

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Urothelkarzinom: Pathologie und
Zytologie**

Susani M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft

9) (Ausgabe für Österreich), 31-32

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



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

Urothelkarzinom: Pathologie und Zytologie

M. Susani

Für die Entstehung des Urothelkarzinoms gibt es zwei Theorien: Die eine ist die Feldkanzerisierung des gesamten Harntrakts. Es bestehen genetische Alterationen des gesamten Urothels, die in oligoklonalen Tumoren resultieren. Andererseits wurde aber auch bewiesen, dass multifokale invasive Tumoren monoklonal sein können. Das Urothelkarzinom entwickelt sich aus einer Folge von genetischen Alterationen. Initiale Veränderungen sind Verluste am Chromosom 9, sowohl des kurzen, als auch des langen Armes. Dazu kommen dann Mutationen am HRAS/FGFR3- („fibroblast growth factor receptor 3“) Gen und der mTOR-PIK3CA-Akt-Achse. Zusätzliche Mutationen kommen am Tumor-Supressor-Gen P53 und am Retinoblastom-Gen vor. Dazu gesellen sich weitere chromosomale Alterationen und Veränderung am EGFR-Gen. Die individuellen urothelialen Karzinome haben durchaus unterschiedliche genetische Veränderungen. Daraus resultiert die Eigenschaft des Urothelkarzinoms, synchron multifokal, metachron und in verschiedenen Graden der Aggressivität aufzutreten.

Die Vorläuferläsionen des urothelialen Karzinoms sind alle papillären Tumoren des Stadiums pTa, also nichtinvasive urotheliale Tumoren, und das flache Carcinoma in situ. Die flachen Läsionen und die papillären Tumoren haben eine gemeinsame Zytologie. Die urotheliale Hyperplasie entspricht in ihrer Zytologie der papillären urothelialen Neoplasie mit niedriger maligner Potenz, die urotheliale Dysplasie entspricht zytologisch dem papillären Urothelkarzinom „low grade“, das Carcinoma in situ dem papillären Urothelkarzinom „high grade“.

Rekurrenz/Progression des Tumorgrades/Progression des Tumorstadiums/Survival sind für:

- Papillome: 8 %/8 %/0 %/100 %
- Papilläre urotheliale Neoplasie niedriger maligner Potenz: 25 %/11 %/0–4 %/95–100 %

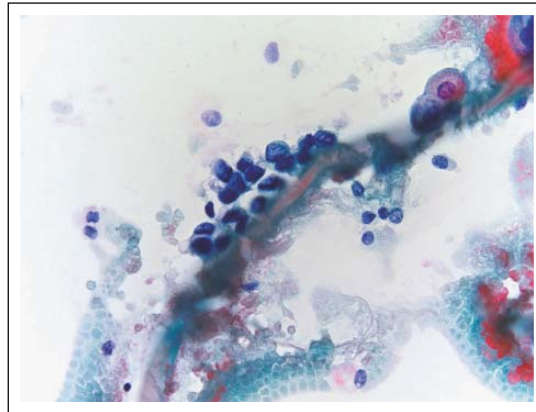


Abbildung 1: Zellen eines Urothelkarzinoms „high grade“ im Harn.

- Urothelkarzinom „low grade“: 48–71 %/20 %/2–12 %/85–95 %
- Urothelkarzinom „high grade“: 75 %/nicht erhebbar/27 %/70–90 %

Die Diagnose des Carcinoma in situ wird histologisch lichtmikroskopisch gestellt. Additiv ist es möglich, eine Immunhistochemie zu Hilfe zu nehmen, mit Antikörper gegen CK20, das dann beim Carcinoma in situ in der gesamten Dicke des Epithels positiv ist. P53 wird im Carcinoma in situ massiv überexprimiert, die Proliferationsrate (bestimmt mit dem Antikörper Ki67) ist hoch und CD44 geht verloren.

Für die Urinzytologie werden 3 Spontanharnuntersuchungen an nachfolgenden Tagen gefordert. Durch die 3-malige Wiederholung steigt die Treffsicherheit von 50 % auf 75–90 %. Für die zytologische Untersuchung kommen Patienten aus der „High-risk“-Gruppe und solche infrage, die bereits ein Karzinom in ihrer Anamnese haben. „High-grade“-Urothelkarzinome (Abb. 1) können mit einer Sicherheit von > 90 % und „Low-grade“-Urothelkarzinome von < 50 % diagnostiziert werden.

In der Konsensus-Konferenz 2014 in Paris über die Harnzytologie wurden Standards für Klassifikation und Terminologie festgelegt. Die diagnostischen Kriterien wurden zum Zwecke einer Reproduzierbarkeit exakt definiert. Die diagnostischen Kategorien der Konsensus-Konferenz sind:

- Negativ für „High-grade“-Urothelkarzinom,
- atypische urotheliale Zellen,
- verdächtig auf das Vorliegen eines „High-grade“-Urothelkarzinoms,
- „High-grade“-Urothelkarzinom,
- „low grade“ urotheliale Neoplasie,
- andere Tumoren, primär oder sekundär.

Ein wichtiger Wachstumstyp, den man vom invasiven Tumor unterscheiden muss, ist das endo-

phytische invertierte Wachstumsmuster von Tumoren. Das invertierte Papillom ist seit Langem bekannt, es besteht aber Konsens, dass Tumoren urotheliale Neoplasien niedriger maligner Potenz, „low grade“ urotheliale Karzinome oder „high grade“ urotheliale Karzinome ein invertiertes Wachstumsmuster haben können. Das invertierte Wachstumsmuster muss als Stadium pTa klassifiziert werden.

Die invasiven Karzinome zeigen oft eine zusätzliche plattenepitheliale, glanduläre oder mikrozystische Differenzierung. Für invasive Karzinome ist das Tumor-Staging der ausschlaggebende prognostische Parameter. Die Invasions-Tiefe scort alle anderen Prognoseparameter aus. Die oberflächliche Tumordinvasion kann entweder auf den bindegewebigen Grundstock des papillären Tumors beschränkt sein, sie kann fokal an der Basis zur Lamina propria hin auftreten oder sie kann extensiv die Lamina propria betreffen, wobei eine oberflächliche Invasion in das papilläre Stroma ohne wesentliche Tumorprogressionen einhergeht. Eine fokale Invasion an der Basis ist mit einer Progressionsrate von 10 % behaftet, eine extensive basale Invasion zeigt hohe Progressionsraten. Die Invasion in der Muscularis propria der Harnblase ist mit einer hohen Metastasierungsrate und Mortalität verbunden. Seit geraumer Zeit besteht die Tendenz, die oberflächlichen Tumoren des Stadiums pT1 zu unterteilen und zwischen pT1a

und pT1b zu unterscheiden. Diese Unterscheidung ist zwar nicht Teil des offiziellen TNM-Systems, wird aber von zahlreichen Pathologen angewandt. Dafür bestehen verschiedene Methoden: Wir bevorzugen eine Unterteilung in pT1a und pT1b, wobei pT1a die innere Hälfte der Lamina propria, pT1b die äußere Hälfte der Lamina propria betrifft. Die Progressionsrate von pT1b beträgt 58 % gegenüber 36 % bei pT1a. Das Risiko, an einem pT1b-Karzinom zu versterben, ist doppelt so hoch verglichen zu pT1a.

Neben den üblichen urothelialen Karzinomen sind seltene Sonderformen bekannt, wobei einige von ihnen durch ein sehr aggressives Verhalten gekennzeichnet sind. Das mikropapilläre Karzinom neigt zu früher Lymphgefäßinvasion und Metastasierung, weiters sind sarkomatöse Varianten, die plasmazytoide Variante und neuroendokrine Karzinome von hoher Aggressivität.

Die Zukunftsaspekte beim urothelialen Karzinom liegen in der Klassifizierung der Tumoren nach ihrer genetischen Eigenschaft. Eine große Anzahl weist Mutationen am p53-Gen auf, ein kleiner Teil hat eine Amplifikation von HER2. Mutationen am FGFR3 sind sehr häufig. Zu den seltenen Veränderungen zählen Mutationen am PIK3CA-Gen. Da erfahrungsgemäß die urothelialen Karzinome unterschiedliche genetische Veränderungen haben, ist zu hoffen, dass sich Therapieformen herauskristallisieren, die auf die vorliegende genetische Alteration zugeschnitten sind.

Als alternativer Ansatz für die individualisierte Therapie wurden Proteine beschrieben, die eine Platinresistenz vorhersagen können. ERCC1 und CD147 wurden *in vitro* untersucht. Klinische Trials bezüglich der Verlässlichkeit dieser Marker in Bezug auf die Platinresistenz sind mir nicht bekannt. Ein dritter Ansatz ist die Immuntherapie des Uro-

thelkarzinoms, wobei klinische Studien bezüglich PD-1, einem Protein von T-Lymphozyten und seinem Liganden, den PDL-1, laufen und bei Patienten angewendet werden, die nach Platintherapie in Progression sind.

Weiterführende Literatur:

<http://paris.soc.wisc.edu/categories.htm>

Ikeda S, Hansel DE, Kurzrock R. Beyond conventional chemotherapy: Emerging molecular targeted and immunotherapy strategies in urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 699–706.

Rosenthal DL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, et al. The John Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I-creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 15–20.

Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI (eds). *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. Springer, Cham, 2015.

WHO Classification of tumors of the Urinary System and the male Genital Organs, 4th Ed. 2004.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Susani

Institut für klinische Pathologie

AKH Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

martin.susani@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](#)