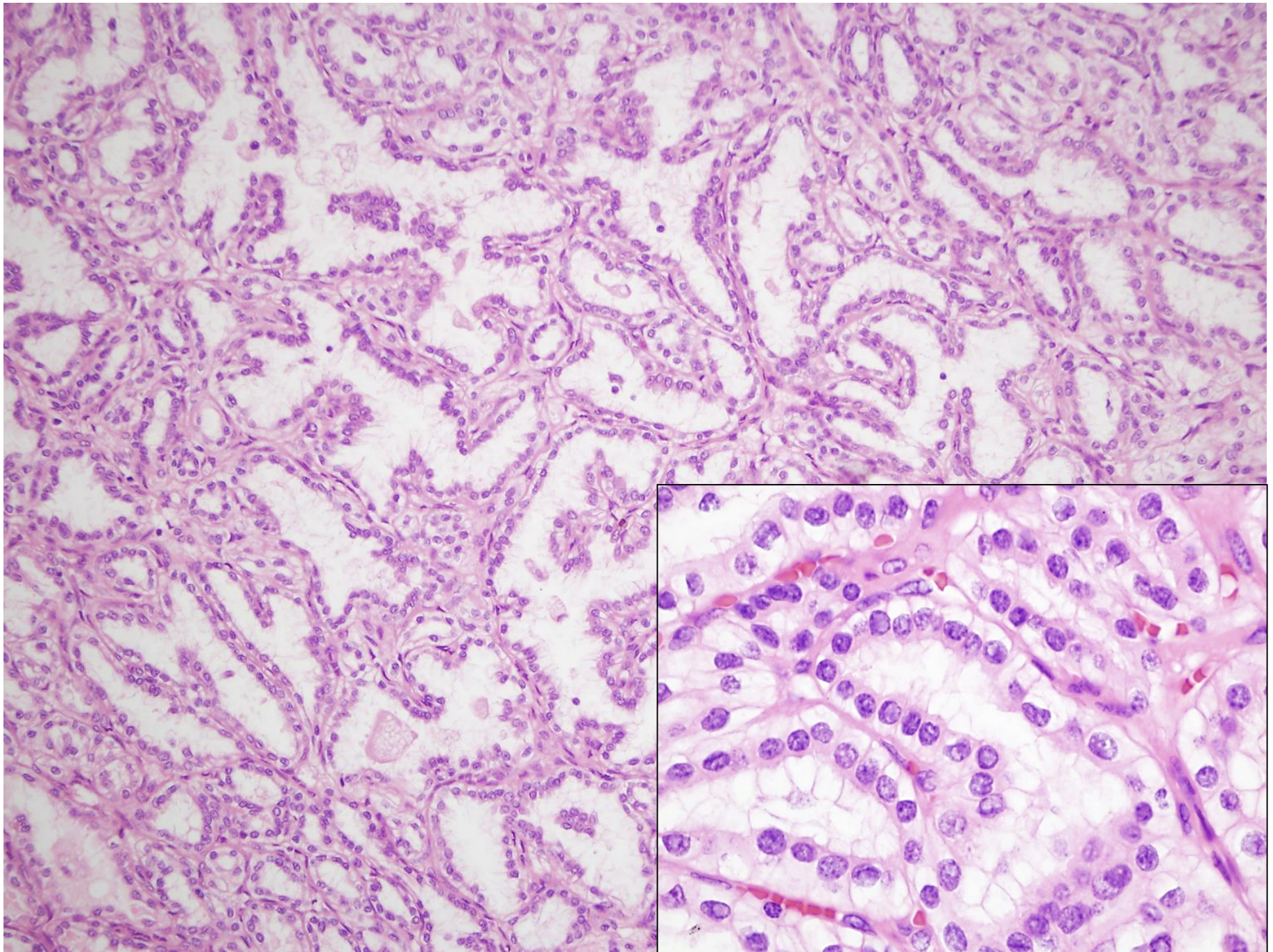
Solide und zystische Bereiche

Tubuläres, solides, papilläres Wachstumsmuster

Keine Schaumzellen

Sehr gute Prognose (noch kein Metastasenfall wurde geschrieben)





1. Nierentumoren

Bösartige Tumoren

Seltene Tumortypen

Sammelrohrkarzinom (ductus Bellini)

Tubulozystisches Nierenzellkarzinom

Erworbene Zystennieren-assoziiertes Nierenzellkarzinom

MiT-Familie der Translokationskarzinome (einschl. t(6;11)-Nierenzellkarzinom)

Hereditäres Leiomyomatosis-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom

Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom

Medulläres Karzinom der Niere

1. Nierentumoren

Kindertumoren

1. Nephroblastom (Wilms-Tumor)

Geht von metanephrogenem Blastem aus

10% assoziiert mit dysmorphischen Syndromen (z.B. WAGR)

98% wird vor dem 10. Lebensjahr entdeckt

Sehr selten kann im Erwachsenenalter entstehen

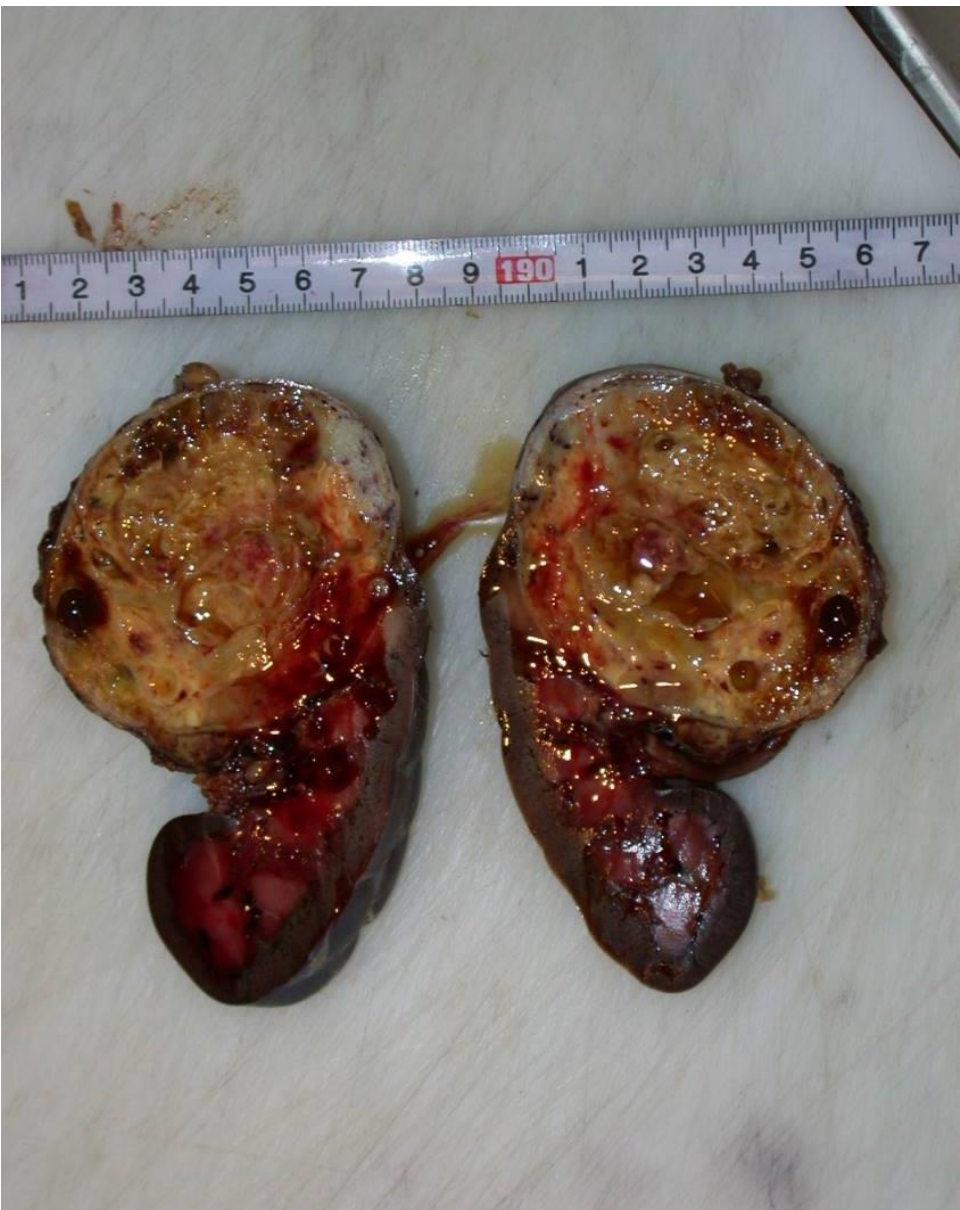
Tastbare Raumforderung im Bauch, Bauchschmerzen, Hämaturie

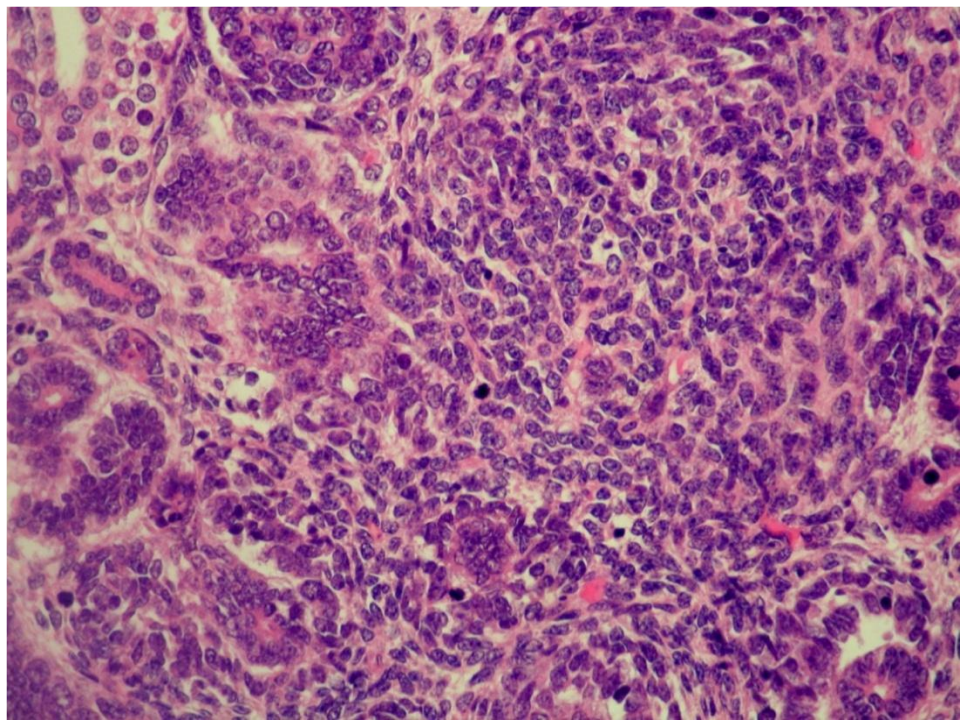
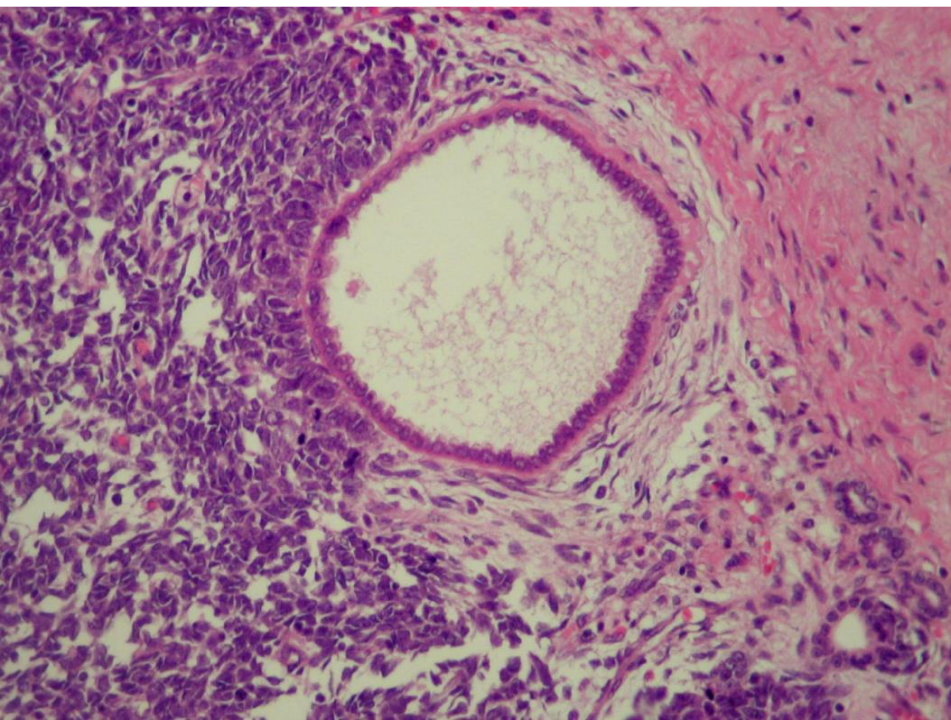
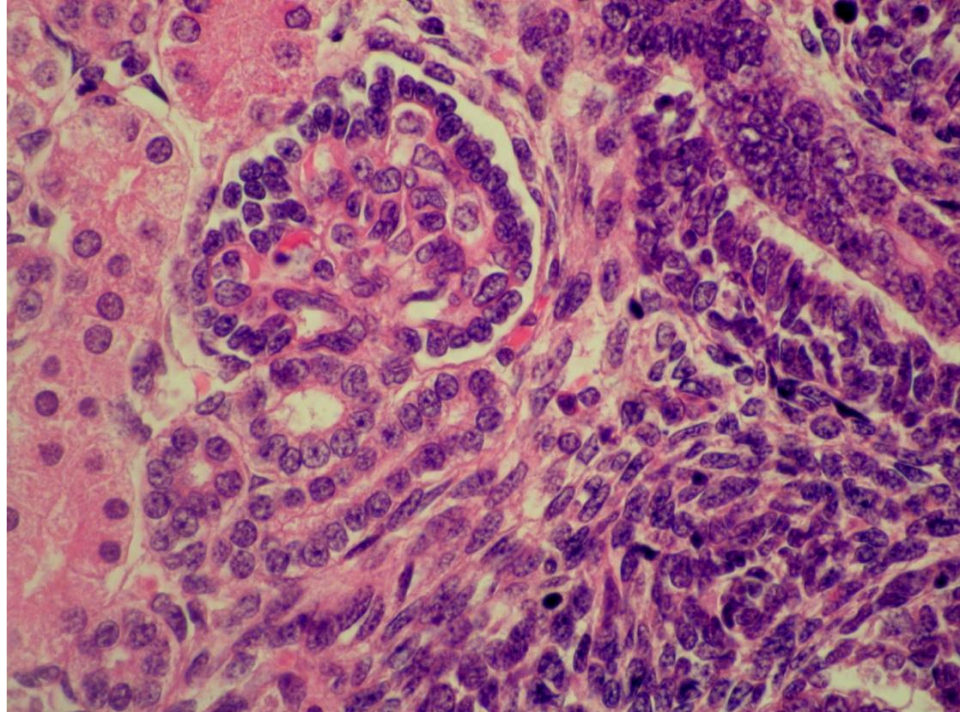
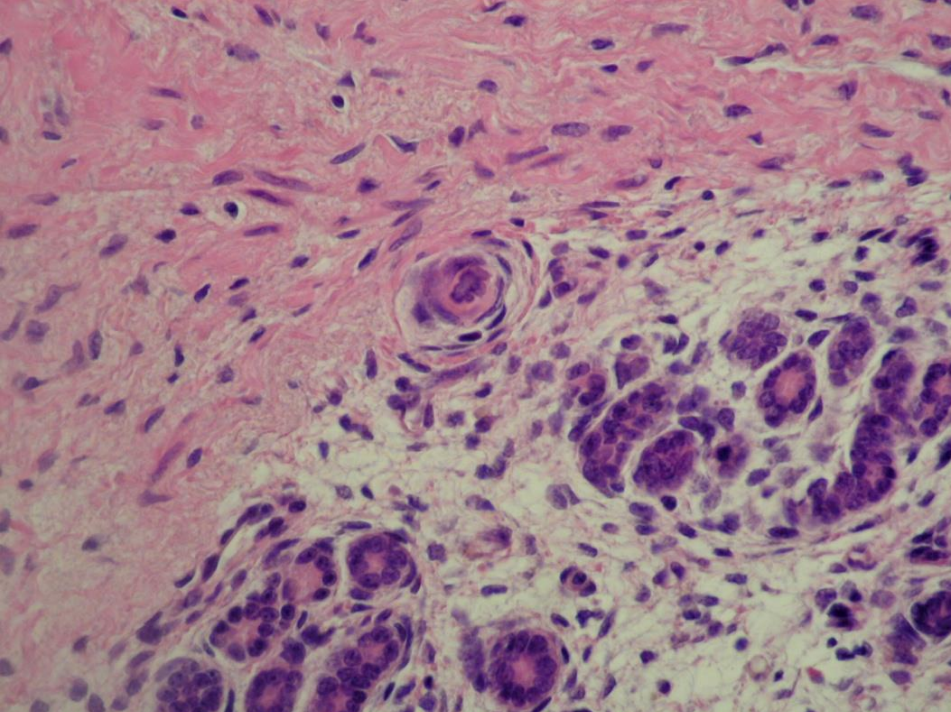
Im Allgemeinen solitärer, grauweißer Tumorherd, manchmal mit zystischen Bereichen

Blastenzellen, epitheliale Komponente, Stroma

WT1-Deletion oder Mutation (30% bzw. 10% in den sporadischen Fällen)

Im Allgemeinen gute Prognose





1. Nierentumoren

Kindertumoren

2. Mesoblastisches Nephrom

Geht von dem nephrogenen Mesenchym aus

Manifestiert sich im frühen Säuglingsalter

Indolenter Tumor

3. Klarzelliges Sarkom

Geht von dem nephrogenen Mesenchym aus

2. Lebensjahr

Knochenmetastasen

Schlechte Prognose

4. Rhabdoidtumor der Niere

Große Tumorzellen mit breitem, eosinophilem Zytoplasma und exzentrischem Nucleus

Vor dem 2. Lebensjahr

Sehr schlechte Prognose

1. Nierentumoren

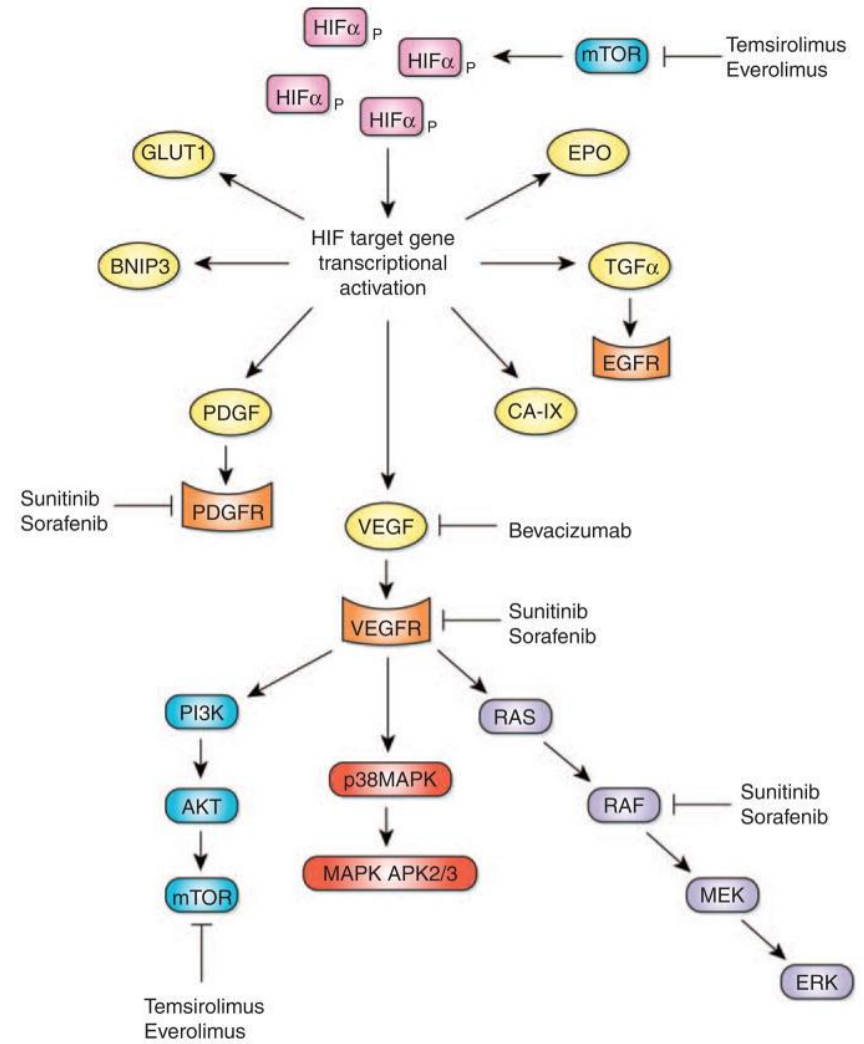
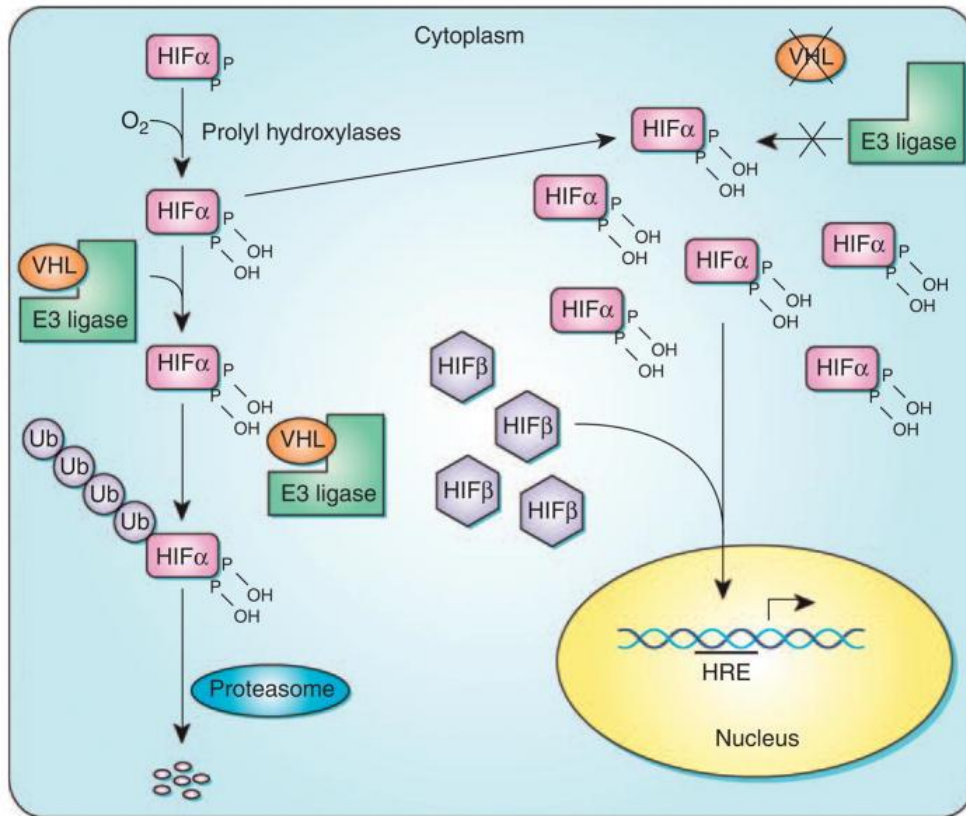
Genetischer Hintergrund der Nierentumoren

VHL-Gen

Genprodukt: Abbau des HIF1 (Hypoxie-induzierter Faktor, HIF1 α , HIF2 α)
von Hippel-Lindau-Syndrom

Sporadische klarzellige Karzinome (3p-Deletion, Mutation, Hypermethylierung)

HIF-Zielpunkte: MAPK-Signalweg, mTOR-Signalweg, c-Myc



1. Nierentumoren

Genetischer Hintergrund der Nierentumoren

MET-Gen

HGF-Rezeptor

Hereditäres papilläres Karzinom

Einige Typ I papilläre Karzinome

c-MET-Inhibitor: foretinib

TSC1/TSC2 Tuberosöse Sklerose-Komplex

Nierentumoren in Tuberosöse Sklerose: Angiomyolipom, klarzelliges Karzinom

mTOR-Signalweg

1. Nierentumoren

Genetischer Hintergrund der Nierentumoren

Folliculin

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, AD

Benigne Hauttumoren, chromophobes Karzinom, Onkozytom, papilläres Karzinom

Fumarat-Hydratase

Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom-Syndrom, AD

HIF1-Akkumulation

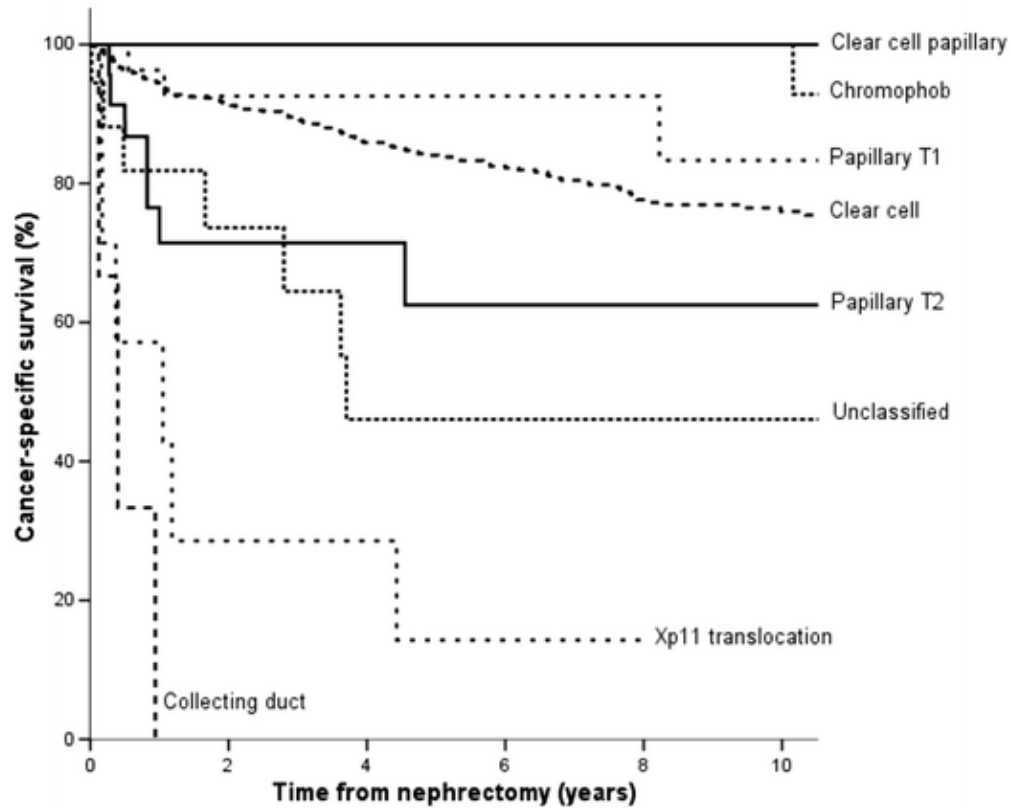
Succinat-Dehydrogenase

Paragangliom, Pheochromocytom, Nierenzellkarzinom

1. Nierentumoren

Prognostische Faktoren

Tumortyp



Kuthi L et al. Pathol Oncol Res. 2017 Jul;23(3):689-698.

1. Nierentumoren

Prognostische Faktoren

Stadium

pT:

pT1 – der Tumor begrenzt auf die Niere, ≤ 7 cm (pT1a ≤ 4 cm, pT1b > 4 cm)

pT2 – der Tumor begrenzt auf die Niere, > 7 cm (pT2a ≤ 10 cm, pT2b > 10 cm)

pT3 – der Tumor infiltriert perirenales Gewebe (ERE) oder breitet sich in größeren Venen (Nierenvenen, Vena cava-VCI) aus (pT3a makroskopische Nierenveneninvasion oder ERE, pT3b VCI-Invasion unterhalb des Zwerchfells, pT3c VCI-Invasion oberhalb des Zwerchfells)

pT4 – der Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus, oder infiltriert die Nebenniere

1. Nierentumoren

Prognostische Faktoren

Gradierung:

Fuhrman Grad/ISUP Grad

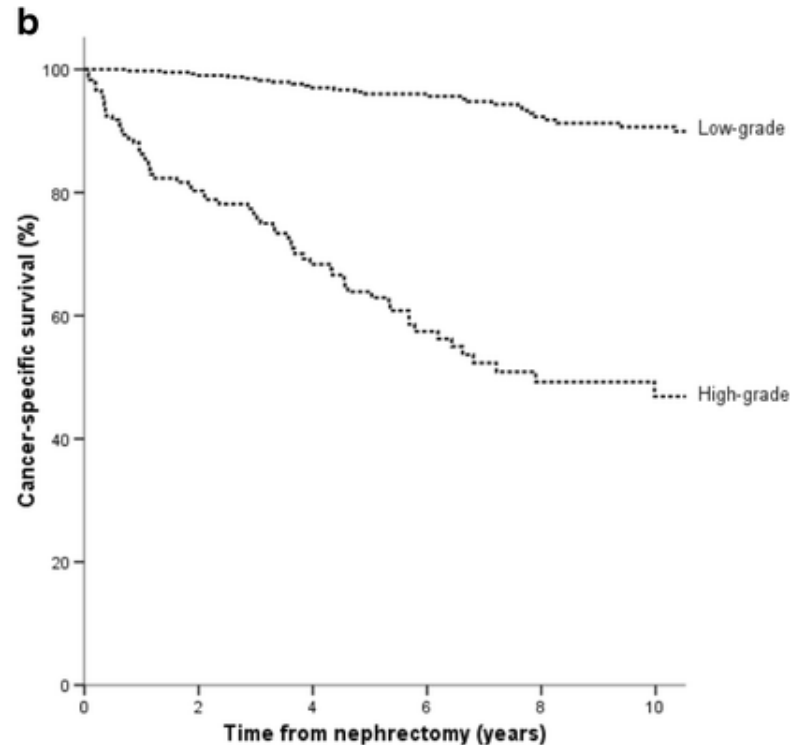
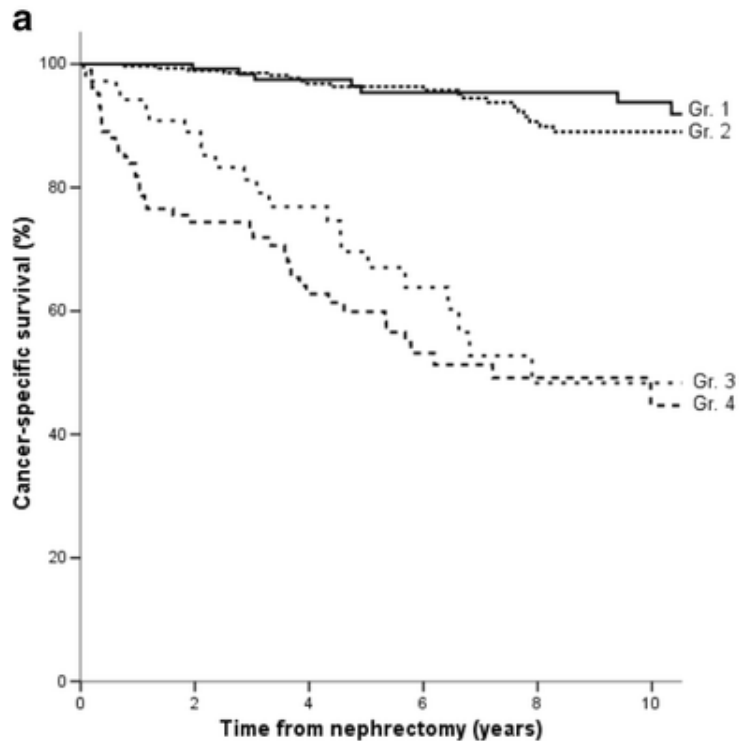
Klarzelliges Nierenzellkarzinoma, papilläres Nierenzellkarzinom

1. Nierentumoren

Prognostische Faktoren

Gradierung:

Fuhrman Grad/ISUP Grad



1. Nierentumoren

Prognostische Faktoren

Table 2 Cox regression analysis for cancer-specific survival rates in non-metastatic clear cell RCC

Characteristic	Hazard ratio	CI 95%	<i>p</i> value
Univariate			
ISUP grade	7.50	5.01–11.21	<0.001
TNM stage	2.54	2.04–3.15	<0.001
Surgical margin status	2.95	1.57–5.53	<0.001
Microscopic tumor necrosis	6.74	4.53–10.07	<0.001
Rhabdoid/sarcomatoid change	5.14	3.39–7.78	<0.001
Giant tumor cells	3.93	2.51–6.15	<0.001
Multivariate			
ISUP grade	4.33	2.36–7.95	<0.001
TNM stage	1.86	1.49–2.33	<0.001
Surgical margin status	2.61	1.39–5.2	0.003
Microscopic tumor necrosis	1.69	0.93–3.05	0.081
Rhabdoid/sarcomatoid change	0.96	0.57–1.61	0.896
Giant tumor cells	0.67	0.4–1.13	0.139

1. Nierentumoren

Klinik der Nierenzellkarzinome

Symptomen

Hämaturie

Flankenschmerz

Tastbarer Tumor

Fieber unklarer Genese

Gewichtsverlust

Swäche

Paraneoplastische Syndrome (Polyzytämie, Hypertension, Hyperkalzämie, Leberdysfunktion, Feminisierung, Maskulinisierung, Cushing-Syndrome, Eosinophilie, leukämoide Reaktion, Amyloidose)

Symptome der Metastasen (sie können überall vorkommen)

1. Nierentumoren

Klinik der Nierenzellkarzinome

Diagnostik

Die Mehrheit der Nierentumoren werden von einer radiologischen Untersuchung zufällig entdeckt

US, CT, MRI

Präoperative Diagnostik: FNAB, Core-Biopsie (US- oder CT-gesteuerte)

1. Nierentumoren

Klinik der Nierenzellkarzinome

Therapie

Partielle (pT1 Tumoren) oder radikale Nephrektomie (offene oder laparoskopische Operation)

Gezielte Therapie (metastatische Fälle): Sunitinib

2. Transplantationspathologie

Allgemeine Begriffe

Abstoßungsreaktionen

Akute Abstoßung

Chronische Abstoßung

Graftversagen

Primäre Graft-Anurie

Abstoßung

Chronische Allograftnephropathie

Medikamententoxizität

Rezidiverkrankung

Neue Nierenerkrankung

2. Transplantationspathologie

Allgemeine Begriffe

Nierenersatztherapie

Lebend-Transplantation, postmortale Transplantation

Heterotrope Transplantation: linke Fossa iliaca

ABO Antigene: Übereinstimmung

HLA Antigene: die höchstmögliche Übereinstimmung

Immunsuppression

Kontinuierliche Kontrolle der Graftfunktion

Nullbiopsie ist sehr wichtig!

Durchschnittliche Graftüberlebenszeit: 8-10 Jahre

2. Transplantationspathologie

Abstoßungsreaktionen

1. Akute zelluläre Abstoßung

Häufig, erste drei Monaten

HLA-II Antigene

CD8+/CD4+ T-Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophilen, neutrophile

Granulozyten

Vergrößerung der Graft, schmerzhaft, se Kreatinin \uparrow >20%

Interstitielles Ödem, lymphozytische Infiltration, Tubulitis

Tubuluszellen: HLA-DR Expression

Intimale Arteritis

2. Transplantationspathologie

Abstoßungsreaktionen

2. Akute humorale Abstoßung

Selten, 2.-3. Woche

HLA-A, -B Antigene

Vergrößerung der Graft, Einblutungen, konfluierende Nekrosen

Mikrothromben und neutrophile Granulozyten in den peritubulären und glomerulären Kapillaren

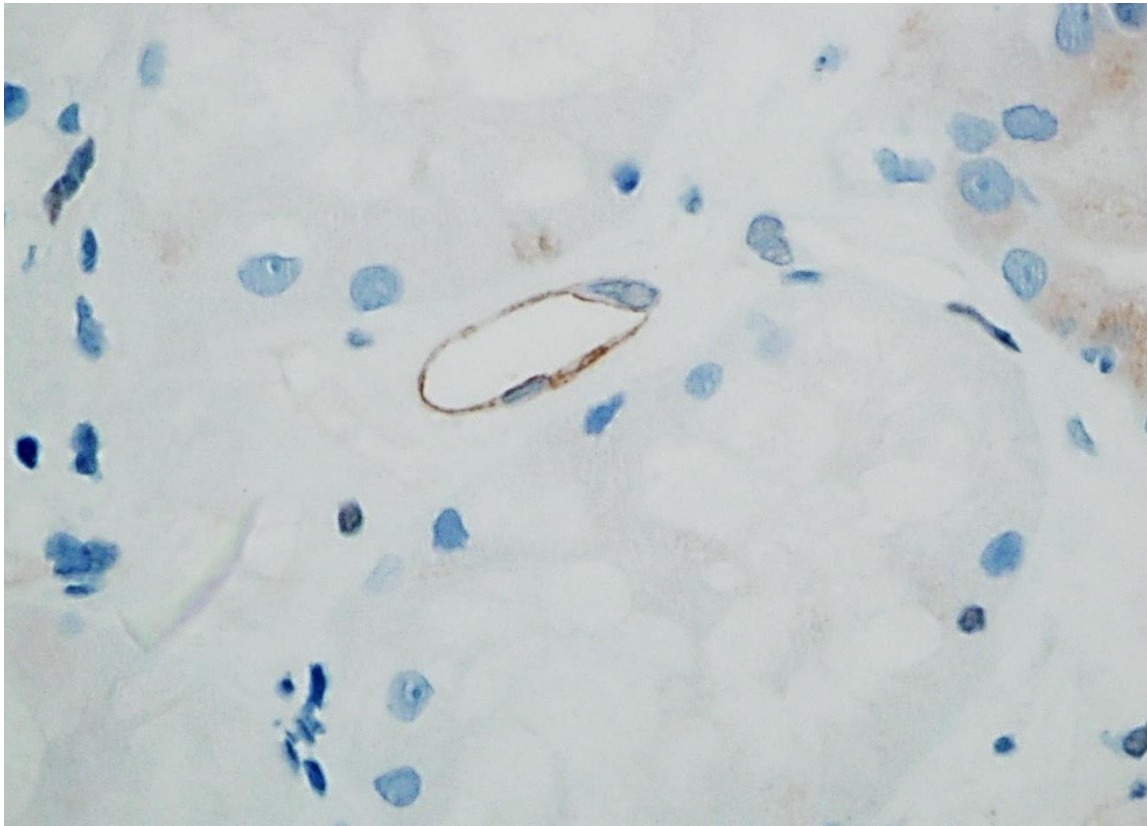
Fibrinoide Nekrose der Arteriolen und kleiner Arterien, Tubulusnekrose

C4d-Positivität in Kapillaren

2. Transplantationspathologie

Abstoßungsreaktionen

3. Akute humorale Abstoßung



C4d-Positivität in einer peritubulären Kapillare (Immunohistochemie)

2. Transplantationspathologie

Abstoßungsreaktionen

3. Chronische Abstoßung

Monaten oder Jahren nach der Transplantation

Langsam fortschreitende Niereninsuffizienz

Th2-medierte humorale Immunantwort

Transplantatarteriopathie: Intimafibrose, lymphoide Infiltration, Lumeneinengung

Tp.glomerulopathie: Verdickung der Kapillarwand, mesangiale Proliferation,

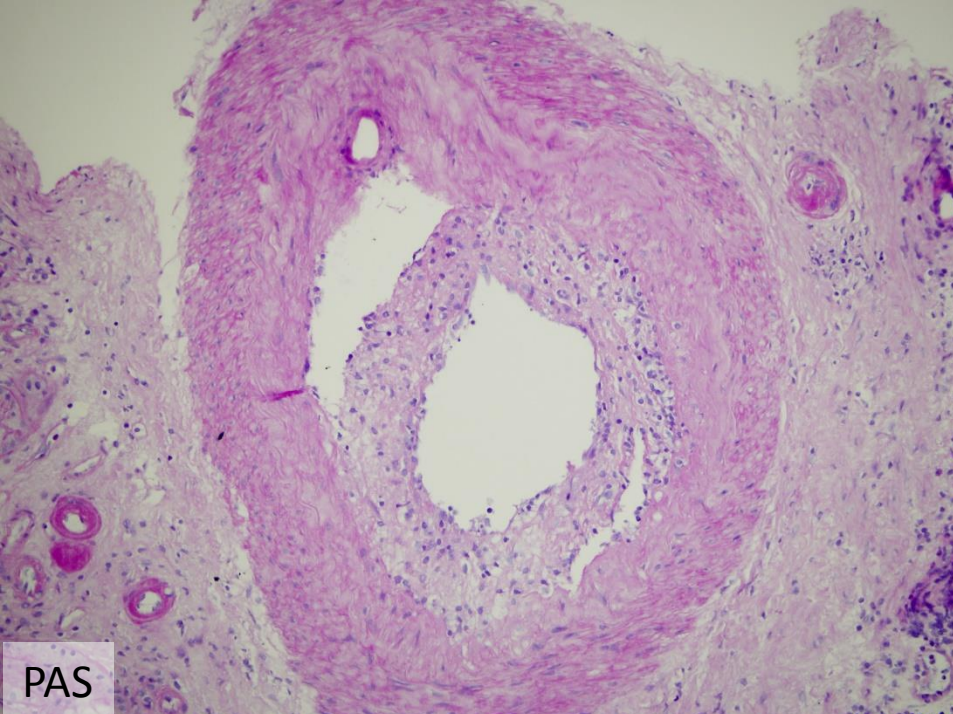
Fibrose

Tp.kapillaropathie: Verdickung des Endothels in peritubulären Kapillaren

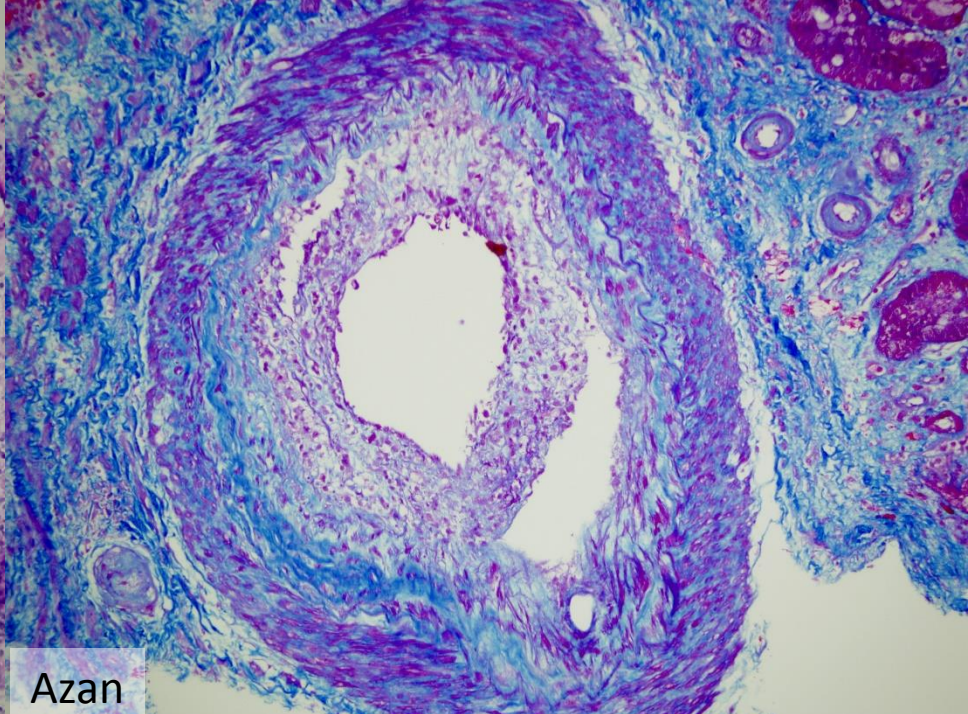
Interstitielle Fibrose, fokale lymphoide Infiltration

Kronische zelluläre Abstoßung: lymphoide Infiltration des Tubulusepithels und der

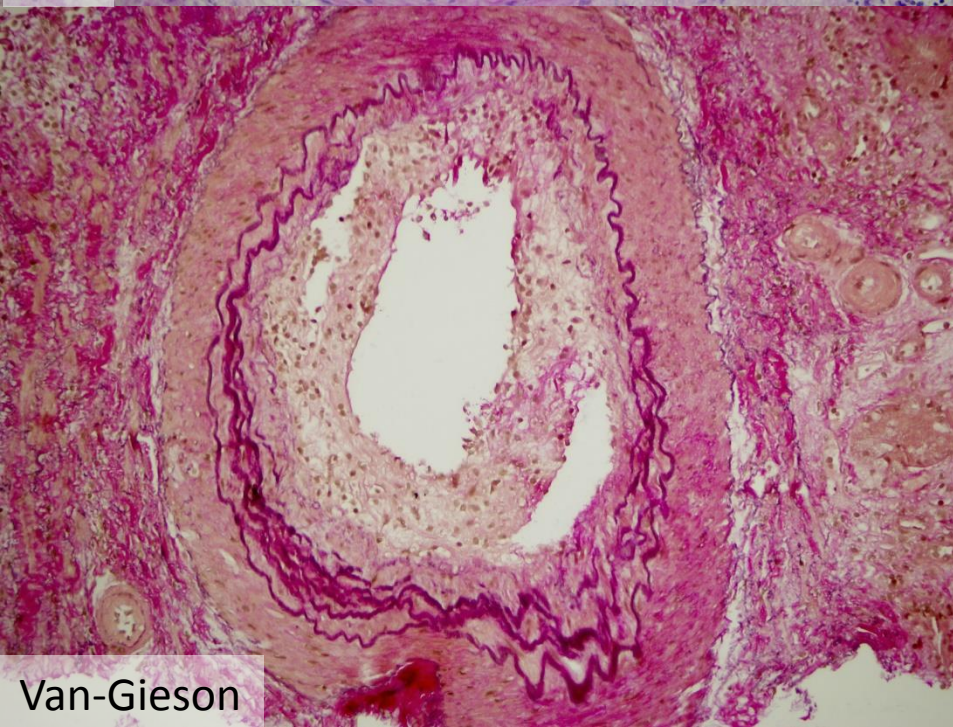
Glomeruli



PAS

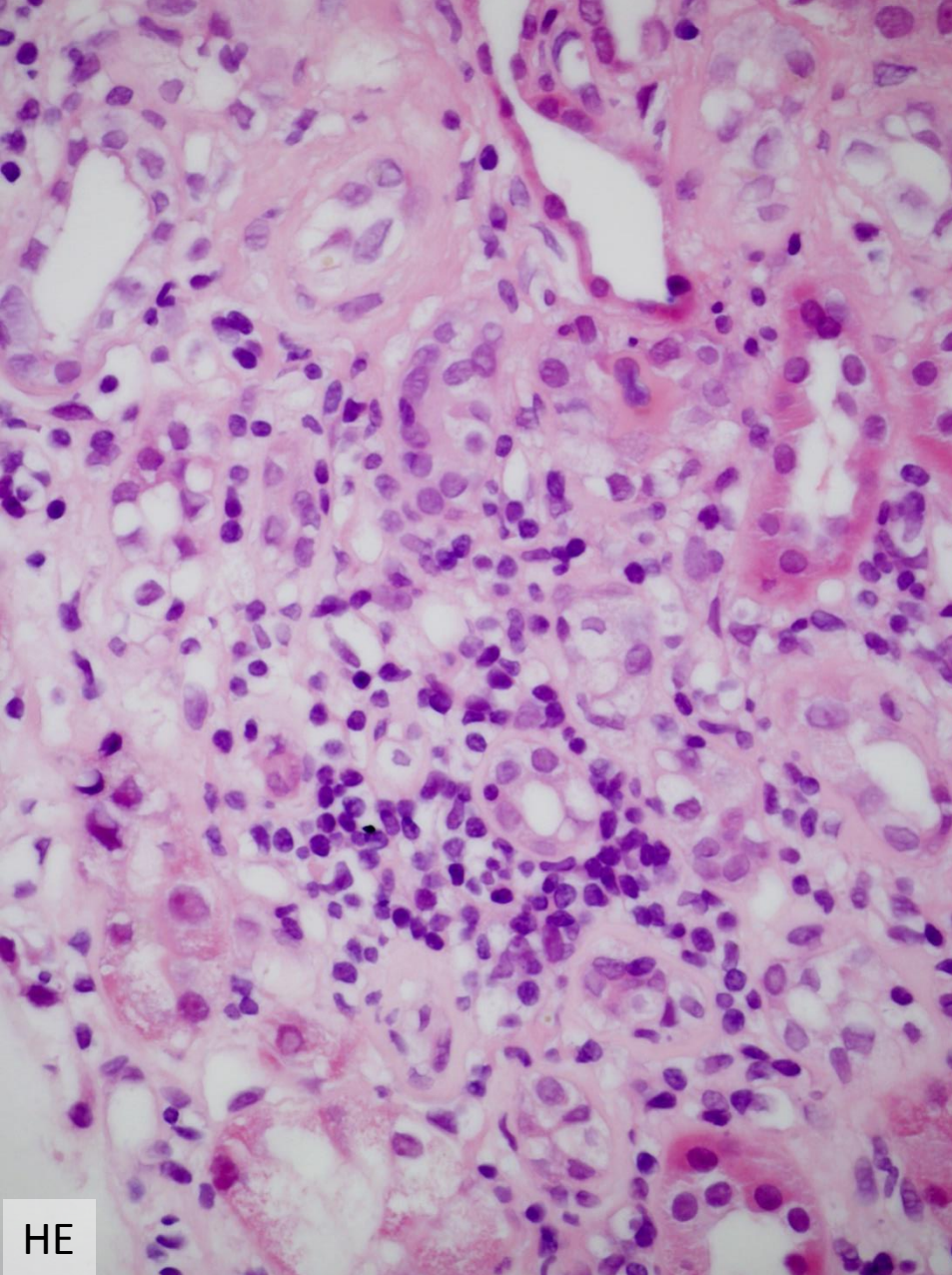


Azan

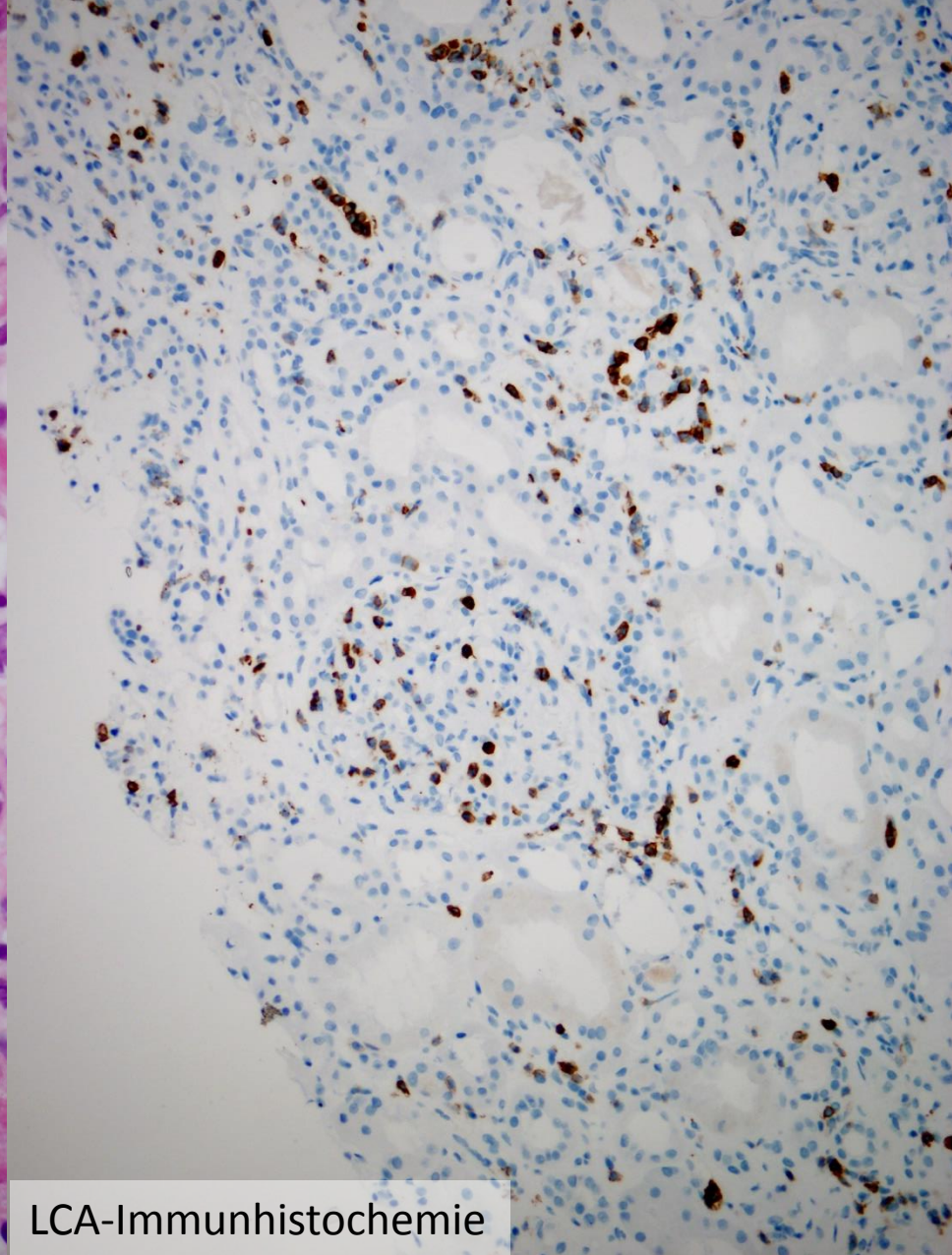


Van-Gieson

Kronische Abstoßung-
Transplantatarteriopathie



HE



LCA-Immunohistochemie

Chronische zelluläre Abstoßung

2. Transplantationspathologie

Graftversagen

Eingeschränkte Transplantatfunktion

Frühe Dysfunktion < 3 Monate

Späte Dysfunktion > 3 Monate

1. Primäre Graft-Anurie

Postischämischer Reperfusionsschaden

2. Abstoßung

3. Chronische Allograftnephropathie

Nicht-immunologische Schädigungen

Intimale Fibrose der Arterien und Arteriolen, Glomerulosclerose

Ursachen: Hypertonie oder hohes Alter des Donors, Reperfusionsschaden,

Diabetes oder Hypertonie des Akzeptors

2. Transplantationspathologie

Graftversagen

4. Medikamententoxizität

Calcineurin-Inhibitoren: Ciclosporin, Tacrolimus

Akut: tubulusnekrose, trombotische Mikroangiopathie

Chronisch: transmurale Hyalinose der afferenten Arteriolen, Glomerulosclerose, interstitielle Fibrose

2. Transplantationspathologie

Graftversagen

5. Rezidiverkrankung

Alle primäre glomeruläre Erkrankungen können rezidivieren
(sehr häufig bei FSGS und dense deposit disease)

6. Neue Nierenerkrankung

Pyelonephritis

Medikamenteninduzierte tubulointerstitielle Nephritis

Virusinduzierte tubulointerstitielle Nephritis: CMV, Polyomavirus

Obstruktive Uropathie

Danksagung

Dr. Eszter Székely

Für die Bilder von Angiomyolipom und Wilms Tumor

Dr. Attila Fintha

Für die Bilder der Transplantationspathologie