

## Zusammenfassung

Die Diagnose von familiären Nierentumoren ist von praktischer Bedeutung, da den Betroffenen eine Erklärung der Ursache ihrer Erkrankung und eine spezifische organerhaltende Therapie angeboten werden kann. Klarzellige Nierenkarzinome kommen bei konstitutionellen Translokationen von Chromosom 3 mit einem der Chromosomen 2, 6, 8 oder 12 vor. Keimbahnmutationen des VHL Tumorsuppressorgens prädisponieren für klarzellige Nierenkarzinome im Rahmen der Von Hippel-Lindau Krankheit. Hereditäre papilläre Nierenkarzinome sind assoziiert mit Keimbahnmutationen des MET Protoonkogens. Angiomyolipome der Nieren und selten auch Nierenkarzinome kommen bei der Tuberösen Sklerose vor, der Mutationen des TSC1 oder des TSC2 Gens zugrundeliegen. Molekulargenetische Untersuchungen der für Nierentumoren prädisponierenden Gene ermöglichen eine Bestätigung der Diagnose auf molekularer Ebene. Solche Befunde haben präventivmedizinische Bedeutung für eine rechtzeitige Behandlung von etwaigen extrarenalen Begleiterkrankungen und sind die Grundlage für genetische Familienuntersuchungen mit der Perspektive des klinischen Screenings von neu identifizierten Genträgern.

## Schlüsselworte

Nierenkarzinome, Angiomyolipome, VHL Gen, MET Gen, TSC1 Gen, TSC2 Gen

## Summary

Familial renal tumors are of enormous practical relevance. The patients classified to suffer from such a condition can be offered an explanation of the origin of their disease which mostly occurs in younger age. Further and more important even – if diagnosed preoperatively – they can profit from a specific therapeutic regimen which has been acknowledged now worldwide: Patients with inherited renal tumors must be operated using an organ sparing technique whenever possible. Hereditary clear cell cancer occurs in subjects with constitutional translocation of chromosome 3 with chromosomes 2, 6, 8 or 12. Germline mutations of the VHL tumor-suppressorgene predispose to Von Hippel-Lindau disease, a multi-organ disorder associated with tumors of the retina, central nervous system, pancreas, adrenals and paraganglia. Germline mutations of the MET protooncogene are associated with papillary renal cancer. Angiomyolipoma and much rarer renal carcinoma are one of the principal lesions of the Tuberous Sclerosis Complex. Mutations in two genes can independently initiate tumorigenesis in Tuberous Sclerosis, the TSC1 gene and the TSC2 gene. Moleculargenetic analysis of susceptible genes enable a diagnosis on a molecular level. Such tests are an important tool for preventive medicine. Carriers can be offered clinical follow up and clinical screening for extrarenal associated conditions. Family members can use

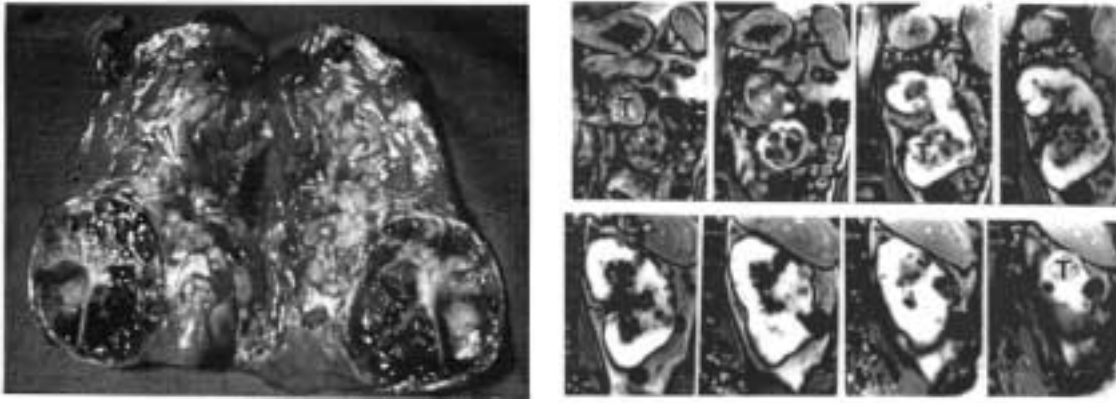
molecular testing as an age-independent procedure in order to rule out or to assure a carrier status with the consequence of timely clinical screening and treatment of kidney cancer.

## Key words

Renal carcinoma, angiomyolipoma, VHL gene, MET gene, TSC1 gene, TSC2 gene

## 1. Einleitung

Die Erforschung der hereditären Nierentumoren hat im Verlauf der 80er und der 90er Jahre Meilensteine gesetzt. Sie führte zur Kartierung und in jüngster Zeit zur Identifizierung von pathogenetisch relevanten Genen. Bei Vorliegen konstitutioneller Mutationen (Keimbahn-Mutationen) von definierten Tumorsuppressorgenen oder Protoonkogenen haben Träger solcher Mutationen eine Prädisposition für Nierentumoren. Die Frage nach einem familiären Nierentumor stellt sich bei ungewöhnlicher Häufung von Tumorerkrankungen in einer Familie oder bei besonderen Konstellationen wie jungem Alter oder Zustand nach Operation eines Tumors der kontralateralen Niere. Neben allgemeinen Erwägungen, ob ein familiäres Tumorleiden vorliegt, wird somit dem histologischen Befund besondere Bedeutung zukommen. Die hier verwendete Nomenklatur lehnt sich an die WHO Klassifikation an; sie beruht auf der Morphologie und berücksichtigt Wachstumsmuster und zelluläre Kriterien. Ausgehend von der histologischen Klassifikation wird im Folgen-



**Abb 1 Nierenpräparate eines 47jährigen Mannes mit Von Hippel-Lindau Krankheit**

Z.n. Nephrektomie vor 8 Jahren (linkes Bild) mit großem Nierenkarzinom und zwei sehr kleinen Nierenkarzinomen am oberen Nierenpol. Jetzt (rechte Bildserie – kontrastmittelunterstützte Kernspintomographie) multiple Nierenkarzinome (T) der kontralateralen Niere, Kreatinin 2,4 mg%. Der Patient musste aufgeklärt werden, dass nun ein organerhaltender Eingriff sehr schwierig sei. Mit weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. bei notwendiger Nephrektomie mit Dialysepflichtigkeit sei zu rechnen. Die Befunde demonstrieren, wie bedeutend die rechtzeitige Diagnose von hereditären Nierenkarzinomen ist, um schon bei einem Ersteingriff organerhaltend vorzugehen.

den der derzeitige Wissensstand für hereditäre Nierentumoren referiert. Eine Übersicht über die hereditären Nierentumoren im Erwachsenenalter und über die in diesem Zusammenhang relevanten Gene ist in Tabelle 1 und 2 wiedergegeben.

## 2. Das klarzellige Nierenkarzinom

Das klarzellige Karzinom ist das häufigste Karzinom der Niere; etwa 85% der Nierenkarzinome sind histologisch diesem Typ zuzuordnen. Die Bezeichnung geht auf das histologische Erscheinungsbild nach Färbung mit Hämatoxylin und Eosin zurück. Hierbei erscheinen die Zellen wasserhell und durchsichtig klar.

### 2.1. Hereditäre Klarzellkarzinome der Nieren

#### 2.1.1. Klarzellkarzinome bei konstitutionellen Translokationen

Ein erster fundamental bedeutsamer Befund zur Erforschung hereditärer Nierentumoren wurde 1979 anhand einer Familie mit klarzelligem Nierentumoren beschrieben (Cohen et al. 1979). Die Karyotypisierung peripherer Lymphozyten zeigte eine Translokation der Chromosomen 3 und 8:  $t(3;8)(p14;q24)$ . Insgesamt 10 Patienten aus 4 Generationen wiesen Nierenkarzinome auf (Li et al. 1983). 1998 berichteten Bodmer et al. über eine familiäre Häufung von klarzelligem Nierenkarzinomen mit einer konstitutionellen Translokation der Chromosomen 2 und 3:  $t(2;3)(p13;q25)$ . In beiden Familien war die Penetranz reduziert. Eine weitere konstitutionelle Translokation betrifft die Chromoso-

men 3 und 6:  $t(3;6)(p13;q25)$ . In dieser Familie wurde die Translokation bei Mitgliedern von 3 Generationen festgestellt. Allerdings fand sich nur bei dem ältesten Familienmitglied ein Tumor (Kovacs et al. 1989). Eine konstitutionelle Translokation zwischen Chromosom 3 und 12 fand sich in einem weiteren Bericht; eine Familienuntersuchung wurde jedoch offenbar nicht durchgeführt  $t(3;12)(q13.2;q24.1)$  (Kovacs und Hoene 1988).

#### 2.1.2. Das Klarzellkarzinom bei der Von Hippel-Lindau Krankheit

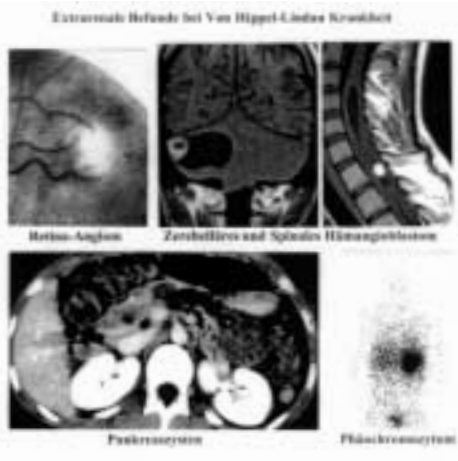
Das klarzellige Nierenkarzinom bei der Von Hippel-Lindau Krankheit (VHL) hat aus mehreren Gründen eine außerordentliche Bedeutung. Es ist das häufigste hereditäre Nierenkarzinom. Die Entdeckung des zugrundeliegenden Gens, des VHL Tumorsuppressorgens, hat zu einem neuen Verständnis auch des sporadischen und häufigsten Nierenkarzinoms, des „Hypernephroms“ oder nicht-hereditären Klarzellkarzinoms geführt. Schließlich hat die Identifizierung von Keimbahnmutationen solcher Patienten für die Versorgung des Betroffenen und darüber hinaus von dessen Familie erhebliche Relevanz.

Das VHL-assoziierte Nierenkarzinom (Abb. 1) ist eine Erkrankung im 3. bis 5. Lebensjahrzehnt; das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 35 Jahren, der jüngste Patient war 16 Jahre alt. Typischerweise treten die Tumoren multipel auf und können sogar nicht zählbar sein. Meist bestehen gleichzeitig unterschiedlich große Nierenzysten, die atypische Epithelgruppen oder ein

Carcinoma in situ enthalten können. In der Regel sind beide Nieren von diesen Veränderungen betroffen. Histologisch handelt es sich immer um klarzellige Tumoren. Die Differenzierung der Tumorzellen ist meist hoch. Oft zeigen die Tumoren ein mikrozystisches Wuchsmuster und sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Im Vergleich zu sporadischen klarzelligem Nierenkarzinomen haben die VHL-assoziierten Tumoren offenbar ein anderes biologisches Verhalten: Das 10 Jahres-Überleben ist signifikant höher in der VHL-Gruppe und Metastasen werden nur bei größeren Tumoren beobachtet (Neumann et al. 1998).

#### 2.1.3. Die Von Hippel-Lindau Krankheit

Die Von Hippel-Lindau Erkrankung (Abb. 1 und 2) ist ein hereditäres Tumorsyndrom. Es treten in einer Vielzahl von Organen gutartige oder maligne Tumoren auf. Das wichtigste Malignom ist das Klarzellkarzinom der Niere; selten kommen maligne Inselzelltumoren oder maligne Phäochromozytome vor. Gutartige Tumoren sind vor allem Hämangioblastome des Zentral- Nervensystems, Angiomatosis retinae, Phäochromozytome, Zystenadenome des Nebenhodens oder der Adnexe und Tumoren des endolymphatischen Sacks des Innenohrs. Alle Tumoren zeichnen sich durch eine ausgeprägte Vaskularisation aus oder gehören per se schon zu der Gruppe der Gefäßtumoren. Die Geschlechterverteilung bei der Von Hippel-Lindau Erkrankung und somit auch beim VHL-assoziierten Nierenkarzinom ist



**Abb 2 Extrarenale Befunde bei der Von Hippel-Lindau Krankheit**

- oben links: Retinales Angiom (weiß) mit mehreren versorgenden Gefäßen
- oben Mitte: Lindau-Tumor mit solidem wandständigen Hämangioblastom und großer Zyste
- oben rechts: Spinales Hämangioblastom mit kranial und kaudal gelegenen Anschnitten einer Syrinx
- unten links: Multiple Panreaszysten
- unten rechts: Linksseitiges adrenales Phäochromozytom dargestellt durch MIBG Szintigraphie

**Tab 1 Histologisch-genetische Klassifikation von familiären Nierentumoren**

Histologie	Erbgang	Konstitutionelle Translokation	Mutiertes Gen	Klinik
Klarzellkarzinom	f T	t(2;3)(p13;q25)		Fam. Klarzellkarzinom
	f T	t(3;6)(p13;q25)		Klarzellkarzinom
	f T	t(3;8)(p14;q24)		Fam. Klarzellkarzinom
	f T (?)	t(3;12)(q13.2;q24.1)		Klarzellkarzinom
	a d		VHL	Von Hippel-Lindau Krankheit
Papilläres Karzinom	a d		MET	Fam. papilläres Karzinom
Onkozytom	a d		unbekannt	Familiäres Onkozytom
Angiomyolipom	a d		TSC1 oder TSC2	Tuberöse Sklerose
Verschiedene Karzinome	a d		TSC1 oder TSC2	Tuberöse Sklerose

f T = familiäre Translokation  
a d = autosomal dominant

**Tab 2 Charakteristika der Gene mit Prädisposition für familiäre Nierentumoren**

Gen	Typ	Lokalisation	Exons	Aminosäuren	Protein
VHL	Tumorsuppressorgen	3p25-26	3	213	pVHL
MET	Protooncogen	7q31	21	1390	p190MET
TSC1	Tumorsuppressorgen	9q34	23	1164	Hamartin
TSC2	Tumorsuppressorgen	16p13	41	1784	Tuberin

etwa 50%:50%. Todesursachenanalysen weisen dem Nierenkarzinom eine zentrale Bedeutung für Morbidität und Mortalität beim Von Hippel-Lindau Syndrom zu (Neumann und Zbar 1997).

**2.1.4. Das VHL-Tumorsuppressorgen**

Durch Gen-Kopplungsanalyse wurde das VHL-Gen 1988 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p) lokalisiert. Der Genort ist die chromosomale Bande 3p25-26. 1993 gelang es der Gruppe von Berton Zbar das VHL-Gen zu identifizieren (Latif et al. 1993).

**2.1.5. Phäno- und Genotypisierung der Von Hippel-Lindau Krankheit**

Eingehende klinische Untersuchungen von Familien mit Von Hippel-Lindau Syndrom ergaben, dass Nierenkarzinome nicht in allen Familien beobachtet wurden. Kriterium der klinischen Einteilung ist jedoch das Vorliegen oder Fehlen von Phäochromozytomen. Die heute übliche klinische Klassifizierung des VHL-Syndroms hat folgende Untergruppen (Maher und Kaelin 1997):

**VHL Typ 1:** VHL-Familien mit Nierenkarzinomen aber ohne Phäochromozytome

- VHL Typ 2:** VHL-Familien mit Phäochromozytom
- VHL Typ 2A:** VHL-Familien mit Phäochromozytom, aber ohne Nierenkarzinome
- VHL Typ 2B:** VHL-Familien mit Phäochromozytom und Nierenkarzinomen
- VHL Typ 2C:** VHL-Familien, die nur Phäochromozytome aufweisen

Diese Klassifizierung erscheint nicht ganz unproblematisch, da in der großen Hawaiianischen VHL-Familie (Mutation VHL nt. 686 T → C), die als Typ 1 zu klassifizieren ist (Lamiell et al. 1989), bei insgesamt 43 Betroffenen inzwischen 1 Patient ein Phäochromozytom entwickelte (Pers. Mitteilung). Andererseits wurden in einer großen VHL-Familie (VHL nt. 505 T → C), die als Typ 2A zu klassifizieren ist, wenige Patienten mit einem Nierenkarzinom bekannt (Neumann et al. 1998).

**2.1.6. Struktur des VHL-Gens**

Das VHL-Gen ist ein kleines Gen. Es besteht aus 3 Exons und 2 Introns. Im Exon 1 befinden sich zwei Startcodons (Methionin Codon 1 und 54). Somit kodiert das VHL-Gen für zwei verschiedene Proteine. Das Gesamt-Gen kodiert für ein Protein von 213 Aminosäuren und etwa 30 kDa (pVHL30), während das kleinere Protein 160

Aminosäuren enthält und ein Molekulargewicht von 19 kDa (pVHL19) aufweist (Ohh und Kaelin 1999).

**2.1.7. Konstitutionelle (Keimbahn-) Mutationen beim VHL-assoziierten Nierenkarzinom**

Keimbahnanalysen von zahlreichen VHL-Familien Typ 1 ergaben, dass die Mutationen über alle 3 Exons des VHL-Gens verteilt sind. Lediglich vor dem Codon 54 wurden keine Mutationen festgestellt. Es fanden sich Mutationen eines Nukleotids als Missense-Mutation, Mutationen eines Nukleotids resultierend in einem Stop-Codon, Deletionen von einem oder mehreren Nukleotiden mit Verschiebung des Leserasters, Deletionen von nur einer Aminosäure und entsprechende Insertionen, weiterhin splice-site-Mutationen und große Deletionen (Zbar et al. 1996, Neumann und Bender 1998). Dagegen zeigte sich, dass bei VHL-Familien vom Typ 2A und 2B in ganz überwiegendem Maße Missense-Mutationen vorlagen.

Die Sensitivität der molekularen Analyse des VHL Gens lag zunächst bei 70%, konnte inzwischen aber auf annähernd 100% verbessert werden (Stolle et al. 1998).

**Tab 3 Untersuchungsprogramm für die Von Hippel-Lindau Krankheit**

Untersuchungsmethode	Fragestellung
Retinoskopie	Angiome
MRT Kopf mit Gadolinium	Hämangioblastome
MRT Rückenmark mit Gadolinium	Hämangioblastome
CT oder MRT Abdomen	Nierenkarzinom, Nierenzysten, Phäochromozytom, Inselzelltumor und Pankreaszysten
Ultraschall der Testes	Nebenhodenzystadenom
Katecholamine im 24 Stunden-Urin	Phäochromozytom

**Tab 4 Untersuchungsprogramm für die Tuberöse Sklerose**

Untersuchungsmethode	Fragestellung
Dermatologische Untersuchung	Faziales Angiofibrom, Periunguale Fibrome etc.
CT oder MRT des Kopfes	Periventrikuläre Verkalkungen, Tubera, Riesenzellastrozytome
MRT Abdomen	Renale Angiomyolipome, Nierenkarzinome, Andere abdominelle Läsionen
Retinoskopie	Retinophakome
Echokardiographie	Rhabdomyome

**2.1.8. Zahl der Mutationen, Penetranz, Neumutationen und Hotspots**

Bis 1998 wurde über 146 intragenische Mutationen und zahlreiche größere Deletionen des VHL Gens berichtet (Neumann und Bender 1998). Die Zahl der identifizierten Mutationen nimmt weiterhin zu. Die Penetranz wird meist als „hoch“ angegeben. Mutationsspezifische Penetranzangaben sind jedoch wegen der häufig geringen Zahl von betroffenen Familienmitgliedern weitgehend unbekannt. Erschwerend kommt hinzu, dass solche Familien vielfach unzureichend, d.h. nicht mit standardisierten Programmen, die alle wesentlichen Läsionen erfassen, untersucht sind und dass die Manifestation altersabhängig ist.

VHL-Patienten ohne Familienanamnese für Erkrankungen aus dem Spektrum der VHL-assoziierten Läsionen sind nicht selten. Neumutationen sind beschrieben worden, jedoch stehen für den Nachweis in der Regel DNA Proben von beiden Eltern nicht zur Verfügung.

Hotspots für Neumutationen im VHL Gen sind die Nukleotide 694 C→T, 712 C→T und 713 G→A Mutationen wurden in Familien aus verschiedenen Ländern gefunden, insbesondere VHL nt. 712 C→T (Maher und Kaelin 1997).

**2.1.9. Funktion des VHL-Proteins**

Die Funktion des VHL-Proteins (pVHL) ist erst unvollständig verstanden. Nach derzeitigem Stand zeichnen sich 3 Funktionen ab: pVHL bildet zusammen mit Elongin B, Elongin C und Cul-2 einen Komplex, der Hypoxie-em-

findliche mRNAs negativ reguliert. Hierdurch hat pVHL eine Funktion in der Angiogenese. pVHL hat zum zweiten eine Bedeutung in der Bildung der extrazellulären Matrix durch Interaktion mit Fibronectin. Schließlich spielt VHL mindestens indirekt eine Rolle bei der Regulation des Zellzyklus. Neueste Befunde sprechen dafür, dass pVHL auch eine Bedeutung bei der Uquitination bzw. der Uquitin-regulierten Proteolyse hat (Ohh und Kaelin 1999).

**2.1.10. Untersuchungsprogramm bei der Von Hippel-Lindau Krankheit**

Das klinische Untersuchungsprogramm ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Dieses Programm gilt für Erwachsene. Bei Kindern ist ab dem 6. Lebensjahr eine Retinoskopie, eine Sonographie des Abdomens und die Bestimmung des Katecholamine im 24 Stunden Urin und ab dem 12. Lebensjahr eine Kontrastmittel-MRT des Kopfes zu empfehlen. Ungeklärt ist, in welchen zeitlichen Abständen das Programm zu wiederholen ist. Generell werden Ein-Jahresabstände empfohlen.

**3. Das papilläre Nierenkarzinom**

Etwa 10% der sporadischen Nierenkarzinome sind papilläre Nierenkarzinome. Die Tumorzellen sitzen einer Basalmembran auf und formieren fingerähnliche Strukturen, die ein zentrales fibrovaskuläres Stroma haben. Die Tumorzellen weisen entweder ein eosinophiles oder ein basophiles Zytoplasma auf.

**3.1. Hereditäres papilläres Nierenkarzinom**

Das hereditäre papilläre Nierenkarzinom (Hereditary Papillary Renal Carcinoma (HPRC)) wurde als Entität erst kürzlich beschrieben; bislang sind 6 Familien analysiert. Der Erbgang ist autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz. Alle Patienten hatten papilläre Nierenkarzinome, wobei 75% bis 100% des Tumorgewebes papilläre oder tubulo-papilläre Strukturen aufwies. Dreiviertel der Patienten hatten multiple und bilaterale Nierentumoren. Das mittlere Alter bei Diagnose war 40 Jahre, der jüngste Patient war 24 Jahre alt. Im Gegensatz zum Von Hippel-Lindau Syndrom, bei dem verschiedene Organe typische Läsionen zeigen, findet man bei HPRC-Patienten nahezu ausschließlich Nierentumoren. Bei einzelnen Patienten wurden ein Mammakarzinom, Gallenwegskarzinom, Melanom, und Lungensarkom, bei zwei Patienten ein Pankreaskarzinom beobachtet. Es ist unklar, ob hier eine zufällige Koinzidenz oder eine ungewöhnliche Konsequenz der zugrunde liegenden Keimbahnmutationen vorliegt (Zbar und Lerman 1998).

**3.2. Das MET-Protoonkogen**

Das MET-Protoonkogen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Es wurde 1984 entdeckt und kodiert für einen Tyrosinkinase-rezeptor. Im Tumorgewebe von papillären Nierenkarzinomen wurden Trisomien mehrerer Chromosomen u.a. des Chromosoms 7 beschrieben. Allerdings wurde erst 1997 entdeckt, dass dem hereditären papillären Nierenkarzinom Mutationen

des MET-Protoonkogens zugrunde liegen (Schmidt et al. 1997).

Das MET Gen ist in der chromosomalen Bande 7q31.2-q31.3 lokalisiert. Es besteht aus 21 Exons, die sich über eine genomische Region von etwa 110 kb verteilen und kodiert für ein Protein mit 1390 Aminosäuren. Das MET Gen wirkt onkogen entweder durch Amplifikation oder konstitutive Aktivierung der Kinaseaktivität infolge von Mutationen oder Abspaltung einer extrazellulären Domäne. Es liegt nahe, dass Tumoren mit Trisomie 7 ein weiteres aktiviertes mutiertes MET Gen aufweisen oder den Liganden zusammen mit dem Rezeptor überexprimieren (Zbar und Lerman 1998).

### 3.3. Keimbahn-Mutationen des MET-Protoonkogens

Bislang wurden 10 verschiedene Keimbahn-Mutationen und 8 verschiedene somatische Mutationen des MET-Protoonkogens festgestellt. Diese Mutationen wurden in einer Kontrollgruppe nicht gefunden, woraus zu schließen ist, dass es sich nicht um Polymorphismen handelt (Schmidt et al. 1999). Die Mutationen wurden bislang ausschließlich in den Exons 16 bis 19 gefunden. Alle Mutationen sind Missense-Mutationen, die in der Tyrosinkinasedomäne des MET-Gens lokalisiert sind.

### 4. Chromophobes Nierenkarzinom

Chromophobe Nierenkarzinome zeigen in der Hämatoxylin-Eosin Färbung nur eine geringe Anfärbung, d.h. sie sind chromophob. Sie sind weiterhin charakterisiert durch eine diffuse HCl-Zytoplasmafärbung mit der kolloidalen Eisentechnik nach Hale.

Zytogenetisch finden sich in Tumoren Verluste von Chromosom 1, 2, 10, 13, 17 und 21. Es gibt bislang keine Berichte über Familien mit chromophoben Nierenkarzinomen.

### 5. Renale Onkozytome

Renale Onkozytome sind charakterisiert durch große Zellen mit granulärem eosinophilem Zytoplasma. Elektronenmikroskopisch finden sich dicht beieinander gelegene Mitochondrien. Zytogenetische Studien zeigen uneinheitliche Befunde. Es kommen Verlust von Chromosom 1p und/oder

Chromosom 14 sowie des Y Chromosoms oder Chromosomentranslokation mit 11q12-13 als häufigen Bruchpunkt vor. Kürzlich wurde das familiäre Onkozytom charakterisiert. In fünf Familien fanden sich 15 Patienten mit Onkozytomen. Die Mehrzahl hatte bilaterale und/oder multiple Nierentumoren. Metastasen traten nicht auf. Der Erbgang ist autosomal dominant. Das zugrunde liegende Gen konnte bislang nicht lokalisiert oder identifiziert werden (Weirich et al. 1998).

### 6. Nierentumoren bei Tuberöser Sklerose

Die Tuberöse Sklerose (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) ist ein Tumorsyndrom mit autosomal dominantem Erbgang. Zahlreiche Organe können betroffen sein. Es dominieren Veränderungen der Haut, des Gehirns und der Nieren. In den Nieren finden sich bei den meisten TSC-Patienten Angiomyolipome (Neumann und Kandt 1993). Ein klinisches Untersuchungsprogramm ist in Tab. 4 wiedergegeben.

Mutationen in zwei verschiedenen Genen können der Tuberösen Sklerose zugrunde liegen. Das TSC1Gen ist auf Chromosom 9q34 lokalisiert und wurde 1993 identifiziert (The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium 1993). Das TSC2Gen ist auf Chromosom 16p13 lokalisiert und wurde 1997 identifiziert (van Sleightenhorst et al. 1997). Sowohl das TSC1- als auch das TSC2Gen sind Tumorsuppressorgene. Hierfür spricht, dass Loss of Heterozygosity (LOH) von Chromosom 16p13 und 9q34 in TSC-assozierten Tumoren festgestellt wurde (Henske et al. 1995) und dass die entdeckten Mutationen für beide Gene jeweils inaktivierend wirken (The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium 1993, van Sleightenhorst et al. 1997).

Nierenkarzinome finden sich sehr selten bei TSC-Patienten. Meist treten diese Tumoren unilateral und als singuläre Veränderungen auf. Histologisch sind TSC-assozierte Nierenkarzinome uneinheitlich; Klarzelltumoren überwiegen (Bjornsson et al. 1996). LOH-Analysen zeigten Verluste von Chromosom 16p, aber nicht von 9q

oder 3p (Al-Saleem et al. 1998). In derselben Studie wurden auch zwei maligne Angiomyolipome untersucht, die beide Verluste von Chromosom 9q aufwiesen.

Sowohl das TSC1- als auch das TSC2-Gen sind groß und deshalb einer routinemäßigen Analyse bislang nicht zugänglich.

### 7. Identifizierung von Familien mit hereditären Nierenkarzinomen

Die Identifizierung von Patienten mit hereditären Nierenkarzinomen ist in mehrfacher Hinsicht bedeutsam. Sie ist wichtig für das betroffene Individuum, für die Familienangehörigen des Betroffenen und für den Wissenszuwachs über hereditäre Nierenkarzinome, möglicherweise auch über Nierenkarzinome insgesamt. Die Identifizierung von Betroffenen ist erschwert durch eine Reihe von Faktoren. Zum einen sind hereditäre Nierentumoren selten. Zum zweiten ist die Penetranz unvollständig und die Expression variabel. Zum dritten werden die relevanten familienanamnestischen Angaben selten erhoben.

Hinweise für eine genetische Disposition können nur aus den üblich verfügbaren Informationen erwartet werden. Der kritischen Akzentuierung von Primärbefunden kommt somit eine besondere Bedeutung zu.

#### 7.1. Familienanamnese

Die Familienanamnese wird bei Patienten mit Nierentumoren häufig nicht oder unvollständig erhoben. Die Informationen sind als wichtigste Informationsquelle leicht zu erhalten und ergiebig. Sie sollten nach Möglichkeit durch Einholung von schriftlichen Befunden im Detail dokumentiert und geprüft werden. Dennoch ist eine positive Familienanamnese hinreichender Anlass, der Frage nach einem hereditären Nierenkarzinom detailliert nachzugehen. Dabei sollte die Familienanamnese nicht nur die Frage nach Nierentumoren beinhalten, sondern auf Tumoren generell ausgedehnt werden. Andererseits ist aber auch wichtig, dass eine negative Familienanamnese nicht mit dem Ausschluss einer genetischen Prädisposition gleichgesetzt werden darf.

**7.2. Alter**

Nierenkarzinome kommen bei Patienten mit genetischer Disposition in wesentlich jüngerem Alter vor. Im Mittel liegt der Krankheitsbeginn zwischen 15 und 25 Jahren. Eine klare Grenze, unterhalb derer Patienten ein eindeutig erhöhtes genetisches Risiko haben, ist nicht definiert. Patienten mit Nierentumoren und einem Alter unter 50 Jahren gelten jedoch als „jung“.

**7.3. Geschlecht**

Das Geschlecht gibt keinen Hinweis für eine genetische Disposition. Dagegen kommen sporadische Nierenzellkarzinome überwiegend bei Männern und sporadische Angiomyolipome überwiegend bei Frauen vor. Bei gesicherter genetischer Disposition dürfte das Verhältnis ausgewogen sein. Für hereditäre Angiomyolipome, d.h. tuberöse Sklerose-assoziierte Angiomyolipome ist dieses Verhältnis etwa 50:50% (Neumann und Kandt 1993).

**7.4. Tumorzahl**

Bei hereditärer Disposition zur Tumorerkrankung findet man meist multiple Tumoren in den betroffenen Organen. Bei Nierentumoren geht die Tumorzahl in der Regel aus den radiologischen Befunden hervor. Hohe Sensitivität erreicht dabei die Kontrastmittel-gestützte Computertomographie. In den letzten Jahren hat die Kernspintomographie eine vergleichbar hohe Sensitivität erreicht. Der pathohistologische Befund kann weitere Informationen enthalten. Es muss jedoch betont werden, dass multifokales Tumorstadium nicht bei jedem Patienten mit genetischer Disposition vorhanden ist und dass der radiologische Befund nicht von dem bei einem Patienten mit einem sporadischen Tumor abweichen muss.

**7.5. Bilaterale Tumoren**

Ähnliches wie für die Tumorzahl gilt auch für bilaterales Tumorstadium bei hereditärer Disposition zu Nierentumoren. Typischerweise finden sich dann Tumoren in beiden Nieren. Allerdings müssen diese Tumoren nicht gleichzeitig auftreten und ist der bilaterale Nierentumorbefund bei hereditärer Disposition nicht obligat.

**7.6. Histologische Befunde**

Angaben zur Häufigkeit von hereditären Nierenkarzinomen eines speziellen histologischen Typs sind bislang weitgehend unbekannt. Für das Klarzellkarzinom wurde die erste und bisher einzige derartige epidemiologische Studie anhand von 375 Tumoren aus 11 Jahren in Südbaden durchgeführt und ergab in 2% Keimbahnmutationen des VHL Gens (Neumann et al. 1998).

**7.7. Zusatzbefunde**

Wichtige Zusatzinformationen für eine genetische Nierentumor-Prädisposition ergeben assoziierte Befunde. Hier ist zunächst der renale Befund von Bedeutung, wobei insbesondere auf zusätzlich vorhandene Zysten zu achten ist. Extrarenale Befunde können in visceralen Organen vorkommen, was in der Regel in einer Computertomographie dokumentiert wird. Wegweisend können aber auch ophthalmologische und neurologische Befunde sein.

**8. Empfehlungen zur Testung von Kandidaten mit hereditärem Nierenkarzinom**

Bevor molekulargenetische Testungen hinsichtlich Keimbahnmutationen bei klinisch gegebener familiärer Belastung oder auch bei Verdacht auf familiäre Nierentumoren durchgeführt werden, muss dem Patienten eine ausführliche Beratung angeboten werden. Die Testung setzt einen sog. „informed consent“ voraus. Einzelheiten hierzu wurden in beispielhafter Form von der American Society of Clinical Oncology (1996) publiziert. Die Bundesärztekammer hat inzwischen Richtlinien zur präventiven Krebsdiagnostik herausgegeben, die in diesem Zusammenhang ebenfalls von großer Bedeutung sind (Richtlinien der Bundesärztekammer 1998). Hiernach ist für die Testung von asymptomatischen Angehörigen von identifizierten Patienten mit hereditären Malignomen primär eine humangenetische Beratung anzubieten. Der Inhalt derartiger Beratungen sollte eine Reihe von Aspekten einschließen. Zunächst ist zu erläutern, was ein positiver bzw. negativer Test bedeutet. Hierbei ist auf die Sensitivität und Spezifität des Testergebnisses sowie auf Genotyp-

Phänotyp-Korrelationen einzugehen. Es sollten auch die Möglichkeiten einer Risikobestimmung ohne Gen-Testung besprochen werden. Eingehender Erläuterung bedarf das Übertragungsrisiko, d.h. die Form der Vererbung, Penetranz und Expression. Die technische Akkuratessse des Testes ist zu erläutern und die Kosten für Testung und Beratung sollten genannt werden. Ganz wesentlich sind die Aspekte der psychologischen Belastung, insbesondere nach positiver Testung. Auf mögliche Konsequenzen in Versicherungsfragen oder auf arbeitsrechtliche Aspekte sollte eingegangen werden. Die Vertraulichkeit der Behandlung des Testergebnisses ist von großer Bedeutung. Wesentlich wird in die Empfehlung der genetischen Testung einzubeziehen sein, ob sich aus einem positiven Testergebnis möglicherweise präventive diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben.

**9. Spezielle Therapie von hereditären Nierentumoren**

Die Therapie von hereditären Nierentumoren ist eine besondere Herausforderung. Sie ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Generell ist die Therapie an zwei Richtlinien gebunden: Der Eingriff soll eine weitere Gefährdung des Patienten definitiv ausschließen und der Eingriff sollte keine Folgekrankheit, z.B. eine progrediente Niereninsuffizienz oder sogar eine Dialysepflichtigkeit initiieren. Eine spezielle Therapie hereditärer Nierentumoren ist nur möglich, wenn die Diagnose präoperativ gestellt wird. Die Diagnose eines hereditären Nierenkarzinoms erfordert die präoperative Kenntnis einer familiären Belastung und die präoperative molekulargenetische Diagnose der Keimbahn-Mutation. Diese Anforderungen sind derzeit bei Patienten mit Nierenkarzinomen assoziiert mit dem Von Hippel-Lindau Syndrom erfüllbar. Weiterhin könnte diese Anforderung erfüllt werden für Patienten mit hereditären papillären Nierenkarzinomen und bei Patienten mit konstitutionellen Translokationen. Bei familiärer Belastung, aber fehlenden molekulargenetischen Nachweismöglichkeiten käme einer präoperativen Tumorbiopsie eine diagnostisch relevante Funktion zu.

Der für die Therapie adäquate Zeitpunkt ist bislang weitgehend unbekannt. Nur wenige Studien zur Biologie dieser Tumoren wurden vorgelegt. Wichtigstes Kriterium ist die Tumorgöße, ohne Berücksichtigung, ob nur ein Tumor oder multiple Tumoren vorliegen.

Von den NIH (National Institutes of Health) der USA wird empfohlen, alle hereditären Nierenkarzinome - d.h. sowohl solche vom Klarzelltyp als auch vom papillären Typ - ab einer Größe von 3 cm zu operieren. In einer Studie des NIH mit 75 Patienten (52 mit VHL Krankheit, 23 mit hereditärem papillärem Karzinom) zeigten lediglich Patienten mit Tumoren über 3 cm (2/15) Metastasen (Walther et al. 1999). Dagegen wurde in einer anderen Studie, die lediglich Patienten mit Von Hippel-Lindau-Syndrom einschloss, eine Metastasierung nur bei Tumoren über 7 cm festgestellt (Neumann et al. 1998). Hieraus ergeben sich weniger imperative Empfehlungen, wobei insbesondere der Multi-Morbidität beim Von Hippel-Lindau Syndrom Rechnung getragen werden kann.

Regelmäßige Nachuntersuchungen sind für Patienten mit hereditären Nierentumoren von herausragender Bedeutung, um neu entstehende Tumoren rechtzeitig zu erkennen.

#### Literatur

The American Society of Clinical Oncology. (1996) Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 14:1730-1736

Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW et al. (1998) Malignant tumor of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 83 2208-2216

Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP (1996) Tuberous sclerosis associated renal carcinoma. Clinical, pathological and genetic features. *Am J Pathol* 149:1201-1208

Bodmer D, Eleveld MJ, Ligtenberg MJL et al. (1998) An alternative route for multistep tumorigenesis in a novel case of hereditary renal cell cancer and a t(2;3) (q35;q21) chromosome translocation. *Am J Hum Genet* 62:1475-1483

Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ et al. (1979) Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *New Engl J Med* 301:592-595

Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur Dia-

gnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 95:A1396-1403

The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. (1993) Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315

Henske EP, Neumann HPH, Scheithauer BW et al. (1995) Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chrom Cancer* 13:295-298

Herman JG, Latif F, Weng Y et al. (1994) Silencing of the VHL tumor suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *PNAS USA* 91:9700-9704

Kovacs G, Brusa P, De Riese W (1989) Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation development of multiple bilateral renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 43:422-42710

Kovacs G, Hoene E (1988) Loss of der(3) in renal carcinoma cell of a patients with constitutional t(3;12). *Hum Genet* 78:148-150

Lamiell JM, Salazar RG, Hsia YE (1989) Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 68:1-29

Latif F, Tory T, Gnarr J et al. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317-1320

Li FP, Decker HJH, Zbar B et al. (1993) Clinical and genetics studies of renal cell carcinoma in a family with a constitutional chromosome 3;8 translocation. *Ann Internal Medicine* 118:106-111

Maher ER, Kaelin W (1997) Von Hippel Lindau disease. *Medicine* 76:381-391

Neumann HPH, Bender BU (1998) Genotyp-Phenotyp correlations in Von Hippel-Lindau disease. *J Int Med* 43:541-545

Neumann HPH, Bender BU, Berger DP et al. (1998) Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 160 :1248-1254

Neumann HPH, Kandt RS (1998) Klinik und Genetik der tuberösen Sklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 118:1577-1583

Neumann HPH, Zbar B (1997) Renal cysts, renal cancer and Von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 51:16-26

Ohh M, Kaelin W (1999) The Von Hippel Lindau tumor suppressor protein. New perspectives. *Mol Med Today* 5:257-263

Schmidt L, Duh FM, Chen F et al. (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16:68-73

Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N et al. (1999) Novel mutations of the MET-protooncogen in papillary renal carcinoma. *Oncogene* 18:2343-2350

Slegtenhorst van M, Janssen B, Nellist M et al. (1995) Cosmid contigs from the tuberous sclerosis candidate region on chromosome 9q34. *Eur J Hum Genet* 3:78-86

Stolle C, Glenn G, Zbar B et al. (1998) Improved detection of germline mutations in Von Hippel Lindau disease's tumor suppressor gene. *Hum Mut* 12:417-423

Walther MM, Choyke PL, Glenn G et al. (1999) Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 161:1475-1479

Weirich G, Glenn G, Junker K et al. (1994) Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 160:335-340

Zbar B, Kishida T, Chen F et al. (1996) Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe and Japan. *Hum Mutat* 8:348-357

Zbar B, Lerman M (1998) Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res* 75:163-201

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hartmut P H Neumann  
Medizinische Klinik Abt. 4 – Nephrologie –  
Albert-Ludwigs-Universität  
79106 Freiburg i.B.  
Tel 0761 2703578  
Fax 0761 2703778  
neumann@mm41.ukl.uni-freiburg.de